



ISSN 1819-6446

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

4

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2009

**A ROLE OF CARDIOVASCULAR DISORDERS
IN COPD / МЕСТО КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ
ПАТОЛОГИИ ПРИ ХОБЛ**

**СОТАЛОЛ ПРИ СИНДРОМЕ
ТАХИ-БРАДИАРИТМИИ НА ФОНЕ ПОСТОЯННОЙ
ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ**

**КОМБИНИРОВАННАЯ АНГИПЕРТЕНЗИВНАЯ
ТЕРАПИЯ РЕНОПАРЕНХИМАТОЗНОЙ АГ**

**ГАСТРОЭНТЕРОПАТИИ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИЕМОМ
АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ**

**СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИЯ
С ДОБУТАМИНОМ**

**ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОКОНЧАНИЕ)**

КАМЕЛИЯ

16 центров

320 пациентов

24 недели терапии

Достижение целевых

цифр АД - у 96,2% пациентов!¹



ВЕДИКАРДОЛ

Эталонный адrenoблокатор с вазодилатирующими свойствами

Дженерик с доказанной терапевтической эквивалентностью²

Современный выбор достойного и доступного лечения сердечно-сосудистой патологии!

Полезные дополнительные эффекты - дополнительное положительное влияние!^{1,3}



ОАО Акционерное Курганское общество
медицинских препаратов и изделий "СИНТЕЗ"
640008, г. Курган, пр. Конституции, д. 7
тел. (3522) 48-12-46; факс (3522) 48-16-08
<http://www.kurgansintez.ru>

1. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В., Деев А.Д., Шальнова С.А., Оганов Р.Г. Сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. Первые результаты исследования КАМЕЛИЯ. //Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, №1, 2009
2. Бамбышева Е.И., Толпыгина С.Н., Гуранда Д.Ф., Колтунов И.Е., Белопищевская В.Г., Марцевич С.Ю.. Клиническая и фармакокинетическая эквивалентность оригинального и дженерического препаратов карведилола у больных артериальной гипертензией 1-2-й степени. //Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, №3, 2008
3. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В., Деев А.Д., Шальнова С.А., Оганов Р.Г. Сравнение метаболических эффектов карведилола и метопролола у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела / ожирением. Исследование КАМЕЛИЯ. //Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, №2, 2009

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, №4
RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2009; v.5, N 4

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

Тираж: 5000. **Периодичность:** 6 раз в год

Подписной индекс «Роспечати»:

20168 - для индивидуальных подписчиков,

20169 - для предприятий и учреждений

Подписной индекс «Пресса России»:

81306 - для индивидуальных подписчиков,

81309 - для предприятий и учреждений

**Перепечатка и любое воспроизведение
материалов и иллюстраций в печатном
или электронном виде из журнала**

**"Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии"
допускается только с письменного разрешения
Издателя ООО "Столичная Издательская Компания"**

**Журнал включен в Перечень 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**

Отпечатано:

Типография ООО «ТалерПринт»

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

© РФК, 2005-2009

© ООО "Столичная Издательская Компания", 2009

Главный редактор *Editor-in-Chief*

Оганов Р.Г. Oganov R.G.

Заместители главного редактора *Deputy Editors*

Бойцов С. А. Boytsov S.A.
Марцевич С. Ю. Martsevich S.Yu.
Шальнова С. А. Shalnova S.A.

Ответственный секретарь *Editorial Manager*

Кутишенко Н.П. Kutishenko N.P.

Заместитель ответственного секретаря *Deputy Editorial Manager*

Колос И.П. Kolos I.P.

Научный редактор *Scientific Editor*

Аничков Д.А. Anichkov D.A.

Редакционная коллегия *Editorial Board*

Александров Ан. А. (Москва)	Alexandrov An.A. (Moscow)
Ахмеджанов Н.М. (Москва)	Akhmedzhanov N.M. (Moscow)
Васюк Ю.А. (Москва)	Vasyuk Y.A. (Moscow)
Гиляревский С.Р. (Москва)	Gilyarevskiy S.R. (Moscow)
Голиков А.П. (Москва)	Golikov A.P. (Moscow)
Деев А.Д. (Москва)	Deev A.D. (Moscow)
Довгалецкий П.Я. (Саратов)	Dovgalevsky P.Ya. (Saratov)
Задонченко В.С. (Москва)	Zadionchenko V.S. (Moscow)
Закирова А.Н. (Уфа)	Zakirova A.N. (Ufa)
Калинина А.М. (Москва)	Kalinina A.M. (Moscow)
Конради А.О. (Санкт-Петербург)	Konradi A.O. (St-Petersburg)
Кухарчук В.В. (Москва)	Kukharchuk V.V. (Moscow)
Лопатин Ю.М. (Волгоград)	Lopatin Y.M. (Volgograd)
Латфуллин И.А. (Казань)	Latfullin I.A. (Kazan)
Мартынов А.И. (Москва)	Martynov A.I. (Moscow)
Матюшин Г. В. (Красноярск)	Matyushin G.V. (Krasnoyarsk)
Небиеридзе Д.В. (Москва)	Nebieridze D.V. (Moscow)
Никитин Ю.П. (Новосибирск)	Nikitin Y.P. (Novosibirsk)
Перова Н.В. (Москва)	Perova N.V. (Moscow)
Подзолков В.И. (Москва)	Podzolkov V.I. (Moscow)
Поздняков Ю.М. (Жуковский)	Pozdnyakov Y.M. (Zhukovsky)
Савенков М.П. (Москва)	Savenkov M.P. (Moscow)
Сулимов В.А. (Москва)	Sulimov V.A. (Moscow)
Фишман Б.Б. (Великий Новгород)	Fishman B.B. (Veliky Novgorod)
Чазова И.Е. (Москва)	Chazova I.Ye. (Moscow)
Шалаев С.В. (Тюмень)	Shalaev S.V. (Tyumen)
Шостак Н.А. (Москва)	Shostak N.A. (Moscow)
Якусевич В.В. (Ярославль)	Yakusevich V.V. (Yaroslavl)

Адрес редакции: *Editorial address:*

101990, Москва, Петроверигский пер., 10. Moscow 101990
Тел. (495) 925-37-49 Ph. +7 495 625-37-49

E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru 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: <http://www.rpcardio.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

В НОМЕРЕ	4
РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ	
Исследование «КАМЕЛИЯ»: научная значимость и рекомендации для практического врача С.Ю.Марцевич, Н.П.Кутишенко, С.А.Шальнова, Р.Г.Оганов	7
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии Н.А. Кароли, А.П. Ребров	9
Антиаритмическая эффективность соталола у пациентов с синдромом тахи-брадиаритмии на фоне постоянной электрокардиостимуляции при разных точках фиксации предсердного электрода Т.Н. Новикова	17
Переносимость различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии С.В. Мальчикова, Е.И. Тарловская	21
Динамика сердечно-сосудистых факторов риска и качества жизни пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией как результат профилактического консультирования в первичном звене здравоохранения М.И. Шупина	25
Профилактика систолической дисфункции миокарда левого желудочка у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся реваскуляризации миокарда А.Л. Аляви, Б.А. Аляви, М.Л. Кенжаев, С.Р. Кенжаев	33
Эффективность и безопасность комбинированной антигипертензивной терапии у больных ренопаренхиматозной артериальной гипертензией в реальной клинической практике Н.Ю. Боровкова, Н.Н. Боровков, Т.И. Маслова	39
Клинико-экономический анализ эффективности лечения артериальной гипертензии 1-2 степени Л.А. Хаишева, С.В. Шлык, Т.Ю. Быковская	45
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ	
Метопролол и карведилол в терапии острого периода инфаркта миокарда: когда и какой препарат предпочесть Б.Н. Гарифуллин, А.Н. Закирова, Ф.С. Зарудий	51
Эффективность бисопролола у больных артериальной гипертензией с сопутствующей сердечно-легочной патологией Г.Н.Гороховская, М.М. Петина	58
Гастроэнтеропатии, связанные с приемом ацетилсалициловой кислоты: как повысить безопасность лечения А.Л.Комаров	65
МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Стресс-эхокардиография с добутамином: возможности клинического применения в кардиологической практике М.А. Саидова	73
ТОЧКА ЗРЕНИЯ	
Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений: роль статинов С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко	80
К 110-летию открытия ренина. Битва титанов: ингибиторы АПФ и сартаны Л.Н. Малай, А.Н. Мирошниченко, Б.В. Шарыкин, В.В. Конуровский	85
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ	
Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2008 (окончание) Рабочая группа ЕОК по диагностике и лечению острой и хронической Сердечной Недостаточности 2008 в сотрудничестве с Ассоциацией по Сердечной Недостаточности и Европейским Обществом Интенсивной Терапии (окончание)	93
Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению сердечной недостаточности: что нового? Ж.Д. Кобалава	119
ИНФОРМАЦИЯ	
Запуск крупнейшего международного регистра по мониторингу пациентов с ишемической болезнью сердца: пресс-конференция на Европейском конгрессе кардиологов в Барселоне. CLARIFY	121
Шанс остаться в живых Н.В. Долгушина	122
Вниманию авторов	126
Подписка на журнал	127

CONTENTS

IN THE ISSUE	4
EDITORIAL	
The CAMELLIA trial: scientific value and recommends for practitioner S.Y.Martsevich, N.P.Kutishenko, S.A.Shalnova, R.G.Oganov	7
ORIGINAL STUDIES	
Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a role of cardiovascular disorders N.A. Karoli, A.P. Rebrov	9
Antiarrhythmic efficacy of sotalol in patients with tachy-brady syndrome having atrial pacemaker with different atrial electrode position T.N.Novikova.	17
Tolerability of various antihypertensive combinations S.V. Malchikova, E.I. Tarlovskaya	21
Change of cardiovascular risk factors and quality of life in young hypertensive patients as a result of preventive consultation in primary health care M.I. Shupina	25
Prevention of left ventricle systolic dysfunction in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation after cardiac revascularization A.L. Alyavi, B.A. Alyavi, M.L. Kenzhaev, S.R. Kenzhaev	33
Efficacy and safety of combined antihypertensive therapy in patients with renoparenchymal arterial hypertension in actual clinical practice N.J.Borovkova, N.N.Borovkov, T.I.Maslov	39
Clinico-economical analysis of the treatment efficacy in patients with arterial hypertension of 1-2 degrees L.A. Haisheva, S.V. Shlyk, T.Y. Bykovskaya	45
CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY	
Metoprolol and carvedilol in therapy of acute myocardial infarction: when and which drug to prefer B.N. Garifullin, A.N. Zakirova, F.S. Zarudij	51
Bisoprolol efficacy in patients with arterial hypertension associated with cardiopulmonary diseases G.N. Gorokhovskaya, M.M. Petina.	58
Gastroenteropathies associated with acetylsalicylic acid: how to improve safety of therapy. A.L. Komarov	65
DIAGNOSTIC TECHNIQUES	
Dobutamine stress-echocardiography: possibility of clinical usage in cardiology practice M.A. Saidova.	73
POINT OF VIEW	
Primary prevention of cardiovascular complications: value of statins S.Y.Martsevich, N.P.Kutishenko	80
To the 110-th anniversary of renin finding. Fight of Titans: angiotensin converting enzyme inhibitors and sartans L.N. Malay, A.N. Miroshnichenko, B.V. Sharykin, V.V. Konurovsky	85
THERAPY GUIDELINES	
ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 (ending) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the ESC. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) (ending)	93
ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure: what is new? Zh.D.Kobalava.	119
INFORMATION	
Launch of the biggest international register on monitoring patients with ischemic heart disease: press-conference at ESC congress in Barcelona. CLARIFY	121
Chance to survive N.V.Dolgushina	122
To author's attention	126
Subscription to the journal	127

Редакционная статья

Исследование «КАМЕЛИЯ» (с. 7)

В редакционной статье С.Ю. Марцевича и соавторов подводятся основные итоги многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования КАМЕЛИЯ, целью которого была сравнительная оценка эффективности и безопасности двух схем терапии больных АГ и ожирением/повышенной массой тела, основанных, соответственно, на карведилоле и метопрололе.

Parameter	Value
Age, years	55,3±0,6
Men, %	98,3
Moderate COPD, n (%)	74 (31,8)
Severe and very severe COPD, n (%)	159 (68,2)
Body mass index, kg/m ²	25,2±0,3
Duration of smoking, years	37,5±0,8
Smoking index, pack /years	43,9±1,4
Duration of cough, years	18,8±0,06
Duration of dyspnea, years	7,4±0,3
Systolic BP, mm Hg	139,1±1,5
Diastolic BP, mm Hg	87,1±0,9
VC (% from proper)	64,3±1,3
FVC (% from proper)	47,3±1,4
FEV ₁ (% from proper)	43,2±1,3

Table 1. Clinical description of examined patients (n=233)

Показатель	Исходно	ПЭКС	Комбинированная терапия
Количество			
ПФП за месяц	2,14±0,85	1,86±0,73	0,71±0,78 ^{ab}
a- p<0,001 (по сравнению с исходным значением),			
b- p<0,001 (по сравнению с ПЭКС)			

Таблица 2. Среднее количество ПФП в месяц до имплантации ПЭКС, на фоне постоянной электрокардиостимуляции в режиме AAI (1 месяц) и на фоне комбинированной терапии (2 месяца)

Группа	САД (мм рт.ст.)		ДАД (мм рт.ст.)	
	Исходно	Через 12 нед	Исходно	Через 12 нед
A	162±10,2	131,0±15,6*	93,6±7,2	79,1±10,9*
B	157,8±15,8	122,6±16,7*	91,5±10,3	74,1±12,5*
C	157,8±13,2	115,8±15,4*A	90,5±10,4	69,2±8,8*A
D	161,9±17,5	123,7±14,9*	95,9±10,5	74,4±11,6*

Таблица 2. АД в процессе лечения различными антигипертензивными комбинациями (M±SD)

казов от лечения, связанная с побочными эффектами, была наибольшей в группах индапамида ретард/амлодипина и амлодипина/бисопролола. Наиболее часто отказ от лечения был связан с периферическими отеками, кашлем и сердцебиением.

Оригинальные исследования

A role of cardiovascular disorders in COPD/

Место кардиоваскулярной патологии при ХОБЛ (с. 9)

Н.А. Кароли и А.П. Ребров изучили частоту встречаемости и особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Оказалось, что ХОБЛ ассоциируется с артериальной гипертензией в 62,2% случаев, ишемической болезнью сердца — в 27%, атеросклерозом сонных артерий — в 43,6% и хронической сердечной недостаточностью — в 23,6% случаев.

Соталол при синдроме тахи-брадиаритмии на фоне постоянной электрокардиостимуляции (с. 17)

В исследовании Т.Н. Новиковой оценивалась эффективность комбинированной терапии (соталол на фоне постоянной электрокардиостимуляции в режиме AAI) при двух способах фиксации предсердного электрода — в задненижней части межпредсердной перегородки и в области ушка правого предсердия. Показано, что назначение соталола на фоне постоянной электрокардиостимуляции достоверно уменьшает количество пароксизмов фибрилляции предсердий независимо от точки фиксации предсердного электрода.

Переносимость комбинированной антигипертензивной терапии (с. 21)

С.В. Мальчикова и Е.И. Тарловская сравнили переносимость различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией. 140 больных с анамнезом неэффективной антигипертензивной терапии были рандомизированы в 4 группы, получавшие терапию индапамидом ретард/периндоприлом; индапамидом ретард/амлодипином; амлодипином/лизиноприлом и амлодипином/бисопрололом в течение 12 недель. Частота от-

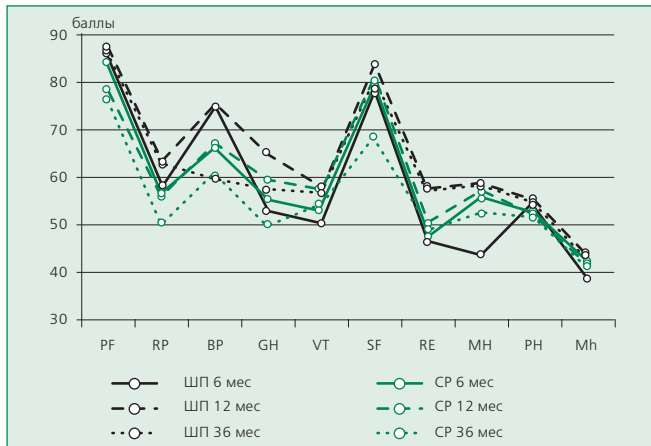


Рисунок. Динамика показателей шкалы опросника качества жизни MOS SF-36 через 6, 12 и 36 месяцев после профилактических мероприятий

Сердечно-сосудистые факторы риска и качество жизни при АГ: результаты профилактического консультирования (с. 25)

М.И. Шупина оценила динамику показателей качества жизни у 114 пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией, прошедших обучение в «Школе здоровья», в сравнении со стандартной немедикаментозной терапией. Автором продемонстрировано, что немедикаментозная коррекция факторов риска является эффективным способом контроля АГ у лиц молодого возраста. Высокая эффективность обучающей программы «Школа здоровья» позволяет рекомендовать ее для широкого применения у больных АГ молодого возраста.

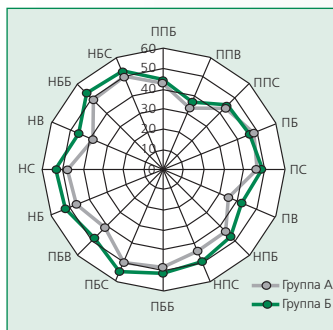


Рисунок. Сегментарная ФВ после реваскуляризации миокарда

Профилактика систолической дисфункции миокарда ЛЖ при ОКС с подъемом сегмента ST (с. 33)

В работе А.Л. Аляви и соавт. изучалось влияние биофлавоноида кверцетина на систолическую дисфункцию левого желудочка у 60 больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся реваскуляризации миокарда. Обнаружено, что раннее назначение кверцетина положительно влияет на систолическую функцию левого желудочка и предотвращает постреперфузионные осложнения.

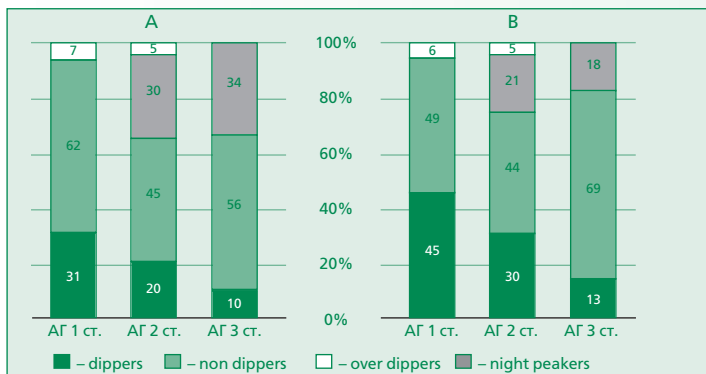


Рисунок. Суточные типы АД у больных ХГН в зависимости от степени тяжести АГ (в %). А — до лечения; В — в результате лечения

Комбинированная антигипертензивная терапия ренопаренхиматозной артериальной гипертензии (с. 39)

Н.Ю. Боровкова и соавт. продемонстрировали хорошую эффективность и безопасность комбинированной антигипертензивной терапии на основе рамиприла, метопролола тартрата, амлодипина безилата, рилменидина у 136 больных артериальной гипертензией с хроническим гломерулонефритом, имеющих сохранную функцию почек.

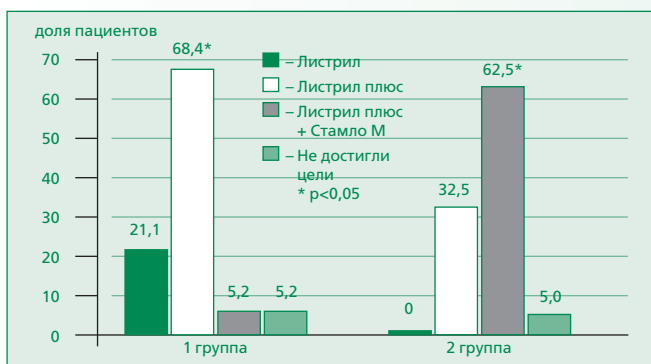


Рис. 2. Доля пациентов, достигших целевого АД в ходе проводимой терапии

Клинико-экономический анализ эффективности лечения артериальной гипертензии (с. 45)

Л.А. Хаишева и соавт. провели клинико-экономический анализ лечения артериальной гипертензии (АГ) у 78 пациентов и показали, что экономически более целесообразно для достижения целевого АД лечение АГ 1 ст. При лечении АГ 2 ст. начинать с назначения фиксированной низкодозовой комбинации гипотензивных препаратов или низкодозовой комбинации с добавлением антагониста кальция.

Препарат	Болюс	Поддерживающая инфузия
Эсмолол	500 мкг/кг в течение 1 минуты, далее 50 мкг/кг/мин в течение 4 минут	60-200 мкг/кг/мин
Метопролол	2,5-5 мг в течение 2-х минут, всего 3 болюса	Отсутствует
Атенолол	5-10 мг (1 мг/мин)	Отсутствует
Пропранолол	0,15 мг/кг	Отсутствует

Таблица 2. Схемы применения БАБ с антиаритмической целью в соответствии с рекомендациями ESC [12]

Актуальные вопросы клинической фармакологии Метопролол и карведилол в терапии инфаркта миокарда (с. 51)

В обзоре Б.Н. Гарифуллина и соавт. анализируются результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований бета-адреноблокаторов в терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и обобщены данные исследований, сравнивавших влияние метопролола тартрата и карведилола на патогенез инфаркта миокарда, а также предложены возможные показания и схемы назначения карведилола в остром периоде инфаркта миокарда.

Эффективность бисопролола при артериальной гипертензии с сопутствующей сердечно-легочной патологией (с. 58)

В работе Г.Н. Гороховской и М.М. Петинной рассматривается применение бета-адреноблокаторов в современной кардиологической практике, особенно их преимущества в лечении больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ишемической болезнью сердца. Обсуждаются особенности применения бисопролола, обусловленные его фармакокинетикой и фармакодинамикой. Представлены его преимущества у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких.

Фактор риска
Факторы высокого риска • Анамнез осложнений язвенной болезни • Сопутствующий прием непрямым антикоагулянтов • Сопутствующий прием кортикостероидов • Сопутствующий прием антитромбоцитарных препаратов, включая низкие дозы АСК Факторы среднего риска • Пожилой возраст (старше 60-65 лет)* • Анамнез язвенной болезни • Подтвержденная инфекция <i>Helicobacter pylori</i> до начала терапии НПВП • Ранние сроки от начала приема НПВП • Высокие дозы НПВП • Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (особенно – сердечно-сосудистых)

Гастроэнтеропатии, связанные с приемом ацетилсалициловой кислоты (с. 65)

В обзоре А.Л. Комарова обсуждаются вопросы гастроэнтерологической безопасности терапии ацетилсалициловой кислотой у больных атеротромбозом. Представлены конкретные практические рекомендации, позволяющие снизить риск желудочно-кишечных осложнений.

Таблица 1. Факторы риска желудочно-кишечного кровотечения и перфорации при приеме НПВП

Методы исследования

Стресс-эхокардиография с добутамином (с. 73)

М.А. Саидова обсуждает возможности стресс-эхокардиографии с добутамином, представляет протоколы проведения пробы, основные показания и противопоказания к исследованию.

Точка зрения

Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений: роль статинов (с. 80)

С.Ю. Марцевич и Н.П. Кутишенко определяют понятие первичной профилактики и анализируют роль статинов в предупреждении осложнений у лиц с отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний, кратко упоминая отдельные рандомизированные контролируемые исследования, в которых изучалась роль статинов в первичной профилактике. Кроме того, авторы затрагивают вопрос о соответствии дженериков статинов оригинальным препаратам.

Битва титанов: ингибиторы АПФ и сартаны (с. 85)

Л.Н. Малай и соавт. обсуждают вопрос: что лучше применить в конкретной клинической ситуации – иАПФ или АРА? Авторы, сравнивая эти два класса лекарственных средств по целому ряду показателей (особенности механизма действия, зарегистрированные показания для каждой из групп препаратов, накопленная к настоящему времени доказательная база клинических исследований, стоимость и переносимость лечения), четко определяют место иАПФ и АРА в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Рекомендации по лечению

Европейские рекомендации по сердечной недостаточности (с. 93)

Перевод Рекомендаций Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2008 года (окончание) с комментариями эксперта – профессора Ж.Д. Кобалава.

ИССЛЕДОВАНИЕ «КАМЕЛИЯ»: НАУЧНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

С.Ю.Марцевич, Н.П.Кутишенко, С.А.Шальнова, Р.Г.Оганов

Исследование КАМЕЛИЯ (сравнение терапии, основанной на **КА**рведилоле и **МЕ**топрололе, у **БО**льных артериальной гипертонией и **И**збыточной массой тела/ожирением. Многоцентровое, открытое, параллельное, ступенчатое, рандомизированное исследование, направленное на достижение целевого уровня артериального давления при длительной терапии), подробно освещалось в предыдущих номерах журнала Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии [1-3]. Это исследование было многоцентровым рандомизированным контролируемым исследованием (РКИ), целью которого была нормализация АД у больных артериальной гипертонией (АГ) и ожирением с помощью ступенчатой схемы терапии, основанной на двух разных бета-адреноблокаторах (ББ). В данной публикации подводится итог научной и практической значимости этого исследования.

В первую очередь возникает закономерный вопрос, почему именно группа ББ была выбрана в качестве основной в лечении данной категории больных. АГ является лидером среди заболеваний не только по вкладу в показатели смертности, но и по количеству лекарственных препаратов, использующихся для лечения. Несмотря на огромное количество исследований, выполненных по самым строгим требованиям доказательной медицины, а также множество обобщающих их результаты мета-анализов, до сих пор высказываются противоречивые суждения о том, каким именно препаратам следует отдавать предпочтение в качестве препаратов первой линии для лечения больных АГ. Интересно, что за последние годы не было предложено ни одной принципиально новой группы антигипертензивных препаратов, и первенство выбора оспаривают в основном препараты, введенные в клиническую практику как минимум более 10 лет тому назад.

В последних клинических рекомендациях по лечению АГ [4] в качестве основных групп антигипертензивных препаратов (АГП) рассматриваются диуретики, ББ, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина. За всеми этими группами признается в целом одинаковое положительное влияние на прогноз заболевания. Выбор же АГП рекомендуется делать исходя из так называемых дополнительных показаний и противопоказаний к их назначению. Иными словами, в рекомендациях признается, что данных доказательной медицины часто недостаточно для того, чтобы обозначить приоритет той или иной группы АГП, — и алгоритм выбора препарата строят на относительно невысоком уровне доказательности (так называемый уровень доказательности С, к ко-

торому относят «Общее мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров»).

Все сказанное выше можно проиллюстрировать на примере ББ. Как известно, эта группа препаратов неоднократно демонстрировала способность влиять на исходы АГ, по крайней мере, не хуже, чем другие группы АГП. Лишь в одном РКИ — LIFE — было показано, что ББ уступают антагонистам рецепторов ангиотензина (и то на очень селективной группе больных) во влиянии на первичную конечную точку [5]. Тем не менее, анализ результатов ряда крупных РКИ по вторичным конечным точкам, анализ в подгруппах, а также данные ряда (но далеко не всех) мета-анализов, а иногда и просто мнения экспертов явились поводом для ограничения роли ББ в лечении АГ, по крайней мере, у определенных категорий больных, к которым, в первую очередь, относили лиц с сопутствующими метаболическими нарушениями (метаболическим синдромом или отдельными его компонентами).

В этой связи крайне интересен вопрос о так называемом класс-эффекте лекарственных препаратов. С одной стороны, очевидно, что между разными препаратами одного и того же класса могут быть определенные различия, хотя бы потому, что различия существуют в их химической структуре. С другой стороны, данных доказательной медицины очень часто недостаточно, чтобы оценить, насколько эти различия значимы для клиники. Поэтому в клинических рекомендациях, как правило, упоминаются не конкретные препараты, а классы препаратов в целом. В качестве примера можно, опять же, привести ББ. Определенные различия в фармакологическом действии разных препаратов этой группы достаточно очевидны, однако при обсуждении проблемы ББ эти препараты обычно рассматривают в целом, перенося свойства одних препаратов этой группы (в том числе и отрицательные) на всю группу в целом. Так, например, продемонстрированную в ряде мета-анализов [6] способность ББ усугублять метаболические нарушения и провоцировать за счет этого развитие новых случаев сахарного диабета часто считают свойством всей группы ББ [7, 8].

В рекомендациях по лечению АГ Европейского общества кардиологов 2007 г. [4] выделяют 2 ББ (карведилол и небиволол), не обладающие отрицательным метаболическим эффектом (в рекомендациях ВНОК [9] к этому списку добавлен бисопролол), однако эти заключения не подкреплены данными доказательной медицины: нам не известно ни одного ранее проведенного крупного РКИ, в котором сравнивали бы эффект разных ББ у больных с АГ и метаболическими

нарушениями. Отчетливые различия во влиянии на показатели метаболизма между разными ББ были продемонстрированы лишь у больных с сахарным диабетом: в исследовании GEMINI было показано, что карведилол в отличие от метопролола не увеличивает массу тела, не влияет отрицательно на контроль гликемии, не ухудшает показатели липидного обмена [10].

В исследовании КАМЕЛИЯ практически впервые сравнили эффективность и безопасность двух ББ у больных АГ и сопутствующим ожирением. Такие больные, как известно, составляют немалую часть от всех больных АГ, соответственно, проблема выбора АГП у них является важной с практической точки зрения.

Прежде чем сравнивать эффективность двух использованных в исследовании ББ, необходимо подчеркнуть, что для демонстрации возможных различий близких по действию препаратов необходимо тщательно спланировать исследование, включить в него достаточное количество однородных по характеристикам больных, грамотно провести рандомизацию и оценить ее качество. Лишь при соблюдении этих условий полученные между группами различия (если они действительно получены) можно отнести именно за счет различий в действии изучаемых препаратов.

Напомним, что проверка качества рандомизации показала, что обе группы — основная, получавшая карведилол в виде дженерика Ведикардола, и контрольная, получавшая метопролола тартрат обычной продолжительности действия, — не отличались между собой по возрасту, полу, тяжести заболевания и особенностям его течения. Одинаковость сформированных в исследовании групп дала возможность отнести выявленные в исследовании различия именно за счет различий в действии изучаемых препаратов. Было показано, что существуют достоверные различия между двумя ББ во влиянии на показатели метаболизма. Карведилол (в отличие от метопролола) снижал содержание глюкозы в крови, уровень мочевой кислоты, улучшал показатели липидного спектра. У больных, получавших карведилол, наблюдалось отчетливое снижение массы тела, более выраженное, чем у больных, получавших метопролол.

Таким образом, по данным исследования КАМЕЛИЯ, использование карведилола у больных с АГ и ожирением при такой же антигипертензивной эффективности, как и при применении метопролола, оказывало значительно более благоприятный эффект на показатели метаболизма. Это позволяет рекомендовать отдавать предпочтение именно карведилолу при назначении ББ таким больным.

В исследовании КАМЕЛИЯ был продемонстрирован еще один важный факт. Ступенчатая терапия АГ (при неэффективности ББ к ним добавляли амлодипин, а затем гидрохлортиазид) позволила достичь целевых цифр АД у 96% больных (!). Этот факт демонстрирует принципиальную возможность адекватного лечения АГ в полном соответствии с современными клиническими рекомендациями при условии посещения больными врача 1 раз в месяц (как это было в исследовании КАМЕЛИЯ).

Не менее важно, что в исследовании КАМЕЛИЯ использовались только дженерики. Как известно, дженерики стоят значительно меньше, чем оригинальные препараты, однако далеко не всегда по своим клиническим свойствам эквивалентны последним. Используемые в исследовании КАМЕЛИЯ дженерики (препараты, выпускаемые компанией «Синтез») продемонстрировали вполне приемлемый уровень эффективности и безопасности. Этот факт свидетельствует о том, что использованная в исследовании КАМЕЛИЯ схема лекарственной терапии является не только вполне реальной для практического врача, но и доступной для больного.

Участники исследования КАМЕЛИЯ выражают надежду, что полученные в нем результаты будут востребованы практической медициной и смогут использоваться в повседневной клинической практике.

Исследование КАМЕЛИЯ разрабатывалось и проводилось секцией Рациональной фармакотерапии ВНОК. Его выполнение, однако, было бы невозможным без спонсорской и организационной поддержки фармацевтической компании «Синтез». Неоценимую роль в организации и проведении исследования КАМЕЛИЯ сыграл представитель компании «Синтез» Олег Владимирович Попов. К огромному сожалению, О.В.Попов скоропостижно скончался 3 июля 2009 г.

Литература

1. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. от имени рабочей группы исследования КАМЕЛИЯ. Исследование КАМЕЛИЯ: сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, 2008;(5):34-8.
2. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В. и др. Сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. Первые результаты исследования КАМЕЛИЯ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, 2009;(1):23-7.
3. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В. и др. Сравнение метаболических эффектов карведилола и метопролола у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. Исследование КАМЕЛИЯ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2009;(2):33-8.
4. 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.
5. Dahlöf 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.
6. Elliott W., Meyer P. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007;369:201-7.
7. 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.
8. Beevers D.G. The end of β -blockers for uncomplicated hypertension. Lancet 2005;366:1510-2.
9. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6):3-32.
10. 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.

COMORBIDITY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: A ROLE OF CARDIOVASCULAR DISORDERS

N.A. Karoli*, A.P. Rebrov

Chair of Hospital Therapy, Saratov State Medical University. Bolshaya Kazachia ul. 112, Saratov, 410012 Russia

Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a role of cardiovascular disorders

N.A. Karoli*, A.P. Rebrov

Chair of Hospital Therapy, Saratov State Medical University. Bolshaya Kazachia ul. 112, Saratov, 410012 Russia

Aim. To study prevalence and features of cardiovascular diseases (arterial hypertension, ischemic heart disease, chronic heart failure) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods. 233 patients with COPD (229 men, 4 women; $55,3 \pm 0,6$ y.o.) were examined. General clinical examination, including body mass index calculation, 6-min walk test, blood analysis, electrocardiography, echocardiography, investigation of respiratory function, pulseoxymetry was carried out. Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) index was also evaluated.

Results. COPD is associated with arterial hypertension in 62,2% of cases, ischemic heart disease - 27%, carotid atherosclerosis - 43,6%, chronic heart failure in 23,6% of cases. Risk factors of ischemic heart disease in COPD patients include: age, COPD severity, bronchial obstruction severity (decrease of forced expiratory volume), systemic inflammation (high level of C-reactive protein). Patients with severe and very severe COPD had CIIS index >20 1,8 times more often than patients with moderate COPD. Significant correlation of CIIS index with pulmonary hypertension ($r=0,21$, $p<0,05$), end-diastolic dimension of right ventricle ($r=0,24$, $p<0,05$) and left ventricle ($r=0,33$, $p<0,05$), left ventricle ejection fraction ($r=-0,40$, $p<0,01$) was found.

Conclusion. COPD is associated with cardiovascular diseases. CIIS index can help to detect previous myocardial infarction in COPD patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular diseases, comorbidity.

Rational Pharmacother. Card. 2009;4:9-16

Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии

Н.А. Кароли*, А.П. Ребров

Кафедра госпитальной терапии Саратовского государственного медицинского университета. 410012, Саратов, Б. Казачья ул., 112

Цель. Изучить у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) частоту встречаемости и особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материал и методы. Обследовано 233 больных ХОБЛ (229 мужчин, 4 женщины; возраст $55,30 \pm 0,62$ лет). Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, включая определение индекса массы тела, шестиминутный тест с физической нагрузкой, общий анализ крови, ЭКГ, ЭХОКГ, исследование функции внешнего дыхания, пульсоксиметрию. Также определялся индекс CIIS (Cardiac Infarction Injury Score).

Результаты. ХОБЛ ассоциируется с АГ в 62,2% случаев, ИБС - 27%, атеросклерозом сонных артерий - 43,6% и ХСН в 23,6% случаев. Значимыми факторами риска ИБС у больных ХОБЛ являются возраст, тяжесть течения ХОБЛ и выраженность бронхообструкции (снижение объема форсированного выдоха), системное воспаление (высокий уровень С-реактивного белка). У пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ индекс CIIS >20 баллов выявлялся в 1,8 раз чаще, чем у пациентов со среднетяжелым течением. Выявлена достоверная связь индекса CIIS с давлением в легочной артерии ($r=0,21$, $p<0,05$), конечным диастолическим размером правого ($r=0,24$, $p<0,05$) и левого ($r=0,33$, $p<0,05$) желудочков, фракцией выброса левого желудочка ($r=-0,40$, $p<0,01$).

Заключение. ХОБЛ ассоциируется с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Индекс CIIS может помочь в выявлении перенесенного инфаркта миокарда у пациентов с ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания, коморбидность.

РФК 2009;4:9-16

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): rebrov@sgu.ru

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) holds the third place among death reasons in people over age 50. Several researchers demonstrate that if pulmonary disease does not cause death itself, mortality is determined mainly by cardiovascular diseases (myocardial infarction, other ischemic heart disease (IHD) forms) and lung cancer [1-3].

Data of COPD and IHD relationship are rather contradictory. On one hand, there are data that atherosclerosis, especially coronary one, is rare and mild in patients with chronic pulmonary diseases. On the other hand it was ascertained that IHD is one of the most frequent diseases which accompany COPD, as well as arterial hypertension (HT) [4]. There are some evidences that COPD doubles-triples cardiovascular disease risk [5], and these disorders are one of the main reasons of such patients' repeated hospitalizations [6]. Another research showed that COPD can be regarded as independent IHD risk factor together with age, smoking, cholesterol level and systolic blood pressure (BP) [7,8].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает третье место среди причин смертности в возрастной группе старше 50 лет. В ряде работ показано, что если само заболевание дыхательной системы не является причиной смерти у больных ХОБЛ, то летальность обусловлена преимущественно заболеваниями сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, другие формы ишемической болезни сердца (ИБС)) и раком легкого [1-3].

Данные о взаимосвязи ХОБЛ и ИБС противоречивы. С одной стороны, имеются указания на то, что у больных хроническими заболеваниями легких атеросклероз сосудов большого круга кровообращения, особенно венечных, встречается редко и слабо выражен. С другой стороны, установлено, что ИБС относится к наиболее часто встречающимся заболеваниям, сопутствующим ХОБЛ, наряду с артериальной гипертензией (АГ) [4]. Имеются данные о том, что ХОБЛ в два-три раза повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [5], которые

Table 1. Clinical description of examined patients (n=233)

Parameter	Value
Age, years	55,3±0,6
Men, %	98,3
Moderate COPD, n (%)	74 (31,8)
Severe and very severe COPD, n (%)	159 (68,2)
Body mass index, kg/m ²	25,2±0,3
Duration of smoking, years	37,5±0,8
Smoking index, pack /years	43,9±1,4
Duration of cough, years	18,8±0,06
Duration of dyspnea, years	7,4±0,3
Systolic BP, mm Hg	139,1±1,5
Diastolic BP, mm Hg	87,1±0,9
VC (% from proper)	64,3±1,3
FVC (% from proper)	47,3±1,4
FEV ₁ (% from proper)	43,2±1,3
At this table and tables 2-4: VC - vital capacity of the lungs; FVC – forced vital capacity of the lungs; FEV ₁ – forced expiratory volume during the first second.	

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов (n=233)

Показатель	Значение
Возраст, лет	55,3±0,6
Мужчины, %	98,3
Среднетяжелая ХОБЛ, n (%)	74 (31,8)
Тяжелая и крайне тяжелая ХОБЛ, n (%)	159 (68,2)
Индекс массы тела, кг/м ²	25,2±0,3
Длительность курения, лет	37,5±0,8
Индекс курения, пачка/лет	43,9±1,4
Длительность кашля, лет	18,8±0,6
Длительность одышки, лет	7,4±0,3
Систолическое АД, мм рт.ст.	139,1±1,5
Диастолическое АД, мм рт.ст.	87,1±0,9
ЖЕЛ (% от должного)	64,3±1,3
ФЖЕЛ (% от должного)	47,3±1,4
ОФВ ₁ (% от должного)	43,2±1,3
Здесь и в табл. 2-4: ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду	

The aim of the work was to estimate prevalence and features of cardiovascular diseases (hypertension, IHD, chronic heart failure) in COPD patients.

Material and methods

A total of 233 COPD patients of Saratov Regional Clinical Hospital respiratory diseases department were examined (Table 1).

All patients underwent clinical examination including body mass index calculation, 6-min walk test, clinical blood test, ECG, echocardiography, C-reactive protein (CRP) level determination, spirometric tests, pulse oxymetry. Case history, pe-

являются одной из основных причин повторных госпитализаций этих пациентов [6]. В ряде работ показано, что наличие ХОБЛ можно рассматривать как независимый фактор риска ИБС наряду с возрастом, курением, уровнем холестерина, систолическим артериальным давлением (АД) [7, 8].

Цель работы – изучение частоты встречаемости и особенностей течения кардиоваскулярной патологии (АГ, ИБС, хроническая сердечная недостаточность) у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Материал и методы

Было обследовано 233 больных ХОБЛ, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении Областной клинической больницы г. Саратова (табл. 1).

Всем пациентам проводились общеклиническое обследование, включая определение индекса массы тела, шестиминутный тест с физической нагрузкой, общий анализ крови, ЭКГ, ЭХОКГ, определение уровня С-реактивного белка (СРБ), исследование функции внешнего дыхания, пульсоксиметрия. Особое внимание уделялось изучению истории заболевания, особенностей его течения, состоянию основных функциональных систем.

Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с критериями ATS/ERS (2004 г.) [9] после проведения спирографического исследования.

АГ выявляли на основании как минимум трехкратной регистрации повышения АД ≥ 140/90 мм рт.ст. при казуальном измерении артериального давления по методу Н.С. Короткова либо при употреблении пациентом антигипертензивных препаратов.

Диагностика сопутствующей ИБС основывалась на свидетельствах о перенесенном ранее или в данную госпитализацию инфаркте миокарда (типичные изменения ЭКГ, повышение кардиоспецифичных ферментов), а также на типичных клинических проявлениях стенокардии, подтвержденных инструментальными методами исследования (коронарография, суточное мониторирование ЭКГ, нагрузочные тесты с физической нагрузкой). Учитывая, что проведение нагрузочных тестов у больных ХОБЛ ограничено из-за явлений дыхательной недостаточности, преобладали пациенты с перенесенным инфарктом миокарда.

В качестве скринингового метода для выявления ранних изменений артериальной стенки, связанных с процессами атеросклероза, в соответствии с рекомендациями Американской кардиологической ассоциации, использовался метод ультразвукового исследования сонных артерий.

Статистическая обработка производилась при помощи пакетов статистических программ Biostat (Analystsoft), Statistica 6 (Statsoft). Использовали описательную статистику, t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, критерий χ^2 . Различия между изучаемыми параметра-

cularities of disease development, condition of main functional systems were given special attention.

COPD was diagnosed in accordance to ATS/ERS criteria (2004) [9] after respiratory function test.

Hypertension was fixed on the basis of at least thrice-repeated registration of BP $\geq 140/90$ mm Hg by Korotkoff method or in cases of using antihypertensive agents.

Diagnosis of concomitant IHD was based on the previous myocardial infarction evidence (typical ECG changes, cardiospecific enzymes increase), as well as on typical clinical angina manifestations, confirmed by instrumental methods (coronarography, ECG 24-hour's monitoring, exercise tolerance tests). As exercise tolerance tests in COPD patients have limitations due to respiratory insufficiency, patients with previous myocardial infarction were predominant.

As a screening method for arterial wall early atherosclerotic changes detection ultrasound examination of carotid arteries was used in accordance to American Heart Association guidelines.

Data processing was carried out using Biostat (Analyst-soft), Statistica 6 (Statsoft) programs. Descriptive statistics, Student's t-test, Mann-Whitney test, χ^2 test were used. Differences between studied parameters were considered significant at $p < 0,05$. Data are presented as $M \pm m$.

Results and discussion

145 (62,2%) examined patients had HT; HT of I degree prevailed. HT was revealed in 41,9% patients with mild and moderate COPD and in 66% patients with severe and very severe disease course ($p < 0,001$).

63 (27%) patients had IHD: 33 – previous myocardial infarction, 30 – angina pectoris. Among patients with previous myocardial infarction 17 had infarction without Q and 16 – Q-infarction. Painless form of myocardial infarction was registered in 17 (51,5%) patients. It was diagnosed on the basis of typical ECG-signs of previous myocardial infarction. Time of myocardial infarction in such patients was not defined as it was revealed only during the hospitalization when the study was held. Predominant infarction location was not determined: 54,2% of patients had anterior myocardial infarction with different zone of spread (from anteroseptal to widespread anterior) and 45,8% had inferior myocardial infarction.

IHD prevalence was 2,5 times higher in patients aged 50-60 years than in patients under 50. Distribution of IHD clinical forms in COPD patients of different age groups attracts attention: while patients under 60 years had angina pectoris and myocardial infarction with almost equal frequency, patients over 60 years had myocardial infarction 3,5 times more frequently than angina pectoris. IHD was found in 49% of patients over age 60, at that myocardial infarction occurred significantly more frequently than at age under 50 years ($p < 0,001$). Average age of examined patients at the time of myocardial infarction development (with clearly defined

ми признавали статистически значимым при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

АГ выявлена у 145 (62,2%) обследованных пациентов; преобладала АГ 1-й степени. АГ имела у 41,9% пациента с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ и у 66% пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания ($p < 0,001$).

ИБС выявлена у 63 (27%) пациентов: инфаркт миокарда – у 33, стенокардия – у 30 человек. Среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда, инфаркт без Q был у 17 человек, Q-инфаркт – у 16 пациентов. У 17 (51,5%) пациентов с перенесенным инфарктом миокарда отмечена безболевая форма. Диагностика последнего основывалась на типичных ЭКГ-признаках перенесенного инфаркта миокарда. Давность инфаркта миокарда у этих пациентов установить не удалось, так как он был выявлен лишь при данной госпитализации пациента. Не установлено преимущественной локализации инфаркта миокарда: у 54,2% больных выявлен передний инфаркт миокарда с различной зоной распространения (от переднеперегородочного до распространенного переднего), а у 45,8% – задний инфаркт миокарда.

У больных ХОБЛ в возрасте 50-60 лет встречаемость ИБС в 2,5 раза превышала аналогичный показатель у пациентов моложе 50 лет. Обращает на себя внимание распределение клинических форм ИБС у пациентов с ХОБЛ разных возрастных групп: до 60 лет стенокардия и инфаркт миокарда отмечались практически с одинаковой частотой, а в возрасте старше 60 лет частота инфаркта миокарда в 3,5 раза превышала встречаемость стенокардии. В возрасте старше 60 лет ИБС выявлена у 49% пациентов, при этом инфаркт миокарда отмечался достоверно чаще, чем в возрасте менее 50 лет ($p < 0,001$). Средний возраст обследованных пациентов при развитии инфаркта миокарда (с точно установленным сроком развития) составил $56,7 \pm 2,01$ лет. При этом, однако, необходимо отметить, что из 14 пациентов в возрасте от 50 до 60 лет, перенесших инфаркт миокарда, 9 человек перенесли его в возрасте до 50 лет. Из 18 пациентов старше 60 лет четверо перенесли инфаркт миокарда в возрасте 57-59 лет, а трое имели рубцовые изменения миокарда. Таким образом, у 28,1% пациентов с ХОБЛ инфаркт миокарда развивается в возрасте моложе 50 лет.

Пациенты с наличием и отсутствием ИБС достоверно различались между собой по возрасту ($p < 0,001$), тяжести заболевания ($p < 0,01$), длительности и интенсивности курения ($p < 0,001$ и $p < 0,01$, соответственно), выраженности обструктивных нарушений ($p < 0,05$) (табл. 2). У пациентов с тяжелым течением ХОБЛ инфаркт миокарда выявлялся в 2,1 раза чаще, чем у пациентов со среднетяжелым течением заболевания (17,1% и 8%, соответственно). В то же время, по индексу массы

Table 2. Patients clinical characteristics depending on presence of IHD and its form

Parameter	Without IHD n=169	Angina pectoris, MI (during current hospitalization) n=64	Previous MI n=33
Age, years	53,6±0,7	59,2±1,1***	62,4±1,6***
Men, %	97,5	100	100
Moderate COPD, n (%)	63 (37,3)	12 (18,8)**	6 (18,2)*
Severe and very severe COPD, n (%)	106 (62,7)	52 (81,2)**	27 (81,8)*
Body mass index, kg/m ²	24,9±0,37	26,1±0,73	26,6±0,97
Smoking index, pack/years	41±1,45	50,1±3,07**	51,6±4,28**
Duration of cough, years	18,5±0,7	19,1±1,1	17,9±1,6
Duration of dyspnea, years	7,1±0,4	8,2±0,7	7,5±0,9
Hypertension, n (%)	101 (59,8%)	44 (68,8%)	22 (66,7%)
Systolic BP, mm Hg	139,3±1,7	139±3,1	137,2±4,6
Diastolic BP, mm Hg	87,7±1,0	85,7±1,8	84±2,7
VC (% from proper)	64,5±1,5	64,8±2,8	70,2±5,0
FVC (% from proper)	47,3±1,6	46,4±2,9	40,7±4,8
FEV ₁ (% from proper)	44,2±1,6	35,8±2,7*	34,2±3,4*
Cholesterol level, mmol/l	4,6±0,2	4,7±0,2	4,7±0,5
White blood cells, *10 ⁹ /l	7,07±0,19	7,11±0,27	6,34±0,31
Fibrinogen, g/l	5,62±0,35	6,17±0,43	6,14±0,54
CRP above 3 mg/l, %	26	42,3	45,5
Common carotid artery diameter, mm	7,56±0,14	7,35±0,27	7,27±0,53
Common carotid artery intima-media thickness, cm	0,93±0,06	1,05±0,08	0,96±0,11
Presence of common carotid artery atherosclerosis (IMT≥1 mm), %	40,5%	51,5%	42,9%

*-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001 (as compared to the group of patients without IHD); MI - myocardial infarction.

development period) was 56,7±2.0 years. However, it should be mentioned that 9 of 14 patients aged of 50-60 years with previous myocardial infarction had it at age under 50 years. 4 of 18 patients over 60 years had myocardial infarction at age 57-59 years and 3 patients had cicatricial myocardial changes. So, in 28,1% of COPD patients myocardial infarction developed at age under 50.

Patients with and without IHD differed significantly in age ($p<0,001$), disease severity ($p<0,01$), duration and intensity of smoking ($p<0,001$ and $p<0,01$ respectively), and obstructive abnormalities intensity ($p<0,05$) (Table 2). Myocardial infarction in patients with severe COPD occurred 2,1 times more often than in patients with moderate COPD (17,1% and 8% respectively). At the same time, patients did not distinguish significantly in body mass index, HP frequency, cholesterol and fibrinogen levels, although tendency to higher fibrinogen level in COPD patients with myocardial infarction was noted. Moreover patients with IHD showed increase in CRP level 1,6 times more frequently than patients without IHD (42,3% and 26% respectively). The correlation between CRP level and FEV₁ in patients with IHD in anamnesis ($r=-0,44$, $p<0,05$), especially in those with previous myocardial infarction ($r=-0,81$, $p<0,01$) should be noted.

When estimating early manifestations of atherosclerosis the tendency to carotid artery intima-media thickness (IMT) increase in COPD patients with IHD compared to those with-

тела, частоте АГ, уровню холестерина и фибриногена пациенты обеих групп статистически значимо не различались между собой, хотя и отмечена тенденция к более высокому уровню фибриногена у больных ХОБЛ с инфарктом миокарда. У пациентов с ИБС также в 1,6 раз чаще выявлялось повышение СРБ (42,3%) по сравнению с больными без ИБС (26%). Необходимо отметить наличие взаимосвязи между уровнем СРБ и ОФВ₁ у лиц с анамнезом ИБС ($r=-0,44$, $p<0,05$), преимущественно ($r=-0,81$, $p<0,01$) у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда.

При оценке ранних проявлений атеросклероза установлена тенденция к увеличению толщины «интима-медия» (ТИМ) общей сонной артерии у больных ХОБЛ с ИБС по сравнению с таковыми без ИБС и достоверное увеличение по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы ($0,68\pm0,10$, $p<0,05$). Увеличение ТИМ от 1 до 1,3 мм выявлено у 16,7% пациентов без ИБС и у 24,2% пациентов с ИБС, а наличие бляшки (ТИМ $\geq 1,3$ мм) у 23,8% пациентов без ИБС и у 27,3% больных ХОБЛ с ИБС.

Среди обследованных пациентов с ХОБЛ у 55 (23,6%) больных имелись признаки сердечной недостаточности по большому кругу и у девяти пациентов также имелись признаки декомпенсации по малому кругу кровообращения. Были выделены две группы пациентов с тяжелым течением заболевания (табл. 3) в зави-

Таблица 2. Клиническая характеристика обследованных пациентов в зависимости от наличия и формы ИБС

Показатель	Без ИБС, n=169	Стенокардия, ИМ (в данную госпитализацию), n=64	Перенесенный ИМ, n=33
Возраст, лет	53,6±0,7	59,2±1,1***	62,4±1,6***
Мужчины, %	97,5	100	100
Среднетяжелая ХОБЛ, n (%)	63 (37,3)	12 (18,8)**	6 (18,2)*
Тяжелая и крайне тяжелая ХОБЛ, n (%)	106 (62,7)	52 (81,2)**	27 (81,8)*
Индекс массы тела, кг/м ²	24,9±0,37	26,1±0,73	26,6±0,97
Индекс курения, пачка/лет	41±1,45	50,1±3,07**	51,6±4,28**
Длительность кашля, лет	18,5±0,7	19,1±1,1	17,9±1,6
Длительность одышки, лет	7,1±0,4	8,2±0,7	7,5±0,9
Наличие АГ, n (%)	101 (59,8%)	44 (68,8%)	22 (66,7%)
Систолическое АД, мм рт.ст.	139,3±1,7	139±3,1	137,2±4,6
Диастолическое АД, мм рт.ст.	87,7±1,0	85,7±1,8	84±2,7
ЖЕЛ (% от должного)	64,5±1,5	64,8±2,8	70,2±5,0
ФЖЕЛ (% от должного)	47,3±1,6	46,4±2,9	40,7±4,8
ОФВ ₁ (% от должного)	44,2±1,6	35,8±2,7*	34,2±3,4*
Общий холестерин, ммоль/л	4,6±0,2	4,7±0,2	4,7±0,5
Лейкоциты крови, *10 ⁹ /л	7,07±0,19	7,11±0,27	6,34±0,31
Фибриноген, г/л	5,62±0,35	6,17±0,43	6,14±0,54
СРБ более 3 мг/л, %	26	42,3	45,5
Диаметр общей сонной артерии, мм	7,56±0,14	7,35±0,27	7,27±0,53
Толщина «интима-медиа» общей сонной артерии, см	0,93±0,06	1,05±0,08	0,96±0,11
Наличие атеросклероза общей сонной артерии (толщина «интима-медия» ≥ 1 мм), %	40,5%	51,5%	42,9%

*-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001 (по сравнению с группой больных без ИБС); ИМ-инфаркт миокарда

out IHD was outlined, as well as significant increase of IMT compared to healthy people from the control group (0,68±0,10, p<0,05). IMT increase from 1 to 1,3 mm was found in 16,7% of patients without IHD and in 24,2% of patients with IHD, and plaque was present (IMT≥1,3 mm) in 23,8% of patients without IHD and in 27,3% of COPD patients with IHD.

55 (23,6%) COPD patients among examined ones had evidence of systemic circulation heart failure, 9 patients had also symptoms of pulmonary circulation heart failure decompensation. Patients with severe disease course were divided into two groups depending on presence or absence of chronic heart failure (CHF) (Table 3).

Patients were comparable by sex, age, HT frequency, body mass index, duration and intensity of smoking. CHF patients had previous myocardial infarctions more often (6 patients in the first group and 13 patients in the second one). Patients without CHF had higher systolic and diastolic BP. It is confirmed by data, showing BP decrease in COPD patients with severe respiratory insufficiency and heart failure even in those with HT in anamnesis. Systolic BP below 120 mm Hg was registered in 10 patients with CHF and only in 2 patients without it ($\chi^2=10,92$, p<0,001). Patients with CHF compared to patients without CHF demonstrated reduction in tolerance to physical exercise (6-min walk test) (p<0,001) and more

симости от наличия или отсутствия хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, частоте АГ, индексу массы тела, длительности и интенсивности курения. У пациентов с ХСН отмечалась большая частота перенесенных инфарктов миокарда (6 пациентов в первой группе и 13 больных во второй группе). У пациентов без признаков ХСН отмечались более высокие уровни систолического и диастолического АД. Это подтверждают данные о снижении уровня АД при развитии тяжелой дыхательной недостаточности и сердечной недостаточности у больных ХОБЛ, даже имеющих анамнез АГ. Систолическое АД менее 120 мм рт.ст. зарегистрировано у 10 пациентов с ХСН и лишь у двух пациентов без таковой ($\chi^2=10,92$, p<0,001). Выявлено снижение толерантности к физическим нагрузкам (проба с шестиминутной ходьбой) (p<0,001) и более выраженная гипоксемия (p<0,001) у пациентов с ХСН по сравнению с пациентами без признаков сердечной недостаточности.

Основным методом неинвазивной диагностики перенесенного инфаркта миокарда в клинической практике остается электрокардиография, при этом признаками перенесенного инфаркта миокарда являются зубец Q и полная блокада ножек пучка Гиса [10]. Для улучшения

Table 3. Patients clinical characteristics depending on CHF presence

Parameter	Patients without CHF (n=83)	Patients with CHF (n=46)
Age, years	55,8±0,8	57,7±1,1
Sex: men (%)	100	100
Presence of HP, n (%)	58 (69,9)	25 (54,3)
Duration of HP, years	5,7±0,8	6,4±2,2
Previous myocardial infarction, n (%)	6 (7,2)	13 (28,3)**
Angina pectoris, n (%)	12 (14,5)	9 (19,6)
Body mass index, kg/m ²	24,7±0,5	26,4±0,8
Smoking index, pack/years	46,6±2,7	44,9±2,6
Cough duration, years	19,4±0,8	20,7±1,3
Dyspnea duration, years	8,6±0,6	8,9±0,8
Systolic BP, mm Hg	142,3±2,6	132,0±3,5*
Diastolic BP, mm Hg	89,4±1,5	82,4±1,9**
VC (% from proper)	58,3±1,5	58,2±3,4
FVC (% from proper)	38,7±1,7	35,2±2,5
FEV ₁ (% from proper)	33,6±1,1	28,8±2,1*
PEV (% from proper)	43,8±2,4	26,7±2,4*
SatO ₂ (% from proper)	93,6±1,0	85,0±2,4***
6-min walk test	421,5±17,8	272,9±28,1***

*-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001 (as compared to opposite group);
PEV-peak expiratory velocity; SatO₂-oxygen saturation

intensive hypoxemia (p<0,001).

Electrocardiography remains the first line method of previous myocardial infarction non-invasive diagnostics, at that Q wave and total bundle branches block give evidence of previous myocardial infarction [10]. To improve ECG-diagnostics of myocardial damage different classifications were worked out. They allow evaluate myocardial damage, infarction location, left ventricle function. Mostly used in practice are the Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) and the Simplified Sylvester Score (SSS). They allow to estimate myocardial damage degree and make conclusions about previous myocardial infarction better than single ECG-parameters. Besides, it was shown that patients with high CIIS index are exposed to higher death risk within three years than patients with low CIIS index. CIIS index includes 12 indices, presence and severity of which are estimated in points. Total score less than 10 points is considered as myocardial infarction absence, 10-20 points – as possible myocardial infarction, more than 20 points – as likely myocardial infarction [10]. Some authors demonstrated prognostic significance of CIIS index in patients without myocardial infarction, for example those with hypertension, as well as in healthy people [10-12].

Average CIIS index in 124 COPD patients was 12,6±0,6 (Table 4). CIIS index above 20 was observed 1,8 times more often in patients with severe and very severe COPD than in patients with moderate disease course (Table 5). Previous myocardial infarction was found in 14 (11,3%) patients: 9 had

Таблица 3. Клиническая характеристика обследованных пациентов в зависимости от наличия ХСН

Показатель	Пациенты без ХСН (n=83)	Пациенты с ХСН (n=46)
Возраст, лет	55,8±0,8	57,7±1,1
Пол: мужчины (%)	100	100
Наличие АГ, n (%)	58 (69,9)	25 (54,3)
Длительность АГ, лет	5,7±0,8	6,4±2,2
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	6 (7,2)	13 (28,3)**
Стенокардия, n (%)	12 (14,5)	9 (19,6)
Индекс массы тела, кг/м ²	24,7±0,5	26,4±0,8
Индекс курения, пачка/лет	46,6±2,7	44,9±2,6
Длительность кашля, лет	19,4±0,8	20,7±1,3
Длительность одышки, лет	8,6±0,6	8,9±0,8
Систолическое АД, мм рт.ст.	142,3±2,6	132,0±3,5*
Диастолическое АД, мм рт.ст.	89,4±1,5	82,4±1,9**
ЖЕЛ (% от должного)	58,3±1,5	58,2±3,4
ФЖЕЛ (% от должного)	38,7±1,7	35,2±2,5
ОФВ ₁ (% от должного)	33,6±1,1	28,8±2,1*
ПСВ (% от должного)	43,8±2,4	26,7±2,4*
SatO ₂ (% от должного)	93,6±1,0	85,0±2,4***
Результат теста с 6-минутной ходьбой, м	421,5±17,8	272,9±28,1***

*-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001 (по сравнению с противоположной группой); ПСВ-пиковая скорость выдоха; SatO₂-сатурация кислорода

ЭКГ-диагностики повреждения миокарда были предложены различные классификации, которые позволяли оценить наличие повреждения миокарда, зону инфаркта, оценить функцию левого желудочка. Наиболее используемыми в практике являются индекс CIIS (Cardiac Infarction Injury Score) и индекс SSS (Simplified Sylvester score). Последние позволяют более информативно, чем отдельные ЭКГ-параметры, установить степень повреждения миокарда и судить о перенесенном инфаркте миокарда. Кроме того, показано, что пациенты с высоким индексом CIIS имеют более высокий риск смерти в течение трех лет, чем больные с низким индексом CIIS. Индекс CIIS включает в себя 12 показателей, наличие и выраженность каждого из которых оценивается в баллах. Суммарный индекс менее 10 баллов определяется как отсутствие инфаркта миокарда, индекс 10-20 баллов – возможный инфаркт миокарда, индекс 20 баллов и более – вероятный инфаркт миокарда [10]. В ряде работ показано прогностическое значение индекса CIIS у лиц без инфаркта миокарда – например, с артериальной гипертонией и у здоровых лиц [10-12].

Средний индекс CIIS у 124 больных ХОБЛ (табл. 4) составил 12,6±0,6 балла. У пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ индекс CIIS более 20 баллов выявлялся в 1,8 раз чаще, чем у пациентов со

Table 4. Clinical characteristics of patients with CIIS index evaluated

Parameter	COPD patients, n=124
Age, years	54,9±0,6
Moderate COPD, n (%)	48 (38,7)
Severe and very severe COPD, n (%)	76 (61,3)
Body mass index, kg/m ²	25,9±0,5
Dyspnea duration, years	7,4±0,5
Active smokers	100
Smoking index, pack/years	41,1±1,6
VC (% from proper)	64,9±1,9
FVC (% from proper)	49,61±1,88
FEV ₁ (% from proper)	44,1±1,7
SatO ₂ (% from proper)	92,8±0,9
6-min walk test	424,5±16,9
SatO ₂ -oxygen saturation	

Q-infarction and 5 – infarction without Q, at that painless form of myocardial infarction was noted in 7 (50%) patients. CIIS index in patients with previous myocardial infarction was significantly higher than in patients without it (19,8±2,6 and 11,8±0,5 points respectively, $p<0,001$).

Correlation analysis showed significant relationship between CIIS index and systolic pressure in pulmonary artery ($r=0,21$, $p<0,05$) end diastolic dimensions of right ($r=0,24$, $p<0,05$) and left ($r=0,33$, $p<0,05$) ventricles, left ventricle ejection fraction ($r=-0,40$, $p<0,01$). Interrelations between CIIS index and such cardiovascular risk factors as duration ($r=0,23$, $p<0,05$) and intensity ($r=0,40$, $p<0,01$) of smoking, and CRP level ($r=0,49$, $p<0,01$) were also revealed.

Poly-morbidity is one of the features of contemporary internal diseases clinic. It is due to increasing life duration, and consequently to higher probability of age-dependent diseases development. COPD is strongly associated with age as well as so-called cardiovascular disorders: HT, IHD, and cerebrovascular abnormalities.

It has been discussed during latest years that combination of COPD and cardiovascular diseases is not a simple association and that there are common pathogenesis factors (smoking, systemic inflammation, oxidative stress and others) which impact their simultaneous development.

We conducted prospective non-comparative study of prevalence and peculiarities of cardiovascular diseases in COPD patients. Obtained data confirmed that COPD is associated with the number of cardiovascular disorders such as: HT (62,2%), IHD (27,0%), atherosclerotic stenosis of carotid arteries (43,6%), CHF (23,6%). Significant risk factors of IHD in COPD patients are: age, severity of COPD and bronchoobstruction (FEV₁ decrease), systemic inflammation (high CRP level).

Symptoms of IHD are not always typical, painless forms can occur. It is necessary to pay attention to this fact, because active search of IHD in COPD patients with chronic cor pul-

Таблица 4. Клиническая характеристика пациентов, у которых оценивали индекс CIIS

Показатель	Больные ХОБЛ, n=124
Возраст, лет	54,9±0,6
Среднетяжелая ХОБЛ, n (%)	48 (38,7)
Тяжелая и крайне тяжелая ХОБЛ, n (%)	76 (61,3)
Индекс массы тела, кг/м ²	25,9±0,5
Длительность одышки, лет	7,4±0,5
Активные курильщики	100
Индекс курения, пачка/лет	41,1±1,6
ЖЕЛ (% от должного)	64,9±1,9
ФЖЕЛ (% от должного)	49,61±1,88
ОФВ ₁ (% от должного)	44,1±1,7
SatO ₂ (% от должного)	92,8±0,9
Тест 6-минутной ходьбы, м	424,5±16,9
SatO ₂ -сатурация кислорода	

среднетяжелым течением (табл. 5). Перенесенный инфаркт миокарда выявлялся у 14 (11,3%) пациентов, при этом Q-инфаркт – у 9 больных, не Q-инфаркт – у 5 человек, при этом безболевого форма инфаркта миокарда отмечалась у 7 (50%) пациентов. Индекс CIIS у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда был достоверно выше, чем у пациентов без инфаркта миокарда (19,8±2,6 и 11,8±0,5 баллов, соответственно, $p<0,001$).

При проведении корреляционного анализа установлено наличие статистически значимых взаимосвязей между индексом CIIS и систолическим давлением в легочной артерии ($r=0,21$, $p<0,05$), конечным диастолическим размером правого ($r=0,24$, $p<0,05$) и левого ($r=0,33$, $p<0,05$) желудочков, фракцией выброса левого желудочка ($r=-0,40$, $p<0,01$). Также выявлены взаимосвязи между индексом CIIS и такими факторами риска и патогенеза кардиоваскулярной патологии, как длительность ($r=0,23$, $p<0,05$) и интенсивность ($r=0,40$, $p<0,01$) курения, проявления системного воспаления – СРБ ($r=0,49$, $p<0,01$).

Полиморбидность является одной из особенностей современной клиники внутренних болезней, что связано, в том числе, и с увеличением продолжительности жизни людей, и соответственно – с вероятностью развития ряда возраст-зависимых заболеваний. К патологическим состояниям, тесно связанным с возрастом, относится ХОБЛ, а также целый ряд так называемых кардиоваскулярных болезней: АГ, ИБС, цереброваскулярные нарушения.

В последние годы обсуждается вопрос о том, что сочетание ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний не является простой ассоциацией, а существует ряд общих факторов патогенеза (курение, системное воспаление, оксидативный стресс и др.), влияющих на их совместное развитие.

Нами проведено проспективное несравнительное изучение частоты встречаемости и особенностей течения

Table 5. Distribution of examined COPD patients by CIIS index

CIIS, points	Moderate COPD (n=48)	Severe and extremely severe COPD (n=76)
Less than 10 points, n (%)	19 (39,6)	19 (25)
10-20 points, n (%)	25 (52,1)	46 (60,5)
More than 20 points, n (%)	4 (8,3)	11 (14,5)

Таблица 5. Распределение обследованных больных ХОБЛ по индексу CIIS

Индекс, баллы	Среднетяжелое течение (n=48)	Тяжелое и крайне тяжелое течение (n=76)
Менее 10 баллов, n (%)	19 (39,6)	19 (25)
10-20 баллов, n (%)	25 (52,1)	46 (60,5)
Более 20 баллов, n (%)	4 (8,3)	11 (14,5)

monale is not always conducted, and cardialgia is regarded as cor pulmonale manifestation. In practice ECG remains the first line method of previous myocardial infarction non-invasive diagnostics. At the same time difficulties in differential diagnostics of myocardial damage connected with myocardial infarction and heart remodeling concerned with chronic cor pulmonale are not rare. CIIS index used in this work demonstrates clear difference between patients with previous myocardial infarction and patients without it, which can be used in clinical practice for previous myocardial infarction diagnostics.

Conclusion

Data obtained in this study confirm that COPD associates with cardiovascular diseases. CIIS index used in this work demonstrates significant difference between patients with previous myocardial infarction and patients without it, which can be used in clinical practice for previous myocardial infarction diagnostics in COPD patients.

References/Литература

- Hansell A.L., Walk J.A., Soriano J.B. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple case coding analysis. *Eur Respir J* 2003;22(5):809-14.
- Almagro P., Calbo E., Ochoa de Echagüen A. et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002;121(5):1441-8.
- Engstrom G., Lind P., Hedblad B. et al. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins. *Circulation* 2002;106(20):2555-60.
- Antonelli Incalzi A.R., Fusco L., De Rosa M. et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10(12):2794-800.
- Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;107(11):1514-9.
- Rosenberg A.L., Watts C. Patients readmitted to ICUs*: a systematic review of risk factors and outcomes. *Chest* 2000;118(2):492-502.
- Higgins M., Keller J.B., Wagenknecht L.E. et al. Pulmonary function and cardiovascular risk factor relationship in black and in white young men and women. The CARDIA Study. *Chest* 1991;99(2):315-22.
- Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J., Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet* 1996;348(9027):567-72.
- Celli B.R., MacNee W.; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23(6):932-46.
- Richardson K., Engel G., Yamazaki T. et al. Electrocardiographic damage scores and cardiovascular mortality. *Am Heart J* 2005;149(3):458-63.
- van Domburg R.T., Klootwijk P., Deckers J.W. et al. The Cardiac Infarction Injury Score as a predictor for long-term mortality in survivors of a myocardial infarction. *Eur Heart J* 1998;19(7):1034-41.
- Dekker J.M., Schouten E.G., Kromhout D. et al. The Cardiac Infarction Injury Score and coronary heart disease in middle-aged and elderly men: the Zutphen Study. *J Clin Epidemiol* 1995;48(6):833-40.

кардиоваскулярных заболеваний у больных ХОБЛ. Полученные данные подтверждают тот факт, что ХОБЛ ассоциируется с рядом заболеваний сердечно-сосудистой системы. Среди последних — АГ (62,2%), ИБС (27,0%), атеросклеротический стеноз сонных артерий (43,6%), ХСН (23,6%). Значимыми факторами риска развития ИБС у больных ХОБЛ являются возраст, тяжесть течения ХОБЛ и выраженность бронхообструкции (снижение ОФВ₁), системное воспаление (высокий уровень СРБ).

Проявления ИБС, в частности инфаркта миокарда, не всегда имеют типичную клиническую симптоматику, нередко безболевыми формами. На это необходимо обращать внимание, так как у пациентов с ХОБЛ при наличии хронического легочного сердца врачами не всегда проводится активный поиск ИБС, а имеющиеся кардиалгии часто расцениваются как проявления легочного сердца. В практической деятельности наиболее распространенным неинвазивным методом диагностики перенесенного инфаркта миокарда остается ЭКГ. В то же время, у пациентов с ХОБЛ нередко случаи сложности дифференциальной диагностики повреждения миокарда, связанного с инфарктом миокарда, и ремоделированием сердца, связанного с хроническим легочным сердцем. Используемый в данной работе индекс CIIS демонстрирует четкое различие между пациентами с перенесенным инфарктом миокарда и его отсутствием, что может использоваться в клинической практике как способ диагностики перенесенного инфаркта миокарда.

Заключение

Полученные в работе данные подтверждают, что ХОБЛ ассоциируется с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Используемый в данной работе индекс CIIS демонстрирует достоверное различие между пациентами с перенесенным инфарктом миокарда и его отсутствием, что может использоваться в клинической практике как способ диагностики перенесенного инфаркта миокарда у больных ХОБЛ.

АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОТАЛОЛА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ТАХИ-БРАДИАРИТМИИ НА ФОНЕ ПОСТОЯННОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ ПРИ РАЗНЫХ ТОЧКАХ ФИКСАЦИИ ПРЕДСЕРДНОГО ЭЛЕКТРОДА

Т.Н. Новикова*

Кафедра кардиологии им. М.С. Кушаковского Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41.

Городской антиаритмический центр при Городской Покровской больнице, 199106, Санкт-Петербург, Василеостровский район, Большой пр., 85.

Антиаритмическая эффективность соталола у пациентов с синдромом тахи-брадиаритмии на фоне постоянной электрокардиостимуляции при разных точках фиксации предсердного электрода

Т.Н. Новикова*

Кафедра кардиологии им. М.С. Кушаковского Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41.

Городской антиаритмический центр при Городской Покровской больнице, 199106, Санкт-Петербург, Василеостровский район, Большой пр., 85.

Цель. Оценить эффективность комбинированной терапии (соталол на фоне постоянной электрокардиостимуляции в режиме AAI) при двух способах фиксации предсердного электрода: в задненижней части межпредсердной перегородки (МПП) и в области ушка правого предсердия (УПП).

Материал и методы. Обследовали 20 пациентов с синдромом тахи-брадиаритмии. Пациенты были рандомизированы в 2 группы в зависимости от места фиксации предсердного электрода. Через месяц после имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ПЭКС) всем пациентам назначали соталол в суточной дозе 160 мг. Оценку количества пароксизмов фибрилляции предсердий (ПФП) производили исходно, через месяц после имплантации ПЭКС и через месяц от момента назначения соталола.

Результаты. Стимуляция МПП приводила к достоверному уменьшению количества ПФП, в отличие от традиционной стимуляции УПП. В то же время, основное значение в прекращении или уменьшении числа ПФП имело добавление к проводимой терапии соталола. При этом позитивный эффект соталола не зависел от точки фиксации предсердного электрода.

Заключение. Назначение соталола на фоне постоянной электрокардиостимуляции достоверно уменьшает количество ПФП независимо от точки фиксации предсердного электрода.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, постоянная электрокардиостимуляция, комбинированная терапия, соталол.

РФК 2009;4:17-20

Antiarrhythmic efficacy of sotalol in patients with tachy-brady syndrome having atrial pacemaker with different atrial electrode position

T.N. Novikova*

Chair of Cardiology named after M.S. Kushakovsky, St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies. Kirochnaya ul. 41, St-Petersburg, 191015 Russia
City Antiarrhythmic Center at City Pokrovsky Hospital. Bolshoy pr. 85, Vasileostrovsky rayon, St-Petersburg, 199106 Russia

Aim. To evaluate efficacy of the combined therapy (sotalol and constant electric cardiostimulation in AAI regimen) at two atrial electrode position: in low back part of interatrial septum (IAS) and in right atrial auricle (RAA).

Material and methods. 20 patients with tachy-brady syndrome were examined. They were randomized in 2 groups depending on atrial electrode position. Sotalol (160 mg daily) was prescribed to all patients in a month after implantation of constant atrial pacemaker (CAP). A number of atrial fibrillation paroxysms (AFP) was evaluated initially, in a month after CAP implantation and in a month after start of sotalol therapy.

Results. Significant AFP reduction was observed in IAS stimulation, unlike RAA stimulation. Sotalol addition had essential significance in the termination or reduction of AFP. Sotalol effect did not depend on atrial electrode position.

Conclusion. Sotalol usage together with constant electric cardiostimulation significantly reduces AFP irrespectively of atrial electrode position.

Key words: atrial fibrillation, constant electric cardiostimulation, combined therapy, sotalol.

Rational Pharmacother. Card. 2009;4:17-20

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

Фибрилляция предсердий (ФП) — самое частое нарушение ритма. Распространенность пароксизмальной и персистирующей форм ФП в популяции колеблется от 0,4 до 1% [1, 2]. С возрастом частота встречаемости ФП увеличивается. В возрасте старше 80 лет ФП наблюдается у 8% людей [3].

Патофизиологические механизмы возникновения ФП разнообразны. Среди них можно выделить два основных: наличие фокусов повышенной электрической активности и формирование петель re-entry, чаще множественных [1, 2, 4]. К формированию петель re-entry приводит неоднородность проведения им-

пульса, обусловленная гетерогенностью рефрактерных периодов в миокарде предсердий, наличием фокусов фиброза и электрически неактивных зон [5]. Одной из причин появления в предсердиях участков с разной рефрактерностью и проводимостью при любой патологии сердца является апоптоз (естественная, запрограммированная, но более быстрая, чем в норме, гибель предсердных кардиомиоцитов) и замещение погибших кардиомиоцитов фиброзной тканью [6, 7, 8]. Гибель предсердных кардиомиоцитов и фиброз в свою очередь приводят к дилатации предсердий, усугубляющей негомогенность проводимости в предсердиях.

Аналогичные процессы с возрастом появляются и в миокарде предсердий здоровых людей, замедляется внутри- и межпредсердная проводимость, создаются благоприятные условия для появления и поддержания ФП. Кроме того, с возрастом увеличивается частота встречаемости синдрома слабости синусового узла. С одной стороны, это способствует росту эктопической предсердной активности, с другой — затрудняет медикаментозную терапию ФП. Последнее обусловлено угнетением большинством антиаритмических препаратов не только патологической электрической активности, но и электрической активности синусового узла. Выход из ситуации — комбинированная терапия, включающая имплантацию постоянного электрокардиостимулятора в сочетании с назначением антиаритмических препаратов.

Учитывая нарушения внутри- и межпредсердной проводимости у пациентов с ФП, наряду с традиционным способом фиксации предсердного электрода (в ушко правого предсердия) в последние годы предпринимаются попытки альтернативных способов постоянной электрокардиостимуляции из области предполагаемых зон замедления проводимости. Одной из таких зон является область треугольника Коха (задне-септальная область) [9-11].

В этой связи целью предпринятого нами исследования была оценка эффективности комбинированной терапии (соталол на фоне постоянной электростимуляции в режиме AAI) при двух способах фиксации предсердного электрода: в задненижней части межпредсердной перегородки (МПП) и в области ушка правого предсердия (УПП).

Материал и методы

Обследовано 20 пациентов с синдромом тахи-брадиаритмии.

Критерии включения в исследование:

1. пароксизмальная или персистирующая форма ФП с частотой рецидивов не меньше 1 в месяц и не больше 4 в месяц;
2. отсутствие антиаритмической терапии как минимум в течение месяца;
3. наличие синдрома слабости синусового узла в виде угнетения автоматизма синусового узла или синоатриальных блокад, с паузами более 3000 мс, зарегистрированных во время синусового ритма при суточном мониторингировании ЭКГ или при обычной ЭКГ;
4. наличие признаков нарушения межпредсердной проводимости в виде расширения зубца Р на ЭКГ свыше 100 мс.

Критерии исключения:

1. возраст пациентов до 18 лет;
2. сопутствующие заболевания, не позволяющие назначить в качестве антиаритмического препарата со-

талол в послеоперационном периоде;

3. острый инфаркт миокарда и другие острые заболевания, протекающие с нарушениями гемодинамики;
4. хроническая сердечная недостаточность III и IV функциональных классов по NYHA и другие хронические заболевания, протекающие с выраженными нарушениями гемодинамики.

Пациенты были рандомизированы в 2 группы. В первую группу вошли 10 человек (5 женщин и 5 мужчин), у которых предсердный электрод был стандартно имплантирован в ушко правого предсердия. Вторую группу составили 10 человек (6 женщин и 4 мужчины), у которых электрод был имплантирован в задненижние отделы МПП по методике L.Padeletti и соавторов (2001) [12]. Средний возраст пациентов первой группы составил $66,1 \pm 7,7$ года, второй группы — $70,0 \pm 8,7$ года ($p=0,276$).

До имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ПЭКС) и через неделю после имплантации оценивалось среднее давление в левом предсердии (Рлп), которое рассчитывалось по формуле M.J. Garcia и соавторов (1998) [13]:

$$P_{лп} = 5,27 \times \left(\frac{V_E}{V_P} \right) + 4,6,$$

где V_E — пиковая скорость трансмитрального кровотока в фазу быстрого наполнения; V_P — скорость распространения потока к верхушке левого желудочка, определяемая с помощью цветового одномерного доплеровского режима.

В эти же сроки в качестве показателя, косвенно связанного со скоростью межпредсердной проводимости, рассчитывалась межпредсердная задержка сокращения (МПЗС) по модифицированной методике M. Kindermann и соавторов (2000) [14]. Для расчета МПЗС определялось время от начала зубца Р (синусового или стимуляционного) до начала предсердного пика А на доплеровском спектре скоростей потоков через атриовентрикулярные клапаны — Р-Ам (St-Ам) для трансмитрального потока и Р-Ат (St-Ат) для транстрикуспидального потока. МПЗС представляла собой разность между Р-Ам (St-Ам) и Р-Ат (St-Ат).

В связи с наличием у больных синдрома слабости синусового узла никто из них не получал антиаритмическую терапию как минимум в течение месяца до имплантации ПЭКС. Постоянная электрическая стимуляция предсердий устраняет синусовую брадикардию как одну из причин увеличения эктопической активности предсердий, что может уменьшить количество пароксизмов фибрилляции предсердий (ПФП). Поэтому пациенты в течение месяца после имплантации ПЭКС не получали антиаритмическую терапию. До имплантации ПЭКС и через месяц после имплантации оценивалось количество ПФП в месяц, зарегистрированных на ЭКГ (рутинная съемка ЭКГ, суточное мониторингирование ЭКГ) или

субъективно ощущавшихся больными. Через месяц после имплантации ПЭКС всем больным, у которых сохранялись ПФП, назначался соталол в суточной дозе 160 мг. Повторная оценка количества ПФП в месяц производилась через месяц от момента назначения соталола (через 2 месяца после имплантации ПЭКС).

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (Statsoft). Использовались стандартные статистические методы (вычисление средних величин, стандартных отклонений) и методы непараметрической статистики (t-критерий Стьюдента, тест Фишера, тест Манна-Уитни и др.). Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий был принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту, а также по длительности аритмического анамнеза и частоте ПФП до имплантации ПЭКС. Исходно все пациенты имели ЭКГ признаки замедления межпредсердной проводимости в виде расширения зубца Р свыше 100 мс. Среднее значение продолжительности зубца Р в 1-й группе составило $126,6 \pm 12,3$ мс, во 2-й группе — $124,3 \pm 14,2$ мс. Достоверного различия по продолжительности зубца Р между двумя группами не было ($p = 0,753$).

Результаты оценки средних величин Рлп и МПЗС, а также их динамика на фоне имплантации ПЭКС представлены в табл. 1. До имплантации ПЭКС достоверных различий между группами по величине Рлп и МПЗС не было. Через 7 дней после имплантации ПЭКС достоверных изменений Рлп в группах не произошло. Отмечена тенденция к уменьшению среднего значения Рлп во второй группе. Средняя величина МПЗС при стимуляции ушка правого предсердия достоверно увеличилась, в то время как при стимуляции задних отделов МПП, напротив, достоверно уменьшилась. Таким образом, стимуляция МПП приводила к более синхронному сокращению предсердий и, вероятно, более быстрому проведению импульса из правого предсердия к левому.

Таблица 1. Среднее давление в левом предсердии и межпредсердная задержка сокращения исходно и через 7 дней постоянной электрокардиостимуляции

Показатель	Группы	Исходно	Через 7 дней
Рлп, мм рт. ст.	Группа 1	$14,0 \pm 2,1$	$14,3 \pm 2,3$
	Группа 2	$14,2 \pm 1,9$	$12,6 \pm 2,5$
МПЗС, мс	Группа 1	$23,6 \pm 10,2$	$40,9 \pm 23,3^a$
	Группа 2	$24,0 \pm 8,8$	$2,8 \pm 11,9^{bc}$

а- $p < 0,05$ (по сравнению с исходным значением), б- $p < 0,001$ (по сравнению с исходным значением), с- $p < 0,001$ (по сравнению с показателем Группы 1)

Анализ индивидуальных изменений показателя МПЗС показал, что у 8 из 10 пациентов 1-й группы на фоне постоянной электрокардиостимуляции наблюдалось увеличение времени МПЗС и только у 2-х она укоротилась. У всех пациентов 2-й группы на фоне стимуляции МПП МПЗС уменьшилась. При этом у 3-х пациентов 2-й группы наблюдалась нулевая задержка сокращения (сокращение обоих предсердий начиналось одновременно). У 4 пациентов было получено положительное значение МПЗС, свидетельствующее о том, что механическая систола правого предсердия наступала, как и в норме, раньше механической систолы левого предсердия. Еще у 3-х пациентов значение МПЗС было отрицательным в связи с тем, что стимуляция МПП приводила к преждевременному появлению механической систолы левого предсердия. Можно предположить, что разная реакция МПЗС на стимуляцию МПП была связана с индивидуальными особенностями расположения межпредсердных трактов, однако эта гипотеза требует дальнейшего электрофизиологического подтверждения. Учитывая неоднородность изменений МПЗС на фоне постоянной электростимуляции МПП и возможные индивидуальные особенности строения межпредсердных трактов, для оптимального выбора места фиксации предсердного электрода целесообразно проводить интраоперационные эндокардиальные электрофизиологические исследования.

Далее мы попытались оценить влияние ПЭКС и комбинированной терапии (постоянная электрокардиостимуляция и соталол в суточной дозе 160 мг) на частоту повторения пароксизмов ФП. В табл. 2 представлена динамика количества ПФП на фоне постоянной электрокардиостимуляции в режиме ААI, а также на фоне комбинированной терапии у всех пациентов, участвовавших в исследовании ($n = 20$).

Через месяц от начала постоянной электрокардиостимуляции выявлено уменьшение количества ПФП, однако эта динамика не была достоверной. Пароксизмы продолжали регистрироваться у всех без исключения пациентов, что послужило поводом для перехода к комбинированной терапии. После добавления к терапии соталола в суточной дозе 160 мг наблюдалось достоверное уменьшение количества ПФП как по сравнению

Таблица 2. Среднее количество ПФП в месяц до имплантации ПЭКС, на фоне постоянной электрокардиостимуляции в режиме ААI (1 месяц) и на фоне комбинированной терапии (2 месяца)

Показатель	Исходно	ПЭКС	Комбинированная терапия
Количество ПФП за месяц	$2,14 \pm 0,85$	$1,86 \pm 0,73$	$0,71 \pm 0,78^{ab}$

а- $p < 0,001$ (по сравнению с исходным значением), б- $p < 0,001$ (по сравнению с ПЭКС)

Таблица 3. Среднее количество ПФП в месяц до имплантации ПЭКС, на фоне постоянной электрокардиостимуляции в режиме AAI (1 месяц) и на фоне комбинированной терапии (2 месяца) в 1-й и 2-й группах

	Исходно	ПЭКС	Комбинированная терапия	P _{и-1}	P _{и-2}	P ₁₋₂
Группа 1 (n=10)	2,2±0,8	2,1±0,8	0,8±0,7 ^{bc}	0,780	0,003	0,006
Группа 2 (n=10)	2,1±1,0	1,6±0,9 ^a	0,6±0,6 ^{de}	0,016	<0,001	<0,001
p	0,755	0,778	0,348			
a- p<0,05 (по сравнению с исходным значением), b- p<0,01 (по сравнению с исходным значением), c- p<0,01 (по сравнению с ПЭКС), d- p<0,001 (по сравнению с исходным значением), e- p<0,01 (по сравнению с ПЭКС)						

с исходными данными до имплантации ПЭКС, так и по сравнению с данными, полученными на фоне постоянной электрокардиостимуляции без медикаментозной терапии. При этом у 10 из 20 пациентов (50%) пароксизмы в течение месяца не наблюдались. Таким образом, очевидно, что основную роль в прекращении или уменьшении числа пароксизмов играла не столько постоянная электрокардиостимуляция, сколько назначение соталола.

Учитывая полученные различия в величине МПЗС между группами с разными способами ПЭКС, можно предположить, что точка расположения предсердного электрода способна повлиять и на частоту развития пароксизмов при комбинированной терапии. Для ответа на этот вопрос проведено сравнение количества пароксизмов в 1-й и 2-й группах пациентов. Результаты сравнения представлены в табл. 3.

Как уже упоминалось, количество ПФП в месяц до имплантации ПЭКС в группах достоверно не различалось. Через 1 месяц в первой группе на фоне стимуляции УПП количество ПФП достоверно не изменилось. Стимуляция МПП достоверно уменьшала количество ПФП, но они продолжали регистрироваться у всех пациентов 2-й группы.

Необходимо отметить, что во 2-й группе наблюдалась прямая достоверная корреляция между числом ПФП на фоне постоянной электрокардиостимуляции и величиной МПЗС, полученной через 7 дней после имплантации ПЭКС. Коэффициент корреляции в этой группе составил 0,74 (p=0,02), в то время как в 1-й группе он был равен 0,21 (p=0,57).

Литература

1. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. М.: Меди ЭКСПО; 2009.
2. Fuster V, Ryden L.E., Cannon D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). Eur Heart J 2006;27(16):1979-2030.
3. Furberg C.D., Psaty B.M., Manolio T.A. et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the cardiovascular health study). Am J Cardiol 1994;74(3):236-41.
4. Konings K.T., Kirchhof C.J., Smeets J.R. et al. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in human. Circulation 1994;89(4):1665-80.
5. Ortiz J., Niwano S., Abe H. et al. Mapping the conversion of atrial flutter to atrial fibrillation and atrial fibrillation to atrial flutter. Insights in to mechanism. Circ Res 1994;74(5):882-94.
6. Bharti S., Lev M. Histology of the normal and diseased atrium. In: Fall R.H., Rodrig P.J. editors. Atrial fibrillation: mechanism and management. New York: Raven Press; 1992.
7. Aimé-Sempé C., Folliquet T., Rücker-Martin C. et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. J Am Coll Cardiol 1999;34(5):1577-86.

Добавление к терапии соталола привело к достоверному уменьшению количества ПФП в месяц у больных обеих групп. У половины пациентов в каждой группе на фоне комбинированной терапии ПФП в течение месяца не регистрировались.

Полученные результаты показали, что стимуляция МПП может улучшить сопряжение механических систол обоих предсердий за счет уменьшения межпредсердной задержки проведения импульса. Улучшение механических и электрических процессов в предсердиях на фоне стимуляции МПП приводило к достоверному уменьшению количества ПФП в отличие от традиционной стимуляции УПП. В то же время, основное значение в прекращении или уменьшении числа ПФП имело добавление к проводимой терапии соталола. При этом эффект препарата не зависел от точки постоянной электростимуляции предсердий.

Заключение

Постоянная электростимуляция в режиме AAI с использованием альтернативного способа фиксации предсердного электрода в области МПП, в отличие от стимуляции УПП, увеличивает синхронность сокращения предсердий и приводит к достоверному уменьшению числа ПФП, но не избавляет от них. Улучшить ситуацию позволяет назначение соталола на фоне постоянной электрокардиостимуляции. Комбинированная терапия не только достоверно уменьшает количество рецидивов ФП, но и в 50% случаев приводит к их устранению независимо от точки фиксации предсердного электрода.

8. Sanders P., Morton J.B., Davidson N.C. et al. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. Circulation 2003;108(12):1461-8.
9. Platonov P.G., Carlson J., Ingemansson M.P. et al. Detection of inter-atrial conduction defects with unfiltered signal-averaged P-wave ECG in patients with lone atrial fibrillation. Europace. 2000;2(1):32-41.
10. Sakseena S., Delfaut P., Prakash A. et al. Multisite electrode pacing for prevention of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 1998;9(8 Suppl):S155-62.
11. Соловьева В.Г., Перчаткин Д.И., Новикова Т.Н., Гришкин Ю.Н. Внутрисердечная гемодинамика и атриовентрикулярное проведение у больных с синдромом слабости синусового узла и постоянной электрической стимуляцией предсердий. Вестник аритмологии 2004;(35):56-62.
12. Padeletti L., Porciani M.C., Ritter P. et al. Atrioventricular interval optimization in the right atrial appendage and interatrial septum pacing: a comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements. Pacing Clin Electrophysiol. 2000;23(1 Pt 1):1618-22.
13. Garcia M. J., Thomas J. D., Klein A. L. New doppler echocardiographic application for the study of diastolic function. J Am Coll Cardiol 1998;32(4):865-75.
14. Kindermann M., Schwaab B., Berg M., Fröhlig G. The influence of right atrial septal pacing on the interatrial contraction sequence. Pacing Clin Electrophysiol 2000;23(1 Pt 2):1752-7.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

С.В. Мальчикова*, Е.И. Тарловская

Кировская государственная медицинская академия. 610027, Киров, ул. К. Маркса, 112

Переносимость различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии

С.В. Мальчикова*, Е.И. Тарловская

Кировская государственная медицинская академия. 610027, Киров, ул. К. Маркса, 112

Цель. Сравнить переносимость различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. 140 больных эссенциальной АГ с анамнезом неэффективной антигипертензивной терапии были рандомизированы в 4 группы по 35 человек. Группа А получала индапамид ретард/периндоприл; группа В - индапамид ретард/амлодипин; группа С - амлодипин/лизиноприл; группа D - амлодипин/бисопролол. Длительность терапии составила 12 нед.

Результаты. К концу наблюдения из исследования выбыло 28 (20%) человек. Все комбинации достоверно снизили артериальное давление. У пациентов группы А не потребовалось отмены препаратов из-за возникших побочных эффектов. Исключение из исследования в этой группе связано с недостаточной эффективностью максимальных терапевтических доз у 6 (17,1%) больных и отказом от дальнейшего участия. Из 8 (22,9%) человек, выбывших из группы В, у 3 (8,6%) причиной отмены терапии послужили жалобы на сердцебиение. Самой частой причиной отмены лечения в группе D были отеки ног - 4 (11,4%), всего выбыло - 8 (22,9%). Из группы С выбыло 5 (14,3%) человек, основная причина - кашель (у 4 человек - 11,4%). Во всех группах у части больных требовалось уменьшение доз используемых препаратов из-за гипотензии.

Заключение. В среднем каждый четвертый пациент на протяжении 12 нед лечения отмечал те или иные побочные эффекты. Частота отказов от лечения, связанная с побочными эффектами, была наибольшей в группах индапамид ретард/амлодипин и амлодипин/бисопролол. Наиболее часто отказ от антигипертензивной терапии был связан с периферическими отеками, кашлем и сердцебиением.

Ключевые слова: комбинированная терапия, артериальная гипертензия, переносимость терапии.

РФК 2009;4:21-24

Tolerability of various antihypertensive combinations

S.V. Malchikova*, E.I. Tarlovskaya

Kirov State Medical Academy. K. Marxa ul. 112, Kirov, 610027 Russia

Aim. To compare tolerability of various antihypertensive combinations in patients with arterial hypertension (HT).

Material and methods. 140 patients with HT with history of non-effective antihypertensive therapy were randomized in 4 groups, 35 patients in each. Patients of group A received indapamide retard/perindopril; group B - indapamide retard/amlodipine; group C - amlodipine/lisinopril; group D - amlodipine/bisoprolol. Therapy duration was 12 weeks.

Results. 28 (20%) patients dropped out of the study. All antihypertensive combinations significantly decreased blood pressure level. Patients of group A did not stop therapy because of adverse events. 6 (17,1%) dropped out of the study because of ineffective therapy in maximal doses and therapy rejection. Palpitation was a reason of drug withdrawal in 3 (8,6%) of 8 (22,9%) dropped patients of group B. Low limb edema was a reason of drug withdrawal in 4 (11,4%) of 8 (22,9%) dropped patients of group D. Cough was a reason of drug withdrawal in 4 (11,4%) of 5 dropped patients of group C. Dose reduction was needed in some patients of all groups because of hypotension.

Conclusion. The adverse events were observed in 25% of patients during 12 weeks of therapy. The patients received indapamide retard/amlodipine and amlodipine/bisoprolol had the highest rate of drug withdrawal because of adverse events. Low limb edema, cough and palpitation were the most frequent adverse events needed therapy withdrawal.

Key words: combined therapy, arterial hypertension, therapy tolerance.

Rational Pharmacother. Card. 2009;4:21-24

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): malchikova@list.ru

Антигипертензивные препараты занимают лидирующую позицию в клинической практике среди групп лекарственных средств (ЛС), при применении которых наиболее часто регистрируются нежелательные эффекты, в том числе тяжелые [1]. Реальная частота побочных эффектов и их влияние на вероятность отказа от проводимой терапии давно занимают многих исследователей. Предполагается, что не только тяжесть побочного эффекта, но и сам факт появления любого негативного последствия при проведении антигипертензивной терапии могут оказать неблагоприятное влияние на приверженность пациентов лечению. Проверка этого предположения была выполнена в мета-анализе S.D. Ross и соавторов [2], включавшем 28 922 больных с артериальной гипертензией (АГ), получавших различные антигипертензивные препараты. Оказалось, что наиболее высокому риску возникновения отказов от лечения, связанных с реализацией побочных эффектов, способствуют блокаторы кальциевых ка-

налов (БКК). В то же время, вполне ожидаемым явился результат, демонстрирующий наиболее высокую приверженность лечению среди пациентов, получающих блокаторы рецепторов к ангиотензину 2 (БРА). Эти данные не изменились при проведении дополнительного анализа с учетом величины суточной дозы препаратов и продолжительности их приема.

В настоящее время основной стратегией лечения АГ является комбинированная терапия, и показания к ее назначению еще более расширились в новых Европейских рекомендациях 2007 года [3] и отечественных Рекомендациях третьего пересмотра [4]. Одним из достоинств комбинированной антигипертензивной терапии является уменьшение числа побочных эффектов и улучшение переносимости лечения. Последнее достигается как за счёт меньших доз комбинируемых антигипертензивных препаратов, так и за счёт взаимной нейтрализации этих эффектов. Так, в ряде клинических исследований было продемонстрировано

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=140)

Показатель	Группа			
	A	B	C	D
Возраст, годы (от 18 до 70)	57,0±9,1	57,9±9,3	55,1±8,5	58,1±9,0
Пол (муж/жен), n	10/25	10/25	11/24	9/26
Метаболический синдром, n	13	15	15	13
Сахарный диабет 2 типа, n	10	6	6	10
Систолическое АД, мм рт.ст.	164±10,7	159,1±16	157,6±12,9	162,6±16,5
Диастолическое АД, мм рт.ст.	94,6±8,1	92±11,3	90,9±9,7	94,6±10,4
Частота сердечных сокращений, уд/мин	68,7±7,3	69,2±11,8	70,0±8,1	72,8±9,3

данные представлены в виде M±SD

уменьшение частоты возникновения побочных эффектов при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией [5-8]. Вместе с тем, каждый из классов антигипертензивных средств имеет несколько побочных эффектов, и, как правило, одна комбинация устраняет одни побочные эффекты, другая комбинация — другие.

Таким образом, большинство исследований посвящено изучению и сравнению переносимости и безопасности применения монотерапии АГ, в то время как возможности комбинированной антигипертензивной терапии в улучшении переносимости лечения исследованы недостаточно.

Цель настоящего исследования — сравнительный анализ переносимости различных вариантов антигипертензивной терапии у больных АГ.

Материал и методы

В исследование были включены 140 больных эссенциальной АГ в возрасте от 18 до 70 лет, из них 40 (28,6%) мужчин и 100 (71,4%) женщин. Критерием включения был анамнез неэффективной предшествующей антигипертензивной терапии. Большинство больных имели 2-ю и 3-ю степень повышения АД (39,3% и 50,7%, соответственно). Все пациенты проходили общепринятую процедуру подписания информированного согласия и могли прекратить участие в исследовании в любое время. Критерии исключения из исследования:

- стойкое повышение АД > 180/110 мм рт.ст., вторичная или злокачественная АГ;
- ИБС: стенокардия напряжения, ОКС; ХСН III – IVФК по NYHA;
- тахикардии, синдром слабости синусового узла, синоатриальная или атрио-вентрикулярная блокада II – III степени;
- мозговой инсульт в предшествующие 6 месяцев;
- гипокалиемия < 3,4 ммоль/л, креатинин сыворотки > 220 мкмоль/л, подагра, неконтролируемый сахарный диабет 2-го типа;

- печеночно-клеточная недостаточность или увеличение сывороточной активности печеночных трансаминаз (АЛТ и/или АСТ) более 3 верхних границ нормы;
- тяжелые сопутствующие заболевания, включая онкологические; тяжелая депрессия; ретинопатия III – IV степени;
- анамнез злоупотребления алкоголем и наркотиками;
- беременность и лактация.

Из 140 пациентов 56 (40%) человек имели критерии метаболического синдрома X [9], 32 (22,9%) — сахарный диабет 2-го типа. У 91 (65%) больных было констатировано наличие сердечно-сосудистых заболеваний в семейном анамнезе, у 111 (79,3%) выявлены нарушения обмена липопротеидов, у 90 (64,3%) — ожирение, 7 (5%) пациентов были курильщиками.

Для изучения влияния антигипертензивных препаратов различных фармакологических групп все больные были рандомизированы методом конвертов в 4 группы по 35 человек в каждой, сопоставимые по возрасту, полу, клиническим и лабораторным данным (табл. 1).

Группа А получала индапамид ретард и периндоприл (Арифон ретард и Престариум; Servier); группа В — индапамид ретард и амлодипин (Равел СР и Тенокс; KRKA); группа С — амлодипин и лизиноприл (Экватор; Gedeon Richter); группа D — амлодипин (Тенокс; KRKA) и бисопролол (Конкор; MERCK). Длительность лечения составила 12 недель.

Статистический анализ проводился стандартными методами. Различия считали достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Группы больных были сопоставимы по исходному уровню АД. В процессе исследования все комбинации достоверно снизили систолическое и диастолическое АД. При этом максимальный антигипертензивный эффект был достигнут с помощью комбинации С (до-

Таблица 2. АД в процессе лечения различными антигипертензивными комбинациями (М±SD)

Группа	САД (мм рт.ст.)		ДАД (мм рт.ст.)	
	Исходно	Через 12 нед	Исходно	Через 12 нед
A	162±10,2	131,0±15,6*	93,6±7,2	79,1±10,9*
B	157,8±15,8	122,6±16,7*	91,5±10,3	74,1±12,5*
C	157,8±13,2	115,8±15,4* ^A	90,5±10,4	69,2±8,8* ^A
D	161,9±17,5	123,7±14,9*	95,9±10,5	74,4±11,6*

* – различия с исходным значением достоверны (p<0,05); ^A – различия с группой A достоверны (p<0,05)

стительно по сравнению с комбинацией А). Динамика АД в процессе лечения различными антигипертензивными комбинациями среди закончивших лечение представлена в табл. 2.

К концу наблюдения из исследования выбыло 28 (20%) человек. Причины изменения или прекращения терапии представлены в табл. 3.

Ни у одного из пациентов группы А не потребовалось отмены препаратов из-за возникших нежелательных побочных эффектов. По переносимости комбинация индапамида ретард и периндоприла была наилучшей (достоверно по сравнению с другими комбинациями, p<0,05). Необходимость исключения из исследования в этой группе в большинстве случаев связана с недостаточной эффективностью максимальных терапевтических доз антигипертензивных препаратов.

В структуре побочных эффектов преобладали нежелательные реакции, обусловленные фармакодинамическими свойствами ЛС. Эти нежелательные фармакологические эффекты обусловлены влиянием ЛС на одноклеточные рецепторы, расположенные в различных органах и тканях, либо на другие типы рецепторов и биологически активные центры, чувствитель-

ные к данному препарату [1]. При этом оказалось, что одни и те же ЛС в зависимости от антигипертензивной комбинации проявляют разные побочные эффекты.

Так, наиболее частой причиной отмены терапии в группе В послужили жалобы на сердцебиение. Известно, что и диуретики, и БКК приводят к активации симпатико-адреналовой системы, проявлением чего являются сердцебиение и повышение частоты сердечных сокращений. В остальных группах происходит нивелирование данного нежелательного явления за счет комбинации с ингибитором АПФ (А и С) или с бета-блокатором (D).

Самой частой причиной отмены лечения в группе D послужило появление отеков на ногах. При использовании БКК наиболее часто встречаются периферические отеки, вызванные артериальной дилатацией, которая ведет к повышению внутрикапиллярного давления и выходу жидкой части крови в ткани. Добавление ингибитора АПФ (комбинация С) вызывает эфферентную посткапиллярную дилатацию, обеспечивая устойчивый баланс давления в капиллярах и снижая тем самым периферические отеки. Диуретики, как правило, не устраняют отеки, вызванные применением БКК.

В группе С отмена лечения была результатом воз-

Таблица 3. Причины изменения или прекращения терапии, n (%)

Причина	Группа			
	A	B	C	D
Побочные эффекты, всего	1 (2,9%)	11 (31,4%)*	10 (28,6%)*	9 (25,7%)*
гипотензия	1 (2,9%)	4 (11,4%)	6 (17,1%)	3 (8,6%)
сердцебиение		3 (8,6%)		
кашель			4 (11,4%)	
отеки на ногах		1 (2,9%)		4 (11,4%)
жар				2 (5,7%)
головная боль		1 (2,9%)		
боль в животе		1 (2,9%)		
зуд кожи		1 (2,9%)		
Неэффективность	6 (17,1%)	2 (5,7%)		2 (5,7%)
Отказ	1 (2,9%)		1 (2,9%)	1 (2,9%)
Выбыло	7 (20%)	8 (22,9%)	5 (14,3%)	9 (22,9%)
в т.ч. по причине побочных эффектов	0	6 (17,1%)*	4 (11,4%)	6 (17,1%)*

* – различия с группой А достоверны (p<0,05)

никновения кашля ввиду накопления брадикинина при использовании ингибитора АПФ. Ранее было установлено, что периндоприл по сравнению с другими ингибиторами АПФ реже вызывает кашель [10]. Это нашло подтверждение и в нашем исследовании: кашля в группе А зарегистрировано не было.

Во всех группах у части больных требовалось уменьшение доз используемых препаратов ввиду чрезмерного снижения АД. При этом наиболее часто гипотензия встречалась при использовании комбинации С — у 6 (17,1%) больных. При отсутствии динамического наблюдения данный побочный эффект также может послужить причиной отказа от дальнейшего лечения.

В целом, частота отказов от лечения составила 20%, что еще раз подтверждает описанные достоинства комбинированной антигипертензивной терапии в виде уменьшения числа побочных эффектов (в том числе по причине взаимной нейтрализации) и улучшения переносимости лечения по сравнению с монотерапией. С целью профилактики нежелательных лекарственных реакций необходимо более тщательно, индивидуально выбирать комбинации антигипертензивных препаратов. В частности, рекомендовать сочетание диуретика с БКК недигидропиридинового ряда, комбинация же с дигидропиридинами желательна на фоне брадикардии. Реже использовать комбинацию БКК с бета-блокатором у больных, имеющих наруше-

ние кровообращения в венозной системе нижних конечностей, что позволит уменьшить частоту возникновения периферических отеков.

Заключение

Таким образом, установлено, что в среднем каждый пятый пациент на протяжении первых месяцев лечения отмечает те или иные негативные побочные эффекты. В связи с этим игнорирование клинического значения уровня переносимости антигипертензивной терапии может сопровождаться выраженным снижением приверженности пациента лечению.

Частота отказов от лечения, связанная с реализацией побочных эффектов, была наибольшей в группах В (индапамид ретард + амлодипин) и D (амлодипин + бисопролол). Наиболее часто отказ от применения антигипертензивной терапии регистрировали по причине возникновения периферических отеков, кашля или сердцебиения. В то же время в группе А (периндоприл + индапамид ретард) отмечена наилучшая переносимость лечения, а прекращение наблюдения было связано с необходимостью усиления терапии. Попытки достижения наиболее благоприятного профиля переносимости позитивно отражаются на безопасности антигипертензивной терапии в целом и позволяют достичь длительного сохранения терапевтического потенциала лекарственных средств.

Литература

1. Кукуес В.Г., Морозов П.Н., редакторы. Нежелательные эффекты лекарственных средств. М.: Русский врач; 2006.
2. Ross S.D., Akhras K.S., Zhang S. et al. Discontinuation of antihypertensive drugs due to adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2001;21(8):940-53.
3. Mancia G., Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25(6):1105-87.
4. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6 приложение 2):3-32.
5. Стуров Н.В. Использование фиксированной комбинации фозиноприла с гидрохлортиазидом при лечении артериальной гипертензии. *Трудный пациент* 2007;(8):9-11.
6. Леонова М.В., Манешина О.А. Комплекс квинаприл и гидрохлортиазид - новый фиксированный комбинированный препарат для лечения артериальной гипертензии. *Consilium Medicum* 2007;2(1):3-7.
7. Neldam S., Edwards C.; ATHOS Study Group. Telmisartan plus HCTZ vs. amlodipine plus HCTZ in older patients with systolic hypertension: results from a large ambulatory blood pressure monitoring study. *Am J Geriatr Cardiol* 2006;15(3):151-60.
8. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(21):2805-16.
9. Проект Рекомендаций экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). М.: ВНОК; 2009.
10. Корзун А.И., Кириллова М.В. Сравнительная характеристика ингибиторов АПФ. *Экология человека* 2003;(2):16-22.

ДИНАМИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ФАКТОРОВ РИСКА И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ КАК РЕЗУЛЬТАТ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ В ПЕРВИЧНОМ ЗВЕНЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

М.И. Шупина*

Омская государственная медицинская академия. 644099, Омск, ул. Ленина, 12

Динамика сердечно-сосудистых факторов риска и качества жизни пациентов молодого возраста с артериальной гипертонией как результат профилактического консультирования в первичном звене здравоохранения

М.И. Шупина*

Омская государственная медицинская академия. 644099, Омск, ул. Ленина, 12

Цель. Оценить динамику показателей качества жизни (КЖ) у пациентов молодого возраста с артериальной гипертонией (АГ), прошедших обучение в «Школе здоровья» в сравнении со стандартной немедикаментозной терапией.

Материал и методы. В исследование были включены 114 пациентов молодого возраста с АГ 1-й степени, низким и умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений. Пациенты были рандомизированы в 2 группы. Пациенты 1-й группы 1 (n=59) проходили цикл обучения в «Школе здоровья». Пациенты 2-й группы посещали обычный консультативный приём. Оценивалась динамика систолического и диастолического артериального давления (АД) и КЖ через 6, 12 и 36 мес.

Результаты. В обеих группах вмешательства отмечено снижение систолического и диастолического АД, а также повышение КЖ. Однако эффективность работы школы была значимо выше.

Заключение. Немедикаментозная коррекция факторов риска является эффективным способом контроля АГ у лиц молодого возраста. Высокая эффективность обучающей программы «Школа здоровья» позволяет рекомендовать ее для широкого применения у больных АГ молодого возраста.

Ключевые слова: артериальная гипертония, школа здоровья, качество жизни, лица молодого возраста.

РФК 2009;4:25-32

Change of cardiovascular risk factors and quality of life in young hypertensive patients as a result of preventive consultation in primary health care

M.I. Shupina*

Omsk State Medical Academy. Lenina ul. 12, Omsk, 644099 Russia

Aim. To evaluate changes of quality of life (QL) in young hypertensive patients having «Health School» educational course in comparison with patients having standard non-drug therapy.

Material and methods. 114 young patients with arterial hypertension, stage 1, and low and moderate cardiovascular risk were involved in the study. Patients were randomized in 2 groups. Patients of the 1st group (n=59) were trained at «Health School». Patients of the 2nd group had the routine doctor consultation. Changes of systolic and diastolic blood pressure (BP) and QL were evaluated in 6, 12 and 36 months.

Results. Decrease of systolic and diastolic BP as well as improvement of QL was observed in both groups. However «Health School» demonstrated significantly higher efficacy in comparison with routine consultation.

Conclusion. Non-drug correction of the risk factors is effective method of BP control in young hypertensive patients. High efficacy of «Health School» educational course allows recommending it for implementation in practical medicine.

Key words: arterial hypertension, health school, quality of life, young patient.

Rational Pharmacother. Card. 2009;4:25-32

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

Традиционно при оценке конечных результатов лечения больных с артериальной гипертонией (АГ) в первую очередь рассматривается влияние лекарственной терапии на «жесткие» конечные точки, такие как смертность и частота развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Однако установить влияние немедикаментозной терапии на «жесткие» конечные точки крайне сложно, поскольку это требует длительного периода наблюдения. Поэтому в настоящее время при оценке эффективности немедикаментозной коррекции все больше внимания уделяется ее влиянию на различные аспекты качества жизни больных, связанного с их здоровьем, что особенно актуально у пациентов молодого возраста.

Качество жизни (КЖ) — интегральное понятие, включающее широкий спектр показателей физического и

психологического благополучия, характеристик социальной адаптации и стиля жизни, которые определяются состоянием здоровья и оцениваются по специфическим шкалам тяжести заболевания.

Известно, что основной причиной неадекватного контроля артериального давления (АД) является отсутствие приверженности пациентов лечению. Тем более что неосложненная АГ 1-й степени нередко имеет бессимптомное течение и не ухудшает КЖ. Требования, предъявляемые к проводимому вмешательству, должны быть чрезвычайно строгими, поскольку даже незначительно выраженные нежелательные эффекты терапии могут ухудшить самочувствие пациента и привести к несоблюдению врачебных рекомендаций. Таким образом, залогом успешного лечения АГ является отсутствие нежелательных сдвигов в раз-

личных показателях КЖ [1].

В настоящее время одним из прогрессивных подходов к решению проблем, связанных с немедикаментозной коррекцией хронических неинфекционных заболеваний, является организация системы обучения пациентов в «Школе здоровья». Школа здоровья для пациентов с АГ — это совокупность средств и методов индивидуального и группового воздействия на больных, направленная на повышение уровня их знаний, информированности о заболевании, а также формирование практических навыков по рациональному лечению заболевания, профилактике осложнений и повышению КЖ. Она является организационной формой профилактического группового консультирования (гигиенического обучения и воспитания — по МКБ-10 в классе XXI, Z70-76), медицинской профилактической услугой, оказываемой в первичном звене здравоохранения [2].

Цель настоящего исследования — оценка динамики показателей КЖ у пациентов молодого возраста с АГ, прошедших обучение в Школе здоровья, в сравнении со стандартной немедикаментозной терапией.

Материал и методы

На базе территориальной поликлиники №1 г. Омска, клиники Омской государственной медицинской академии в период с сентября 2003 г. по май 2007 г. выполнено рандомизированное, контролируемое, клинико-профилактическое исследование. В исследовании приняли участие 114 амбулаторных пациентов с АГ. Все участники исследования являлись студентами двух вузов г. Омска: Омского государственного педагогического университета (ОмГПУ; $n=56$) и Омского государственного института сервиса (ОГИС; $n=58$). Диагноз АГ устанавливали в соответствии с рекомендациями ВНОК (2001 г.) при уровне САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст.

Критерии включения в исследование:

- возраст 18-27 лет;
- АГ 1-й степени;
- умеренный риск сердечно-сосудистых осложнений [3].

Критерии исключения:

- симптоматическая АГ;
- прием антигипертензивных препаратов;
- тяжелые сопутствующие хронические заболевания, депрессии, серьезные потрясения в недавнем прошлом (смерть родственника, разрыв с близкими и т.п.).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты были рандомизированы на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, семейному положению, принадлежности к вузу, длительности заболевания, ку-

рению, наличию избыточной массы тела (информационная статистика Кульбака, $2I=2,61-8,72$; $p=0,0781$). Для пациентов основной группы ($n=59$; возраст — $19,86 \pm 1,99$ лет; мужской пол — 54,2%; студентов ОмГПУ — 50,8%) была проведена специальная структурированная программа «Школа здоровья для больных АГ». С этой целью группа была разделена на 8 подгрупп, включающих 7–8 пациентов с АГ и представителей их ближайшего окружения или членов семей. Цикл обучения состоял из 8 занятий для каждой подгруппы. Занятия проводились по фиксированным дням один раз в 2 недели, в фиксированное время продолжительностью 60 минут. Каждое занятие было посвящено обсуждению 1 фактора риска (ФР). Форма занятия — семинар в виде свободного диалога с пациентами по типу дискуссии, вовлеченности слушателей в процесс обучения.

Тематика занятий:

- понятие об АГ;
- преодоление стресса;
- опасность курения;
- избыточная масса тела и АГ;
- программа здорового питания;
- программа физической активности;
- особенности лечения АГ в молодом возрасте;
- заключительное занятие.

С целью иллюстрации и пояснения материала применялись визуальные средства — плакаты, лифлеты, брошюры и листовки, содержащие полезные советы по модификации образа жизни. Демонстрация необходимой информации осуществлялась также с помощью мультимедийных средств обучения.

С пациентами, рандомизированными в группу сравнения ($n=55$; средний возраст — $20,29 \pm 1,96$ лет; мужской пол — 54,5%, студентов ОмГПУ — 47,3%), в рамках обычной врачебной консультации проводилась индивидуальная беседа, в ходе которой пациенту рассказывалось о заболевании и основных направлениях немедикаментозной коррекции ФР, согласно рекомендациям ВНОК [3]. Все они были обучены способам самоконтроля АД и ЧСС.

После рандомизации все представители обеих групп были обеспечены «Дневником пациента», который содержал справочный материал, в том числе подробное описание диетических рекомендаций, физических упражнений и т.п. при АГ. Пациентам рекомендовалось ежедневно заносить в дневник результаты самоконтроля АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Дальнейший дизайн исследования предусматривал соблюдение медицинских рекомендаций по модификации образа жизни на протяжении трех лет. Через 6, 12 и 36 мес после профилактических мероприятий пациенты приглашались на контрольные визиты. Во вре-

мя визитов исследователи оценивали выраженность и характер субъективной симптоматики, уровень офисного АД, индекс массы тела (ИМТ), уровень медицинской информированности и выполнение рекомендаций по самоконтролю АД, качество заполнения дневника, потребность в дополнительном приеме препаратов. Кроме того, на каждом визите пациентами заполнялся опросник КЖ SF-36. В случае отсутствия эффекта от проводимой немедикаментозной коррекции больным назначалась лекарственная терапия [3].

Исследование качества жизни (КЖ) проводилось с использованием русифицированной версии опросника SF-36, позволяющей оценить субъективную удовлетворенность больного своим физическим и психическим состоянием, общественной жизнью, а также субъективную оценку выраженности болевого синдрома [4]. Для оценки КЖ проанализировано тридцать шесть пунктов опросника, сгруппированных в восемь шкал: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF), эмоциональное состояние (RE) и психическое здоровье (MH).

Пациенты заполняли данную анкету на приеме у врача в течение 15 минут, поскольку риск получения неправильно заполненной анкеты или потери анкеты при заполнении дома выше, чем при непосредственном опросе пациентов [5].

К курящим относили лиц, курящих иногда или постоянно, в том числе выкуривших менее 100 сигарет за свою жизнь. Физически неактивными считали лиц, ведущих сидячий образ жизни более 5 часов в день; занимающихся физкультурой только в рамках занятий в вузе (1 раз в неделю). Для оценки пищевых привычек использовался опросник, разработанный в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины и классифицирующий привычки питания по типам алиментарных нарушений (избыточное потребление жиров, холестерина, простых углеводов, соли, недостаточное потребление полноценного белка, овощей, фруктов, изменение режима приема пищи).

Полный курс профилактического вмешательства закончили все участники исследования. В повторном скрининге через 6 месяцев приняли участие 94,9% молодых пациентов основной группы и 90,9% пациентов группы сравнения, через 12 месяцев — соответственно, 88,1% и 83,6%, а через 36 месяцев — 72,9% и 70,9%, соответственно. За весь период наблюдения посещение занятий в основной группе прекратили 15,3% (в связи с отсутствием времени — 4 человека, без объяснения причины — 5). В группе сравнения не пришли на контрольные явки в связи с отсутствием времени или

без объяснения причины 10,9% пациентов. Из-за неэффективности немедикаментозной коррекции 11,8% больных основной группы и 18,2% — группы сравнения была подобрана лекарственная антигипертензивная терапия.

Критериями эффективности немедикаментозной коррекции были выбраны динамика частоты ФР, офисного САД и ДАД, суммарного сердечно-сосудистого риска и КЖ пациентов обеих групп, определение которых осуществлялось исходно, через 6, 12 и 36 месяцев.

Статистический анализ

Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Выбор методов статистической обработки определялся характером распределения признаков, типом данных и дизайном исследования. Для оценки статистической значимости различий между выборочными долями использован критерий χ^2 . Для сравнения числовых данных использовался U -критерий Манна-Уитни и H -критерий Краскела-Уоллиса.

Результаты

В начале исследования молодые гипертоники явно недооценивали важность изменения образа жизни и борьбы с модифицируемыми факторами риска АГ. Для большинства участников исследуемых групп было характерно отсутствие достаточного стремления к увеличению физической активности, снижению избыточной массы тела, уменьшению потребления поваренной соли и прекращению табакокурения. Однако через 6 мес от начала профилактических мероприятий в обеих группах были прослежены позитивные результаты (табл. 1, 2).

Наблюдалось статистически значимое уменьшение числа пациентов, ведущих малоподвижный образ жизни на 51,1% ($p=0,007$) в группе школы и на 40,2% ($p=0,042$) в группе, получившей стандартные рекомендации при первом визите. Анализ привычек питания молодых пациентов показал достоверное снижение доли лиц, потребляющих в избыточном количестве поваренную соль на 43% ($p<0,0001$) и 23,8% ($p=0,023$); жиры — на 52,6% ($p<0,0001$) и 35,5% ($p=0,013$); продукты, богатые холестерином, — на 48,6% ($p=0,0003$) и 28,9% ($p=0,034$), соответственно. Снижение частоты потребления простых углеводов наблюдалось только в группе школы (-23%; $p=0,0084$). Достоверных изменений в частоте недостаточного потребления с пищей полноценного белка, пищевых волокон в группах не выявлено. Вместе с тем, в обеих группах обнаружено достоверное снижение частоты употребления алкоголя на 41,5% ($p<0,0001$) и 21,1% ($p=0,0102$), соответственно, — главным об-

Таблица 1. Частота поведенческих факторов риска у лиц молодого возраста с АГ исходно и через 6, 12 и 36 мес после обучения в школе здоровья

Показатель	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес	Через 36 мес
Курение, n (%)	29 (49,2)	23 (41,1)	23 (42,6)	24 (46,2)
Избыточное потребление жира, n (%)	40 (67,8)	18 (32,1)***	17 (31,5)***	18 (34,6)***
Избыточное потребление холестерина, n (%)	41 (69,5)	20 (35,7)***	15 (27,8)***	18 (34,6)***
Недостаточное потребление полноценного белка, n (%)	23 (39,0)	15 (26,8)	15 (27,8)	16 (30,8)
Избыточное потребление простых углеводов, n (%)	52 (88,1)	38 (67,9)**	38 (70,4)*	37 (71,2)*
Недостаточное потребление клетчатки, витаминов, минеральных веществ, n (%)	40 (67,8)	29 (51,8)	29 (53,7)	29 (55,8)
Употребление алкоголя, n (%)	54 (91,5)	30 (53,6)***	34 (63,0)***	34 (65,4)***
Избыточное потребление соли, n (%)	48 (81,4)	26 (46,4)***	36 (66,7)	41 (78,8)
Нарушение режима питания, n (%)	44 (74,6)	32 (57,1)*	32 (59,3)	32 (61,5)
Низкая физическая активность, n (%)	28 (47,5)	13 (23,2)**	10 (18,5)***	10 (19,2)**
САД (М±SD мм рт. ст.)	146,6±4,6	131,9±6,5***	135,5±5***	138,8±5,1***
ДАД (М±SD мм рт. ст.)	92,3±2,7	86,1±4,1***	88,8±3,5***	90±5,4***

* -p<0,05; ** -p<0,01; *** -p<0,001 (по сравнению с исходными значениями)

Таблица 2. Частота поведенческих факторов риска у лиц молодого возраста с АГ исходно и через 6, 12 и 36 мес после получения стандартных рекомендаций

Показатель	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес	Через 36 мес
Курение, n (%)	26 (47,3)	23 (43,4)	22 (44,9)	20 (46,5)
Избыточное потребление жира, n (%)	37 (67,3)	23 (43,4)*	27 (55,1)	21 (48,8)
Избыточное потребление холестерина, n (%)	38 (69,1)	26 (49,1)*	29 (59,2)	23 (53,5)
Недостаточное потребление полноценного белка, n (%)	21 (38,2)	18 (34,0)	19 (38,8)	18 (41,9)
Избыточное потребление простых углеводов, n (%)	48 (87,3)	39 (73,6)	41 (83,7)	36 (83,7)
Недостаточное потребление клетчатки, витаминов, минеральных веществ, n (%)	38 (69,1)	31 (58,5)	32 (65,3)	30 (69,8)
Употребление алкоголя, n (%)	50 (90,9)	38 (71,7)**	40 (81,6)	38 (88,4)
Избыточное потребление соли, n (%)	45 (81,8)	33 (62,3)*	37 (75,5)	33 (76,7)
Нарушение режима питания, n (%)	41 (74,5)	36 (67,9)	37 (75,5)	37 (86,0)
Низкая физическая активность, n (%)	26 (47,3)	15 (28,3)*	14 (28,6)	19 (44,2)
САД (М±SD мм рт. ст.)	147,3±4,4	134,4±5,3***	139,6±4,4***	143,1±5,1***
ДАД (М±SD мм рт. ст.)	93,1±2,6	87,9±2,8***	90,8±2,7***	92±2,1***

* -p<0,05; ** -p<0,01; *** -p<0,001 (по сравнению с исходными значениями)

разом, за счет крепких спиртных напитков. При этом употребление пива и слабоалкогольных коктейлей по-прежнему оставалось на высоком уровне.

Исходно в среднем по группам индекс массы тела (ИМТ) не превышал 25 кг/м². Вместе с тем, у 15,3% пациентов основной группы и 14,5% группы сравнения наблюдалась избыточная масса тела, а у 3,4 и 3,6%, соответственно, ожирение 1-й степени. Через 6 мес после профилактического вмешательства наблюдалось достоверное снижение ИМТ в обеих группах: с 24,9±2,6 до 23,2±2,3 кг/м² (p=0,04) и с 24,7±2,2 до 23,1±2,0 кг/м² (p=0,04), соответственно. При этом увеличилось число пациентов, имеющих нормальные показатели ИМТ: на 11,6% (p=0,039) и 4,2% (p=0,2473), соответственно.

Динамика в отношении отказа от курения была менее выражена: полностью отказались от курения 16,4% (p=0,384) и 8,2% (p=0,686) пациентов, соответственно. При этом 62,1 и 42,3% курящих, соответственно, уменьшили количество выкуриваемых сигарет с 5,7±1,2 до 2,2±1,0 (p<0,001) и с 6,1±1,1 до 3,3±1,1 в сутки (p<0,001).

Однако уже через 12 мес после профилактических мероприятий у пациентов обеих групп была отмечена тенденция к несоблюдению рекомендаций по изменению образа жизни. Тем не менее, некоторые показатели, характеризующие образ жизни, по-прежнему были существенно выше, чем в начале исследования (табл. 1 и 2). В группе молодых людей, прошедших цикл обучения в школе, где основное внимание акценти-

ровалось на преимуществах модификации образа жизни и мотивации слушателей к поддержанию и совершенствованию навыков, полученных во время занятий, результаты были более оптимистичными. Так, в группе школы достоверно снизилась доля лиц, в бытке употребляющих жиры, — на 53,6% ($p < 0,0001$), холестерин — на 60% ($p < 0,0001$), поваренную соль — на 18,1% ($p = 0,074$), простые углеводы — на 20,2% ($p = 0,019$). В то же время, в группе сравнения уменьшение численности пациентов, употребляющих в избыточном количестве жир (-18,1%; $p = 0,203$), холестерин (-14,4%; $p = 0,292$), соль (-7,7%; $p = 0,432$), простые углеводы (-4,2%; $p = 0,602$) было недостоверным. Не отличался от исходного и ИМТ ($24,7 \pm 2,5$; $p = 0,793$).

Достоверных изменений в группах в частоте недостаточного потребления полноценного белка, пищевых волокон не произошло. Режим питания продолжали нарушать 59,3 и 75,5% пациентов ($p = 0,08$). Частота потребления алкоголя в группе школы уменьшилась на 31,2% ($p = 0,0003$). Снижение потребления алкогольных напитков в группе сравнения было незначительным (-10,2%; $p = 0,167$). Новых случаев полного отказа от курения в группах выявлено не было. Из числа пациентов, отказавшихся от курения, по-прежнему не курили 13,3% ($p = 0,485$) и 5,1% ($p = 0,808$). Уменьшили количество выкуриваемых сигарет за сутки 55,2% ($p = 0,0401$) и 24,6% ($p = 0,0744$) больных, соответственно.

Таким образом, оценка долгосрочных (12 мес) результатов профилактических мероприятий у молодых лиц с АГ выявила довольно высокую их эффективность, которая, однако, была более выражена в группе лиц, закончивших цикл образовательной структурированной программы по сравнению с молодыми людьми, получившими обычную консультацию при первом визите. При этом наиболее приемлемыми и легко выполнимыми рекомендациями для молодых людей были ограничение потребления жиров ($\chi^2 = 10,35$; $p < 0,0001$) и продуктов с высоким содержанием поваренной соли ($\chi^2 = 4,02$; $p = 0,045$) — в основном, за счет чипсов, сухариков, орешков, столь предпочитаемых молодыми людьми. Участники основной группы, главным образом девушки, научились рассчитывать калорийность пищи и организовывать питание на основе новых знаний, полученных в школе, благодаря чему в группе лиц, закончивших цикл обучения, ИМТ оставался ниже исходных ($U = 761,3$; $p = 0,02$). Кроме того, в группе школы отмечалось статистически значимое снижение доли пациентов, ограничивших потребление алкоголя ($p = 0,005$). Наиболее трудным для пациентов обеих групп оказалось осознанное выполнение на практике таких мероприятий по нормализации образа жизни, как отказ от курения ($\chi^2 = 0,06$;

$p = 0,814$), увеличение потребления полноценного белка ($\chi^2 = 1,41$; $p = 0,236$), простых углеводов ($\chi^2 = 0,97$; $p = 0,324$), пищевых волокон ($\chi^2 = 1,43$; $p = 0,231$), соблюдение режима питания ($\chi^2 = 3,07$; $p = 0,080$).

Следует отметить, что изменение объема физической активности оказалось легко выполнимым как для участников образовательной программы, так и для молодых людей, получивших рекомендации при первом визите. Так, 81,5 и 71,7% ($p = 0,228$) пациентов, соответственно, на протяжении 12 мес продолжали поддерживать достаточный объем физической активности.

Через 36 мес проспективного наблюдения в обеих группах существенно уменьшилась доля молодых людей, придерживающихся врачебных рекомендаций. Сопоставление результатов профилактического вмешательства за трехлетний период наблюдения подтвердило преимущества обучающей программы в отношении модификации образа жизни молодых пациентов с АГ лишь в части увеличения объема физической активности ($p = 0,009$), пересмотра отношения к режиму питания ($p = 0,008$) и употреблению алкоголя ($\chi^2 = 6,78$; $p = 0,009$). По всем остальным факторам, несмотря на достоверные изменения по сравнению с исходными данными, достоверных межгрупповых различий не выявлено.

На фоне динамики поведенческих факторов риска у пациентов обеих групп в течение первого года наблюдения отмечалось достоверное снижение уровня АД по сравнению с исходными данными. Однако у лиц, закончивших цикл обучения в школе здоровья, снижение уровня САД и ДАД было значительнее. Наибольшее снижение САД и ДАД в обеих группах отмечалось через 6 мес наблюдения и составило, соответственно, -15/6 мм рт. ст. и -13/5 мм рт. ст. ($p < 0,0001$). При этом 76,3% слушателей школы и 47,3% представителей контрольной группы продолжали поддерживать целевой уровень АД. У пациентов, не достигших в результате вмешательства целевого уровня АД, все же наблюдалось существенное его снижение по сравнению с исходными данными (в среднем, на $66,7 \pm 1,6\%$; $p = 0,004$), поэтому фармакотерапия на данном этапе им не назначалась. Однако в дальнейшем, уже через год после вмешательства, в обеих группах наметилась тенденция к повышению уровня АД, хотя целевой его уровень продолжали поддерживать 81,4% пациентов, посетивших школу, и 40,9% больных, получивших обычные рекомендации при первом визите. При этом у 3,4% пациентов основной группы и у 9,1% группы сравнения регистрировалось стойкое повышение уровня АД, потребовавшее назначения медикаментозной антигипертензивной терапии.

Через 36 мес контроля, несмотря на очевидное по-

Таблица 3. Средняя величина суммарного сердечно-сосудистого риска (%) в группах молодых лиц с артериальной гипертензией после профилактического вмешательства

Группа	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес	Через 36 мес	p*
Школа здоровья	15,85±3,47	6,11±2,98	7,22±2,59	10,77±3,18	p<0,0001
Стандартные рекомендации	15,60±3,34	7,94±3,57	11,29±4,14	11,40±3,93	p<0,0001
p**	0,608	0,0009	0,0000	0,675	

* – сравнение в группах ANOVA χ^2 по Фридману, ** – межгрупповые различия – U-критерий Манна-Уитни

вышение АД в обеих группах, у пациентов, прошедших обучение в школе, уровень САД и ДАД оставался достоверно ниже, чем в начале наблюдения. В противоположность этому, у молодых лиц, получивших обычные рекомендации, через 36 месяцев после этого уровень ДАД не отличался от исходного. Напомним, что на момент включения в исследование пациенты обеих групп не принимали антигипертензивные препараты.

В табл. 3 представлена динамика суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР), определенного по «Фремингемской модели». Примечательно, что эффект профилактического консультирования в аспекте снижения ССР наблюдался в обеих группах. Однако в группе школы здоровья существенная динамика ССР отмечалась в течение всего первого года наблюдения. В группе молодых пациентов, получивших стандартные рекомендации, через 12 мес после вмешательства наблюдалось достоверное увеличение ССР, хотя по сравнению с первоначальными данными он был достоверно ниже. К концу наблюдения в обеих группах отмечено повышение ССР, что указывает на необходимость повторного консультирования по вопросам коррекции факторов риска ССЗ, обусловленных поведением.

Сравнительная характеристика показателей КЖ в исследуемых группах через 6 мес после начала проведения профилактического вмешательства свидетельствовала о более высокой эффективности образова-

тельной программы в отношении повышения физического компонента здоровья (табл. 4, рис.). Так, было выявлено достоверное повышение КЖ в группе школы по сравнению с группой сравнения лишь по шкале, характеризующей субъективные болевые ощущения, ВР (p=0,0003). При этом значения таких составляющих КЖ, как физическое функционирование, общее здоровье, ролевое и социальное функционирование, в группах не отличались.

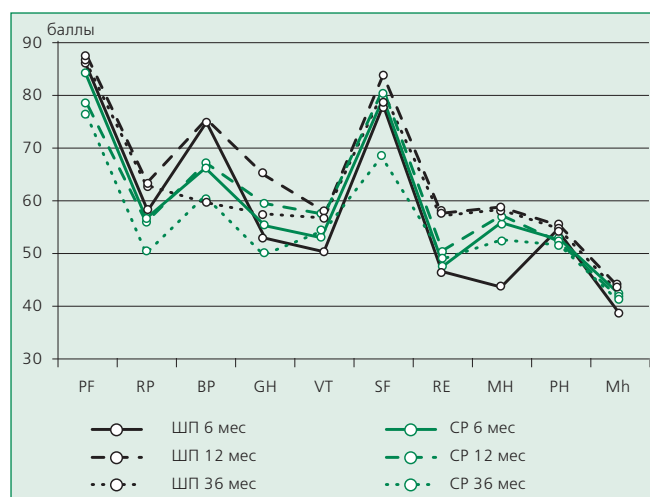


Рисунок. Динамика показателей шкал опросника качества жизни MOS SF-36 через 6, 12 и 36 месяцев после проведенных школ пациента (ШП) и стандартных рекомендаций (СР)

Таблица 4. Показатели шкал опросника качества жизни MOS SF-36 через 6, 12 и 36 мес после профилактических мероприятий (баллы, M±SD)

Показатель КЖ	Школа здоровья (n=52)			Стандартные рекомендации (n=43)		
	6 мес	12 мес	36 мес	6 мес	12 мес	36 мес
PF	86,3±7,3	86,5±11,2***	87,2±6,5***	84,3±10,2	78,2±13,1	76,1±13,1
RP	57,6±16,5	63,5±14,3*	62,9±13,6***	57,6±14,3	55,8±17,8	49,8±16,0
BP	75,4±8,1***	76,4±10,6***	59,7±13,1	66,5±15,6	67,2±13,5	60,9±14,2
GH	52,8±12,5	64,9±8,7**	57,2±9,2***	54,8±13,1	59,2±11,6	50,0±10,7
VT	50,2±13,4	57,6±10,8	56,7±10,0	52,6±10,3	57,0±11,3	54,2±10,5
SF	80,6±9,9	83,3±6,2**	80,4±7,2***	81,4±12,2	78,8±10,3	68,6±13,2
RE	46,4±16,4	57,4±15,1*	57,7±14,9**	47,8±17,9	49,7±16,8	48,8±16,8
MH	43,6±13,4***	59,1±11,8	58,3±13,9*	55,9±13	57,1±10,9	52,8±8,1
PH	55,1±3,6**	53,6±2,9*	53,6±2,6**	52,7±3,5	51,7±4,7	51,9±2,7
Mh	38,3±4,7	43,1±4,5	42,9±4,6*	41,1±4,5	41,8±4,3	41,0±4,4

*.p<0,05; **.p<0,01; ***.p<0,001 (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы)

Вместе с тем, несмотря на то, что в программе обучения большое внимание уделялось психологической поддержке молодых пациентов, развитию и поддержанию навыков по преодолению стрессовых ситуаций, в группе прошедших образовательный курс обнаружилось существенное снижение КЖ по шкале психического здоровья (MH) и связанного с ним суммарного психологического компонента здоровья (Mh; $p=0,0016$). Однако показатели жизненной активности и ролевого и социального функционирования в исследуемых группах статистически значимо не отличались.

Через 12 мес после вмешательства в группе пациентов, прошедших образовательный курс, отмечалась более выраженная положительная динамика КЖ (табл. 4). Это было связано с меньшей частотой и интенсивностью боли, большим физическим комфортом (BP; $p=0,0002$), повышением работоспособности (RP; $p=0,0168$) и толерантности к физическим нагрузкам (PF; $p=0,0008$). Кроме того, более высокой была оценка молодыми пациентами этой группы состояния своего здоровья (GH; $p=0,0057$), что было обусловлено, на наш взгляд, принятием позитивных перспектив лечения. Несомненно, всё это способствовало повышению суммарного физического компонента здоровья (PH; $p=0,0160$).

Вместе с тем у пациентов, закончивших цикл обучения в школе, отмечалось более значимое улучшение КЖ по шкалам социального (SF; $p=0,0082$) и ролевого эмоционального функционирования (RE; $p=0,0155$), что было связано с расширением уровня контактов, взаимодействия. При этом психическая составляющая здоровья хоть и не превышала средние показатели по группе сверстников, получивших обычные рекомендации, но существенно повысилась по сравнению с исходными данными.

Сравнительный анализ через 36 мес от начала исследования показал значимо большие значения КЖ у пациентов, прошедших цикл обучения в школе, по шкалам физического функционирования (PF; $p<0,0001$), ролевого функционирования (RP; $p<0,0001$), общего показателя здоровья (GH; $p=0,0007$) и, как следствие, суммарного физического компонента здоровья (PH; $p=0,0026$). Кроме того, в группе, где проводилась структурированная образовательная программа, отмечены более высокие показатели шкал ролевого эмоционального (RE; $p=0,0079$) и социального функционирования (SF; $p<0,0001$), эмоционального фона (MH; $p=0,0247$) и суммарного психического компонента здоровья (Mh; $p=0,0453$).

Обсуждение

В данном исследовании доказано, что обучение молодых больных с АГ в «Школе здоровья» является бо-

лее эффективным способом контроля АД и повышения КЖ по сравнению со стандартными подходами к немедикаментозной коррекции. Отмечено, что АГ на начальных этапах зачастую носит асимптоматический характер и не ухудшает КЖ. Поэтому было неясно, может ли модификация образа жизни молодых пациентов повлиять на уровень его качества. Исследование убедительно доказало эффективность как образовательной программы, так и традиционных рекомендаций по немедикаментозной коррекции факторов риска, связанных с образом жизни. У значительного числа молодых пациентов на фоне коррекции поведенческих факторов риска не только был достигнут целевой уровень АД, но и существенно улучшилось КЖ. При этом немаловажным представляется сохранение у большинства молодых пациентов достигнутых результатов, что свидетельствует о высокой их приверженности лечению и формировании мотивации к соблюдению врачебных рекомендаций.

Данное исследование также подтверждает результаты ряда предыдущих исследований в этой области. Так, в исследовании W. Zernike, A. Henderson [6] сравнивалась эффективность двух обучающих стратегий: специальной структурированной программы для больных АГ и информирования пациентов в рамках обычной консультации. Результаты оценивались через 8 нед и один год после обучения. Пациенты, прошедшие обучение по структурированной программе, продемонстрировали более высокий уровень знаний на контрольных визитах, чем пациенты, получившие стандартные рекомендации на приеме у врача.

Интересно, что в четырехлетнем исследовании TOMHS, охватившем пациентов с АГ 1-й степени, получавших лечение пятью антигипертензивными препаратами и плацебо, наблюдалось достоверное улучшение КЖ во всех группах, включая плацебо [7]. Однако дальнейший анализ данных показал, что сочетание таких факторов, как коррекция избыточной массы тела, увеличение физической активности и контролируемый уровень АД привели к достоверно большему улучшению КЖ, чем просто медикаментозная терапия. Это свидетельствует о большей значимости коррекции именно этих факторов в улучшении КЖ в процессе терапии [7]. Более того, в нашем исследовании улучшение КЖ по шкалам, характеризующим физическое здоровье, наступало уже через 6 месяцев после вмешательства и сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. Подобные данные были получены A. Dukat et al. [8], которые показали, что даже через пять лет после проведения образовательной программы у пациентов с АГ наблюдается тенденция к снижению АД и распространённости курения, увеличению физической активности и, как следствие, уменьшению потребности в лекарственных препаратах. Именно этот

факт обосновывает необходимость повторного профилактического консультирования для полного исчезновения симптомов заболевания и нормализации уровня АД, особенно когда речь идет о молодых пациентах.

Безусловно, результаты еще требуют дальнейшего подтверждения, но уже очевидно преимущество использования шкал оценки КЖ, таких как опросник SF-36. Предварительные результаты, как и предполагалось, показывают положительную связь между модификацией образа жизни молодых пациентов и улучшением КЖ. Задачи дальнейших исследований — выявление специфической взаимосвязи между устранением (модификацией) отдельных факторов риска, связанных с образом жизни и с динамикой конкретных параметров КЖ.

С другой стороны, вероятно, изменение большинства показателей КЖ имеет клиническое значение. В данном исследовании на этапе 6 мес не только не выявлено улучшения показателей КЖ у пациентов, закончивших цикл обучения в школе, по шкале психического здоровья (МН), но и его существенного снижения. Очевидно, необходимость смены привычных стереотипов и отказа от комфортного способа существования, несмотря на общее улучшение самочувствия, способствует возникновению психологического дискомфорта, нанесению урона репутации личности и, как следствие, снижению психологического компонента КЖ, что согласуется с литературными данными [9, 10]. Полагаем, что именно по этой причине большинство больных АГ прекращают следовать медицинским рекомендациям. Изменение образа жизни, способа досуга, отказ от ряда вредных привычек требует от больного больших усилий, большей активности. Это сопровождается развитием определенных неудобств, усугублением фоновых тревожных расстройств и непременно приводит к снижению психологического ком-

понента КЖ и, возможно, отказу следовать рекомендациям врача.

Тем не менее, участие молодых пациентов в образовательных профилактических программах является исключительно значимым. Именно в подростковом и юношеском возрасте формируются мировоззрение и система ценностей будущего поколения, закладывается база здоровья (или нездоровья) на всю дальнейшую жизнь. Кроме того, имеющиеся у молодых людей проблемы, связанные со здоровьем и вредными привычками, могут быть преодолены или, по крайней мере, успешно компенсированы. Вместе с тем, поведенческие факторы риска (курение, употребление с пищей слишком большого количества жиров и поваренной соли, недостаток физической активности, злоупотребление алкоголем) обычно формируются в подростковом периоде и сохраняются в зрелом возрасте. Они связаны между собой и вносят вклад в общее ухудшение здоровья и усугубляют течение АГ. И хотя эти факторы являются потенциально обратимыми, как показали результаты многочисленных профилактических исследований, повлиять на стиль жизни взрослого человека крайне затруднительно. В связи с этим применение обучающих программ в подростковом и юношеском возрасте является целесообразным, поскольку определяет стратегическую успешность реализации системы профилактики АГ и формирования здорового образа жизни.

Заключение

Немедикаментозная коррекция факторов риска является эффективным способом контроля АГ у лиц молодого возраста. Высокая эффективность обучающей программы «Школа здоровья» позволяет рекомендовать ее для широкого применения у больных с АГ молодого возраста.

Литература

1. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21(6):1011–53.
2. Оганов Р.Г., редактор. Школа Здоровья для пациентов с артериальной гипертонией. Информационно-методическое пособие для врачей. М., 2002.
3. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6 приложение 2):3–32.
4. McHorney C.A, Ware J.E. Jr., Raczek A.E. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993;31(3):247–63.
5. Tarlov A.R., Ware J.E. Jr., Greenfield S. et al. The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care. *JAMA* 1989;262(7):925–30.
6. Zernike W., Henderson A. Evaluating the effectiveness of two teaching strategies for patients diagnosed with hypertension. *J Clin Nurs* 1998;7(1):37–44.
7. Lewis C.E., Grandits A., Flack J. et al. Efficacy and tolerance of antihypertensive treatment in men and women with stage 1 diastolic hypertension. Results of the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch Intern Med* 1996;156(4):377–85.
8. Dukat A., Balazovjech I. 5-year follow-up of preventive approach to patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1996;10 Suppl 3:S131–3.
9. Гремлинг С., Ауэрбах С. Практикум по управлению стрессом. СПб: Питер; 2002.
10. Гринберг Д. Управление стрессом СПб: Питер; 2002.

ПРОФИЛАКТИКА СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST, ПОДВЕРГШИХСЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

А.Л. Аляви*, Б.А. Аляви, М.Л. Кенжаев, С.Р. Кенжаев

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Республика Узбекистан, 100071 Ташкент, Чиланзарский район, ул. Фархадская, 2

Профилактика систолической дисфункции миокарда левого желудочка у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся реваскуляризации миокарда

А.Л. Аляви*, Б.А. Аляви, М.Л. Кенжаев, С.Р. Кенжаев

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Республика Узбекистан, 100071 Ташкент, Чиланзарский район, ул. Фархадская, 2

Цель. Изучить влияние биофлавоноида кверцетина (корвитина) на систолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) у больных острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST, подвергшихся реваскуляризации миокарда.

Материал и методы. Обследовано 60 больных ОКС с подъемом сегмента ST (возраст $44,2 \pm 1,3$ года), госпитализированных в первые 6 часов с момента появления жалоб. Больные были рандомизированы в две группы. Группа А ($n=30$) получала стандартную терапию; проводилась реваскуляризация миокарда. В группе Б ($n=30$) до реваскуляризации миокарда дополнительно к стандартной терапии назначали корвитин. Проведены эхокардиография (ЭхоКГ) исходно и стресс-ЭхоКГ с добутамином после стабилизации состояния (на 8-10 сутки заболевания).

Результаты. У больных группы Б проба с малыми и большими дозами добутина показала жизнеспособность миокарда. У больных группы А дисфункция миокарда ЛЖ в 32% сегментов оказалась необратимой. Корвитин замедлял развитие дилатации полости ЛЖ, вследствие чего конечные диастолические и систолические индексы в течение 10 суток наблюдения не менялись. Фракция выброса ЛЖ значительно возрастала у больных группы Б.

Заключение. Раннее назначение корвитина положительно влияет на систолическую функцию ЛЖ и предотвращает постреперфузионные осложнения.

Ключевые слова: корвитин, систолическая дисфункция, обратимая дисфункция миокарда, реперфузионное повреждение.

РФК 2009;4:33-38

Prevention of left ventricle systolic dysfunction in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation after cardiac revascularization

A.L. Alyavi*, B.A. Alyavi, M.L. Kenzhaev, S.R. Kenzhaev

Republic Research Center for Urgent Medical Care. Farhadska ul. 2, Chilansarskiy rayon, Tashkent 100071, Republic of Uzbekistan

Aim. To study effects of bioflavonoid quercetin (corvutin) on left ventricle (LV) systolic dysfunction in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation (ACS+ST) after cardiac revascularization.

Material and methods. 60 patients with ACS+ST ($44,2 \pm 1,3$ y.o.) were examined. Patients were admitted to hospital within 6 hours after complaints beginning. Patients were randomized in two groups. 30 patients of group A had standard therapy and cardiac revascularization. 30 patients of group B received corvutin additionally to standard therapy before cardiac revascularization. Echocardiography initially and stress-echocardiography with dobutamine after status stabilization (at 8-10 days of disease) were performed.

Results. Dobutamine test (with low and high doses) showed myocardial viability in patients of group B. Patients of group A had irreversible LV systolic dysfunction in 32 % of segments. Corvutin slowed down LV dilatation progression in patients with ACS+ST. It resulted in the end-diastolic and end-systolic indexes did not change within 10 days. The LV ejection fraction was more increased in patients of group B in comparison with patients of group A.

Conclusion. The early corvutin prescribing has positive effects on LV systolic function and prevents post-reperfusion complications.

Key words: corvutin, systolic dysfunction, reversible systolic dysfunction, reperfusion complication.

Rational Pharmacother. Card. 2009;4:33-38

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): bahrom3@yandex.ru

В основе современных принципов лечения острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом сегмента ST лежит реканализация остро обтурированной коронарной артерии различными путями (тромболизис, коронароангиопластика). Эффективной реканализации всегда сопутствует реперфузионный синдром, часто проявляющийся тяжелой систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [1, 2]. Обратимая дисфункция миокарда после реперфузии, по данным динамического эхокардиографического (ЭхоКГ) наблюдения, выявляется почти у половины таких больных [3].

Известны две формы обратимой дисфункции миокарда ЛЖ у больных ИБС: "спящий" (гибернированный) и "оглушенный" миокард. Оглушенность (stunning) — постишемическое нарушение процессов расслабления-сокращения миокарда [1, 4-6]. Клинически она вы-

ражается угнетением насосной деятельности сердца и сохраняется после восстановления коронарного кровотока в течение нескольких минут или дней. Предполагаются два механизма формирования этого феномена [4, 5]: 1) образование избыточного количества свободных кислородных радикалов после реперфузии с активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) и 2) неуправляемое вхождение ионов кальция и их избыточное накопление в кардиомиоцитах в результате обусловленного ПОЛ повреждения сарколеммы.

Ведущими в патогенезе «оглушения» являются, по меньшей мере, три фактора: образование избыточного количества активных форм кислорода (АФК), постреперфузионная кальцевая перегрузка кардиомиоцитов, снижение чувствительности миофибрилл к кальцию [5, 6]. В свою очередь, кальцевая перегрузка миоплазмы может активировать кальпины — ферменты, вы-

зывающие протеолиз миофибрилл. Длительность восстановления сократительной функции кардиомиоцитов зависит от ресинтеза новых миофилламентов [6]. L.A. Reduto et al. [7] установили, что интракоронарное введение стрептокиназы увеличивает фракцию выброса (ФВ) ЛЖ не сразу после реперфузии, а ближе к выписке из стационара. По данным других исследователей, при успешной тромболитической терапии через 5 часов после начала ишемии миокарда регионарная сократимость достоверно улучшалась только к 10-му дню наблюдения, что совпадало с улучшением состояния пациентов [8]. W.G. Schmidt et al. [9] при обследовании 264 больных с острым инфарктом миокарда (ИМ) нашли незначительное улучшение систолической функции ЛЖ в реперфузированном регионе в первые 3 дня. Существенное улучшение этой функции наблюдалось лишь в промежутке между 3 днями и 6 месяцами. Отсроченное восстановление функции миокарда ЛЖ имело место у 10 из 21 больного [9]. B.I. Zaret et al. [4] в большой группе больных с острым ИМ отметили улучшение ФВ ЛЖ на 9 день и в последующие 6 недель после реперфузионной тромболитической терапии. Отсроченное восстановление сократимости миокарда после тромболитической терапии объясняется его «оглушенностью». J. Sanchis et al. [5] у 47 больных с мелкоочаговым ИМ выявили наличие «оглушенного» миокарда. При этом в поздние сроки наблюдения отмечалось восстановление функции ЛЖ, несмотря на остаточный стеноз инфаркт-зависимой артерии. Таким образом, «оглушение» определяется как преходящая дисфункция ЛЖ, которая сохраняется после реперфузии, несмотря на отсутствие необратимых изменений миокарда и восстановление коронарного кровотока.

Разработка новых подходов к тромболизису и хирургической реваскуляризации должна существенно уменьшить опасность реперфузионных повреждений миокарда. К средствам профилактики реперфузионных осложнений при ОКС относится и мощный антиоксидант кверцетин — ингибитор ряда оксидаз, особенно липоксигеназ [10, 11]. Этот препарат способствует увеличению содержания оксида азота в ишемизированном миокарде. При остром нарушении коронарного кровообращения активация фосфолипаз приводит к деградации фосфолипидного бислоя мембран с накоплением полиненасыщенных жирных кислот, особенно арахидоновой и линолевой [11]. Активируются и липоксигеназы, играющие важную роль в развитии патологического процесса. Все это приводит к прогрессированию повреждения ишемизированных клеток. Ингибирование фосфолипазы A_2 и липоксигеназ, а также торможение прооксидантных реакций может быть важнейшим компонентом патогенетической терапии ИМ и реперфузионного синдрома [11].

Цель данной работы — изучение влияния биофлавоноида кверцетина (корвитина) на систолическую дисфункцию миокарда ЛЖ у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся реваскуляризации миокарда.

Материал и методы

Обследовано 60 больных ОКС с подъемом сегмента ST в возрасте от 35 до 67 лет. Средний возраст пациентов составил $44,2 \pm 1,3$ года. Больные госпитализированы в отделение кардиореанимации РНЦЭМП в первые 6 часов с момента появления жалоб. У всех обследованных больных подъем сегмента ST наблюдался в отведениях I, AVL, V1-V6 от 2 до 12 мм от изолинии.

Всем больным было проведено стандартное лечение (антикоагулянты, антиагреганты, статины, бета-блокаторы, нитраты, ингибиторы АПФ), а также успешная реваскуляризация миокарда [тромболитическая терапия (ТЛТ) проведена у 46% больных, транслюминальная баллонная ангиопластика (ТЛБАП) — у 54% больных. Больные рандомизированы в две группы. В группу А включено 30 больных, у которых реваскуляризация миокарда (ТЛТ — 14 больных, ТЛБАП — 16 больных) проводилась на фоне стандартной терапии; в группу Б — 30 больных, которым дополнительно к стандартной терапии перед реваскуляризацией миокарда (ТЛТ — 13 больных, ТЛБАП — 17 больных) внутривенно вводили корвитин в течение 30-45 мин (1-е сутки — по 0,5 г в 50 мл изотонического раствора NaCl 3 раза с интервалом в 2 и 12 ч; 2-3-и сутки — в той же дозе два раза с интервалом в 12 ч, 4-5-е сутки — однократно в дозе 0,25 г). Всем 60 больным в 1-е сутки после реваскуляризации миокарда проводили эхокардиографию (ЭхоКГ), а после стабилизации состояния (8-10-е сутки заболевания) — стресс-ЭхоКГ с добутамином. Исследование проводилось на эхокардиографе Siemens Omnia (Германия). Определяли конечно-диастолические и конечно-систолические размеры и объемы (КДР ЛЖ, КДО ЛЖ, КСР ЛЖ, КСО ЛЖ), ударный и минутный объем (УО и МО), а также ФВ и фракцию укорочения (ФУ) ЛЖ по «методу дисков». Стресс-ЭхоКГ с добутамином проводили для оценки жизнеспособности миокарда, выявления дополнительных зон ишемии и оценки эффективности лечения. Протокол проведения стресс-ЭхоКГ включал определение прироста систолического утолщения стенки ЛЖ в зонах диссинергии на малых дозах препарата или выявление двухфазного ответа (повышение прироста систолического утолщения с последующим его снижением) и/или появление новых нарушений региональной сократимости на больших дозах добутамина.

Рассчитывали индивидуальные дозы добутамина с учетом массы больного и субмаксимальной частоты сер-

дечных сокращений (ЧСС). Добутамин вводили с помощью автоматического инфузомата "Terumo" (Германия) по общепринятой схеме. Одновременно проводили ЭхоКГ-мониторирование глобальной и региональной сократимости миокарда ЛЖ, ЭКГ, а также АД и ЧСС с помощью монитора Nihon (Япония).

Критериями прекращения пробы служили использование максимально возможной дозы добутамина, достижение субмаксимальной ЧСС, развитие стенокардии, ишемического (более 1 мм) снижения или подъема сегмента ST на ЭКГ и/или появление или усугубление диссинергий на ЭхоКГ, повышение систолического артериального давления (САД) более 220 мм рт. ст. или снижение САД более чем на 20 мм рт.ст. от исходного, выраженных аритмий (частой желудочковой экстрасистолы, желудочковой и наджелудочковой пароксизмальной тахикардии). При отсутствии указанных проявлений и ЧСС менее субмаксимальной на последней ступени фармакологической нагрузки (40 мкг/кг/мин) на фоне продолжающейся инфузии добутамина вводили 0,1 % раствор атропина по 0,25 мг каждую минуту до максимальной дозы (1 мг). При развитии побочных явлений для быстрого их купирования вводили внутривенно 5 мл обзидана на 5 мл физиологического раствора сразу после прекращения инфузии добутамина.

Для оценки региональной сократительной функции сердца нами использовалась классификация сегментарного деления ЛЖ, предложенная Американским обществом эхокардиографии. Анализ нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ в 16 сегментах до и в процессе пробы проводился по 4-балльной шкале: гиперкинез — 0 баллов, нормокинез — 1 балл, гипокинез — 2 балла, акинез — 3 балла и дискинез — 4 балла [3]. Далее рассчитывался индекс нарушения регионарной сократимости (ИНРС) как соотношение суммы баллов анализируемых сегментов к общему их количеству. Критериями жизнеспособности (обратимой дисфункции) миокарда, по данным стресс-ЭхоКГ, были появление двухфазной реакции сократимости миокарда в зоне формирующегося рубца (повышение его сократимости на один балл и более и прирост систолического утолщения >3 мм на малых дозах добутамина (5–10 мкг/кг/мин) с последующим ухудшением сократимости на высоких дозах (>25 мкг/кг/мин)) или постоянное повышение локальной сократимости в той же зоне на протяжении всей пробы.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 5.0 (StatSoft). При анализе материала рассчитывались средние величины, стандартные ошибки и доверительный 95%-ный интервал. Гипотеза о равенстве средних оценивалась по t-критерию Стьюдента. Статистические различия выборок устанавливались при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным ЭхоКГ в состоянии покоя, сразу после проведения реперфузионной терапии в обеих группах отмечена умеренная дилатация полости ЛЖ (табл. 1). В группе Б утолщение межжелудочковой перегородки (УМЖП) было достоверно выше, чем в группе А. Не было существенной разницы между группами по (утолщению задней стенки ЛЖ (УЗСЛЖ), хотя этот показатель был снижен у всех больных. Размеры ЛЖ у больных группы Б были существенно меньше, чем в группе А. В группе Б (получавшей корвитин) наблюдались более высокие показатели ФУ и общая ФВ (ОФВ).

Сегментарная ФВ ЛЖ в обеих группах после проведения реваскуляризации была сниженной у всех больных (рис.). По передним и перегородочным сегментам ФВ была ниже, чем по боковым и нижним. Сегментарная ФВ по всем стенкам на верхушечном уровне была ниже, чем на среднем и на базальном. Сегментарная сократимость ЛЖ у больных группы Б была намного выше, чем у больных группы А. При детальной оценке сегментарной сократительной способности ЛЖ было установлено, что в группе А наблюдались особенно низкие показатели, тогда как наиболее высокие показатели сегментарной ФВ отмечены у больных группы Б. Сегментарная сократимость вне зоны ИМ была также снижена (табл. 2), особенно в группе А.

У больных группы Б после успешной реваскуляризации на ЭхоКГ наблюдались более высокие показатели глобальной и регионарной систолической функции ЛЖ. По-видимому, это связано с кардиопротективными антиоксидантными свойствами корвитина, уменьшающими реперфузионные повреждения миокарда во время проведения ТЛТ и/или ТЛБАП.

Для качественного анализа сегментарной сократимости ЛЖ изучены 960 сегментов; из них 240 были нормокинетическими (25%), 691 — гипокинетическими (72%) и 29 — акинетическими (3,0%). ИНРС составил в среднем $2,2 \pm 0,037$.

Таблица 1. ЭхоКГ показатели больных ОКС+ST после реваскуляризации миокарда

Показатель	Группа А	Группа Б
КСР ЛЖ, см	$4,5 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,1^*$
КДР ЛЖ, см	$6,0 \pm 0,5$	$5,9 \pm 0,4$
КСО ЛЖ, мл	$95,5 \pm 4,1$	$90,1 \pm 3,1^*$
КДО ЛЖ, мл	$165,8 \pm 4,3$	$159,5 \pm 5,9$
УМЖП, %	$24,3 \pm 1,7$	$29,5 \pm 1,9^*$
УЗСЛЖ, %	$36,9 \pm 1,7$	$37,2 \pm 1,5$
ФУ, %	$22,5 \pm 0,6$	$24,5 \pm 0,7^*$
ОФВ, %	$43,1 \pm 0,9$	$49,2 \pm 1,0^*$

*- $p < 0,05$ между группами А и Б

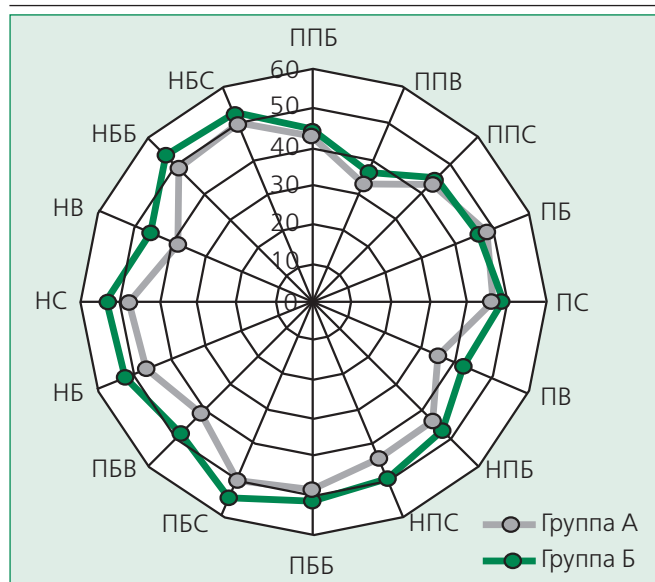


Рисунок Сегментарная ФВ после реваскуляризации миокарда

ППБ – передне-перегородочный базальный, ППВ – передне-перегородочный верхушечный, ППС – передне-перегородочный средний, ПБ – передний базальный, ПС – передний средний, ПВ – передний верхушечный, НПБ – ниже-перегородочный базальный, НПС – ниже-перегородочный средний, ПБВ – передне-боковой базальный, ПБС – передне-боковой средний, ПБВ – передне-боковой верхушечный, НБ – нижний боковой, НС – нижний средний, НВ – нижний верхушечный, НББ – ниже-боковой базальный, НБС – ниже-боковой средний

Таким образом, у больных ОКС с подъемом сегмента ST после реваскуляризации миокарда установлена умеренная дилатация полости ЛЖ, снижение систолического утолщения стенок, фракции укорочения и общей ФВ. Нарушение локальной сократимости ЛЖ имело место не только в области инфаркта миокарда, но и вне её.

Проведение стресс-ЭхоКГ с добутамином у данной категории больных позволило установить полное ($n=33$; 28 больных из группы Б, 5 больных из группы А) и частичное ($n=27$; 18 больных из группы А, 9 больных из группы Б)) восстановление всех асинергичных сегментов.

В табл. 3 представлено распределение сегментов ЛЖ в зависимости от выраженности степени асинергии. У больных группы Б количество нормокинетичных сегментов было больше, чем у больных группы А. Гипо- и акинетичных сегментов было больше в группе А. Показатель ИНРС был достоверно выше в группе А.

При малых дозах добутина ($7,5 \pm 0,5$ мкг/кг/мин) в группе Б УМЖП увеличился до $65,3 \pm 3,7\%$, УЗСЛЖ – до $61,1 \pm 3,8\%$ ($p < 0,001$). ФУ выросла с $24,5 \pm 1,1\%$ до $42,8 \pm 2,0\%$ ($p < 0,001$). Инотропная стимуляция привела к уменьшению КСР и КСО на 23% и 18%, соответственно ($p < 0,001$), а конечно-диастолические показатели существенно не менялись. Общая ФВ увеличилась с $49,2 \pm 1,0$ до $66,5 \pm 1,4$ ($p < 0,001$).

Таблица 2. Сегментарная ФВ ЛЖ исходно, а также при малых и высоких дозах добутина

Сегменты	Исходно		Малые дозы		Высокие дозы	
	Группа А	Группа Б	Группа А	Группа Б	Группа А	Группа Б
Передне-перегородочные						
базальный	$43,1 \pm 1,2$	$44,3 \pm 1,3$	$62,2 \pm 1,4$	$64,2 \pm 1,7^*$	$40,2 \pm 2,3$	$41,2 \pm 2,0$
средний	$43,3 \pm 1,3$	$44,2 \pm 1,7$	$69,2 \pm 1,5$	$70,3 \pm 1,9$	$41,4 \pm 1,8$	$43,7 \pm 1,9$
верхушечный	$33,3 \pm 1,8$	$36,3 \pm 1,7$	$50,6 \pm 1,4$	$54,6 \pm 1,6$	$38,3 \pm 1,4$	$40,7 \pm 1,6$
Передние						
базальный	$46,4 \pm 0,9$	$46,2 \pm 1,7$	$63,6 \pm 1,3$	$67,6 \pm 1,3^*$	$45,0 \pm 1,6$	$47,0 \pm 1,4$
средний	$46,7 \pm 1,1$	$48,6 \pm 1,5$	$64,7 \pm 1,4$	$69,7 \pm 1,7^*$	$48,2 \pm 1,5$	$48,9 \pm 1,2$
верхушечный	$35,0 \pm 1,7$	$42,0 \pm 1,7$	$48,3 \pm 1,1$	$52,5 \pm 1,0$	$44,3 \pm 1,6$	$44,0 \pm 1,5$
Задне-перегородочные						
базальный	$43,7 \pm 1,1$	$46,8 \pm 1,2$	$63,3 \pm 1,5$	$64,3 \pm 1,5^*$	$39,0 \pm 2,3$	$42,0 \pm 2,0^*$
средний	$43,8 \pm 1,2$	$49,8 \pm 1,7$	$64,1 \pm 1,8$	$69,1 \pm 1,8^*$	$44,3 \pm 1,4$	$44,3 \pm 1,6$
Передне-боковые						
базальный	$49,0 \pm 0,9$	$52,0 \pm 1,1$	$64,2 \pm 1,0$	$66,6 \pm 1,5^*$	$48,3 \pm 2,1$	$48,3 \pm 2,1^*$
средний	$50,4 \pm 1,1$	$54,8 \pm 1,7$	$65,4 \pm 1,3$	$69,4 \pm 1,6^*$	$53,4 \pm 1,7$	$54,4 \pm 1,7$
верхушечный	$39,9 \pm 1,8$	$47,9 \pm 1,7$	$44,4 \pm 1,6$	$46,4 \pm 1,6^*$	$39,6 \pm 1,0$	$42,0 \pm 1,0^*$
Задние						
базальный	$46,7 \pm 0,9$	$52,3 \pm 1,0$	$60,8 \pm 1,3$	$65,1 \pm 1,4^*$	$43,4 \pm 1,8$	$45,4 \pm 1,8^*$
средний	$48,0 \pm 1,1$	$53,0 \pm 1,1$	$63,4 \pm 1,6$	$69,4 \pm 1,5^*$	$42,3 \pm 1,6$	$49,3 \pm 1,6^*$
верхушечный	$38,6 \pm 1,6$	$46,2 \pm 1,7$	$53,5 \pm 1,3$	$56,5 \pm 1,5^*$	$40,8 \pm 1,9$	$44,8 \pm 1,9^*$
Задне-боковые						
базальный	$49,1 \pm 0,9$	$53,2 \pm 1,1$	$65,5 \pm 1,0$	$67,5 \pm 0,9^*$	$48,9 \pm 2,1$	$48,9 \pm 2,1^*$
средний	$50,7 \pm 1,1$	$53,1 \pm 1,1$	$64,3 \pm 1,5$	$69,3 \pm 1,6^*$	$53,2 \pm 1,7$	$53,2 \pm 1,7^*$

*- $p < 0,001$ по сравнению с исходными показателями

Таблица 3. Показатели сегментарной сократимости в обеих группах в покое, при малых и высоких дозах добутина

Показатель	Группа А			Группа Б		
	Исходно	Малые дозы	Высокие дозы	Исходно	Малые дозы	Высокие дозы
Сегменты, n (%)						
нормокинетические	57 (11,9)	326 (68) ^a	53 (11)	98 ^b (20,4)	480 (100) ^a	120 (25) ^b
гипокинетические	389 (80,8)	154 (32) ^a	384 (80)	362 (75,4)	-	341 (71)
акинетические	35 (7,3)	-	43 (9,0)	20 (4,2)	-	19 (4) ^b
ИНРС	1,95±0,04 ^a	1,32±0,1 ^a	1,98±0,1	1,87±0,1	1,0±0,1	1,9±0,04

а - p<0,05 в группе по сравнению с исходными показателями; б - p<0,05 между группами А и Б

Таблица 4. ЭхоКГ показатели через 10 дней после реваскуляризации в обеих группах

Показатель	Группа А		Группа Б	
	1-е сутки	10-е сутки	1-е сутки	10-е сутки
КСР ЛЖ, см	4,5±0,1	4,9±0,1 ^a	4,3±0,1	4,1±0,1 ^b
КДР ЛЖ, см	6,0±0,5	5,6±0,3	5,9±0,4	5,5±0,4
КСО ЛЖ, мл	95,5±4,1	69,4±2,1 ^a	90,1±3,1	58,9±3,1 ^{ab}
КДО ЛЖ, мл	165,8±4,3	145,8±4,5 ^a	159,5±5,9	131,5±5,0 ^{ab}
УМЖП, %	24,3±1,2	28,3±1,4 ^a	25,5±1,9	31,0±1,3 ^a
УЗСЛЖ, %	34,9±1,1	36,6±1,0	37,2±1,5	38,2±1,5
ФУ, %	22,5±0,6	25,2±0,8 ^a	24,5±0,5	27,5±0,4 ^a
ОФВ, %	43,1±0,9	52,7±0,8 ^a	49,2±1,0	55,2±1,0 ^{ab}

а - p<0,05 по сравнению с исходными показателями; б - p<0,05 между группами на 10-е сутки

На малых дозах добутина достоверно увеличивалась сегментарная ФВ ЛЖ во всех отделах, причем более выражено по передним и перегородочным сегментам (см. табл. 2). Все сегменты с исходной асинергией стали нормокинетическими, т.е. исходная дисфункция была обратима. У больных группы Б количество сегментов с обратимой дисфункцией составило 382 (79,6%); ИНРС уменьшился с 1,87±0,1 до 1,0±0,1 (p<0,001) (табл. 3).

Высокие дозы добутина в группе Б составили в среднем 15,9±0,9 мкг/кг/мин. ЧСС увеличилась на стресс-дозе добутина (интервал R-R уменьшился с 0,9±0,001 до 0,7±0,03 с). Систолическое утолщение стенок уменьшилось не только в области зоны некроза, но и в неинфарктной зоне. УМЖП снизилось до 25,5±3,2%, УЗСЛЖ — до 26,5±3,2% (p<0,001). При продолжении инфузии добутина КДР не менялся, отмечалась тенденция к увеличению КДО. В систолу ЛЖ существенно увеличивался по сравнению со значениями на малых дозах добутина (КСР 3,9±0,2 см, КСО 81,2±6,0 мл). ФУ снизилась до 24,7±1,1% и ОФВ — до 44,0±1,4% (p<0,001).

На высоких дозах добутина отмечалось резкое уменьшение ФВ всех 16 сегментов, особенно передних и перегородочных. В группе Б сегментарная ФВ не снизилась (см. табл. 2). Резко уменьшилось количество нормокинетических сегментов до 120 (25%), увеличи-

лось количество гипо- 341 (71%) и акинетических — 19 (4%) сегментов. ИНРС увеличился до 1,9±0,04 (p<0,001) (см. табл. 3). Из 382 сегментов с обратимой дисфункцией 360 (75%) на высоких дозах стали асинергичными, то есть показали «двухфазный» ответ, что свидетельствует об их гибернации.

У больных группы А с частично обратимой дисфункцией ЛЖ на малых дозах добутина (7,5±0,5 мкг/кг/мин) показатель УМЖП увеличился до 56,2±6,0%, УЗСЛЖ — до 57,5±4,3% (p<0,001). ФУ возросла с 22,5±0,6% до 35,3±1,9% (p<0,001). Инотропная стимуляция добутином приводила к уменьшению КСР; КСО в отличие от больных группы Б уменьшился недостоверно.

Конечно-диастолические показатели существенно не изменялись. ОФВ возросла с 43,1±0,9% до 56,1±1,7% (p<0,001). Степень изменения размеров ЛЖ во время максимального улучшения сократимости при инотропной стимуляции была меньше, чем в группе больных, получавших корвитин.

В группе А на малых дозах добутина 154 (32%) сегмента остались асинергичными, то есть исходная дисфункция в них оказалась необратимой. Только 270 (56,3%) сегментов имели обратимую дисфункцию. ИНРС уменьшился с 1,95±0,04 до 1,32±0,1 (p<0,001). Высокие дозы добутина составили в среднем 15,5±1,4 мкг/кг/мин. ЧСС на высоких дозах добу-

мина увеличивалось (интервал R-R уменьшился с $0,9 \pm 0,001$ до $0,7 \pm 0,03$ с). УМЖП снизилось до $22,2 \pm 3,6\%$, УЗСЛЖ — до $32,3 \pm 2,6\%$ ($p < 0,001$). Систолическое утолщение значительно ухудшилось (в большей степени по передне-перегородочной стенке, чем по нижней). Отмечена тенденция к увеличению КДР, КДО и достоверное увеличение КСР и КСО ЛЖ ($p < 0,01$), по сравнению со значениями на малых дозах добутина (КСР $4,6 \pm 0,2$ см, КДР $6,0 \pm 0,2$ см, КСО $98,2 \pm 8,4$ мл, КДО $172,1 \pm 12,2$ мл). ФУ снизилась до $20,8 \pm 1,1\%$ ($p < 0,001$). ОФВ уменьшилась до $44,0 \pm 1,8\%$ ($p < 0,001$). Сегментарная ФВ ЛЖ была ниже исходной. На высоких дозах добутина резко уменьшилось количество нормокинетичных сегментов [до 53 (11%)], увеличилось количество гипокинетичных сегментов до [384 (80%)] и акинетичных [до 43 (9%)] (табл. 3). ИНРС увеличился до $1,98 \pm 0,1$ ($p < 0,001$). Зону риска ишемии составили 424 (88,1%) сегмента. Из 270 сегментов с обратимой дисфункцией все показали «двухфазный» ответ, то есть дисфункция ЛЖ обусловлена гибернацией.

Таким образом, у больных группы А стресс-ЭхоКГ с добутином позволила установить, что дисфункция миокарда ЛЖ в 32% сегментов была необратимой, а в 56,1% — обратимой. У больных обеих групп отмечалось улучшение систолических показателей на 10-е сутки заболевания (табл. 4). При этом в группе корвитина (Б) отмечалось более значимое улучшение показателей систолической функции ЛЖ.

Таким образом, у больных с дисфункцией ЛЖ, обусловленной крупноочаговыми изменениями миокарда в передне-перегородочной области, добутиновая проба с малыми дозами показала его жизнеспособность. Это указывает на эффективность реваскуляризации на фоне применения корвитина.

У больных ОКС с подъемом сегмента ST, перенесших реваскуляризацию миокарда в условиях раннего назначения цитопротектора корвитина, улучшалась центральная гемодинамика. Отмечено замедление развития дилатации полости ЛЖ, вследствие чего конечно-диастолические и конечно-систолические индексы в течение 10 суток наблюдения не изменялись. ФВ ЛЖ в динамике возросла в обеих группах, но ее прирост на 10-е сутки более значителен в группе Б.

Заключение

Корвитин уменьшает выраженность реперфузионного повреждения миокарда при реваскуляризации, предотвращая тем самым развитие тяжелой систолической дисфункции миокарда ЛЖ. Обратимая дисфункция миокарда ЛЖ определяет возможность восстановления его функции после реваскуляризации. Применение корвитина у больных ОКС с подъемом сегмента ST предотвращает развитие необратимых изменений (некроза) миокарда и увеличивает зоны его обратимой дисфункции, сократительная функция которых может восстанавливаться через некоторое время.

Литература

1. Redwood S.R., Ferrari R., Marber M.S. Myocardial hibernation and stunning: from physiological principles to clinical practice. Heart. 1998;80(3):218-22.
2. Литвицкий П.Ф., Сандриков В.А., Демуров Е.А. Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда. М.: Медицина; 1994.
3. Smart S.C., Sawada S., Ryan T. et al. Low-dose dobutamine echocardiography detects reversible dysfunction after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. Circulation 1993;88:405-15.
4. Zaret B.L., Wackers F.J., Terrin M.I. et al. Assessment of global and ventricular performance at rest and during exercise after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) II Study. Am J Cardiol 1992;69:1-9.
5. Sanchis J., Munos J., Chorro F.J. et al. Stunned myocardium after thrombolytic treatment. Identification by dobutamine echocardiography and role of the residual stenosis in the infarction artery. Int J Cardiol 1996;53:5-13.
6. Nijland F., Kamp O., Verhorst P.M. et al. Myocardial viability: impact on left ventricular dilatation after acute myocardial infarction. Heart 2002;87(1):17-22.
7. Reduto L.A., Smalling R.W., Freund G.G., Gould K.L. Intracoronary infusion of streptokinase in patients with acute myocardial infarction: effects of reperfusion on left ventricular performance. Am J Cardiol 1981;48:403-9.
8. Stack R.S., Phillips H.R. 3rd, Grierson D.S., et al. Functional improvement of jeopardized myocardium following intracoronary streptokinase infusion in acute myocardial infarction. J Clin Invest 1983;72:84-95.
9. Schmidt W.G., Sheehan F.H., von Essen R. et al. Evolution of left ventricular function after intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1989;63:497-502.
10. Huk I., Brovkovich V., Nanobash Vili J. et al. Bioflavonoid quercetin scavenges superoxide and increases nitric oxide concentration in ischaemia-reperfusion injury: an experimental study. Br J Surg 1998;85(8):1080-5.
11. Moibenko A.A., Maxyutina N.P., Mochort N.A., et al. Lipoxigenase and no synthase activities following of acute myocardial infarction. New aspects of treatment (abstract). Pathophysiology 1998;5 Suppl 1:9.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РЕНОПАРЕНХИМАТОЗНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.Ю. Боровкова^{1*}, Н.Н. Боровков¹, Т.И. Маслова²

¹Нижегородская государственная медицинская академия. 603005, Нижний Новгород, пл. Минина, 10/1

²Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко. 603126, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190

Эффективность и безопасность комбинированной антигипертензивной терапии у больных ренопаренхиматозной артериальной гипертензией в реальной клинической практике

Н.Ю. Боровкова^{1*}, Н.Н. Боровков¹, Т.И. Маслова²

¹Нижегородская государственная медицинская академия. 603005, Нижний Новгород, пл. Минина, 10/1

²Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко. 603126, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190

Цель. Оценить эффективность и безопасность комбинированной антигипертензивной терапии на основе рамиприла, метопролола тартрата, амлодипина безилата, рилменидина дигидрофосфата у больных артериальной гипертензией (АГ) с хроническим гломерулонефритом (ХГН), имеющих сохранную функцию почек.

Материал и методы. Обследовали 136 больных первичным хроническим гломерулонефритом (ХГН), гипертонической формой, имеющих сохранную функцию почек в возрасте $39,2 \pm 14,6$ лет. Исходно и после 12 мес комплексной антигипертензивной терапии оценивали показатели клинического артериального давления (АД) и суточного АД (СМАД).

Результаты. Через 12 мес терапии АГ у всех больных ХГН с сохранной функцией почек получили достоверное снижение клинического АД. Целевого АД достигли 37% лечившихся. Значительно улучшены показатели СМАД: снижены средние значения, уменьшено время нагрузки повышенным АД, замедлена скорость утреннего подъема, отмечена тенденция к восстановлению суточного ритма. Переносимость терапии была хорошей.

Заключение. Комбинированная антигипертензивная терапия на основе рамиприла, метопролола тартрата, амлодипина безилата, рилменидина дигидрофосфата показала хорошую эффективность и безопасность у больных ренопаренхиматозной АГ с ХГН и сохранной функцией почек.

Ключевые слова: ренопаренхиматозная артериальная гипертензия, хронический гломерулонефрит.

РФК 2009;4:39-44

Efficacy and safety of combined antihypertensive therapy in patients with renoparenchymal arterial hypertension in actual clinical practice

N.J. Borovkova^{1*}, N.N. Borovkov¹, T.I. Maslov²

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy. Minina pl. 10/1, Nizhny Novgorod, 603005 Russia

²Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko. Rodionova ul. 190, Nizhny Novgorod, 603126 Russia

Aim. To evaluate efficacy and safety of combined antihypertensive therapy based on ramipril, metoprolol tartrate, amlodipine besilate and rilmenidine dihydrogen phosphate in hypertensive patients with chronic glomerulonephritis (CGN) and normal renal function.

Material and methods. 136 patients ($39,2 \pm 14,6$ y.o.) with hypertensive type of primary CGN and with normal renal function were examined. Clinical blood pressure (BP) and 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) were evaluated initially and in 12 months of antihypertensive therapy.

Results. Significant decrease of clinical BP was observed in 12 months of therapy in all patients. Target BP level was reached in 37 % of patients. ABPM indices were also improved: average BP levels and hypertensive burden time decreased, speed of morning BP raise was slow down, there was a tendency to 24-hour BP rhythm improvement. Tolerability of combined therapy was good.

Conclusion. The combined antihypertensive therapy based on ramipril, metoprolol tartrate, amlodipine besilate, rilmenidine dihydrogen phosphate showed good efficacy and safety in hypertensive patients with CGN and normal renal function.

Key words: renoparenchymal arterial hypertension, chronic glomerulonephritis.

Rational Pharmacother. Card. 2009;4:39-44

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

Ренопаренхиматозная артериальная гипертензия (АГ) составляет около 90% симптоматических гипертензий [1-3]. Чаще (до 70%) она выявляется при поражении почечных клубочков (первичные и вторичные гломерулонефриты) [2,3]. АГ считается важным фактором прогрессирования почечного заболевания, появления и нарастания хронической почечной недостаточности (ХПН) [3-5]. По мере утяжеления последней частота АГ неуклонно возрастает, достигая 92% при терминальной стадии ХПН. Общеизвестно, что АГ значительно повышает сердечно-сосудистый риск неблагоприятного исхода и смертность среди нефрологических больных [3,6].

Особенностью ренопаренхиматозной АГ является высокий уровень артериального давления (АД), плохая эффективность антигипертензивной терапии. Поэтому при ее лечении остается весьма актуальной проблема достижения и поддержания целевого уровня АД. В настоящее время целевым артериальным давлением (АД) у пациентов, имеющих хроническую болезнь почек (ХБП), принято считать уровень $<130/80$ мм рт.ст. А при наличии протеинурии контроль АД ужесточается в ориентировке на показатели $<125/75$ мм рт.ст. [7, 8].

Результаты рандомизированных исследований (AASK, MDRD, HOT) свидетельствуют о необходимости усиления антигипертензивной терапии для дости-

жения целевого уровня АД как у пациентов с эссенциальной АГ, так и с нефропатиями [10-12]. При этом количество антигипертензивных препаратов на одного больного в среднем колеблется от 2,5 до 4-х. У пациентов с недиабетическими поражениями почек для нормализации АД необходимо в среднем 3,2 препарата [10, 13, 14].

В настоящее время, в эпоху доказательной медицины, многочисленными исследованиями с использованием комплекса антигипертензивных оригинальных препаратов у больных хроническими болезнями почек доказана возможность положительного влияния на исходы заболеваний, уменьшения частоты их осложнений, в итоге — продление жизни пациентов. Однако в России в силу материальных затруднений этих пациентов возможности использования целого ряда оригинальных лекарств ограничены. С учетом этого возникает вопрос о возможности использования для лечения этих пациентов более доступных дженерических препаратов.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности комбинации антигипертензивных препаратов (рамприпра, метопролола тартрата, амлодипина безилата, рилменидина дигидрофосфата) для терапии АГ у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН), имеющих сохранную функцию почек.

Материал и методы

В исследование включено 136 пациентов с гипертонической формой первичного ХГН. Закончили исследование 135 человек. Один пациент отказался от продолжения антигипертензивной терапии по личным мотивам.

Диагноз ХГН устанавливался на основании клинических, лабораторных, инструментальных данных, а также морфологического исследования нефробиоптатов. Пункционная нефробиопсия проведена 71 пациенту. Для определения морфологических вариантов ХГН использовались световая микроскопия с окрашиванием гематоксилин-эозином, по Ван-Гизон, трихромальной окраской, PAS-шик, серебрение по Джонсу, окраска по Вейгерту, Конго-рот. Противопоказания к биопсии в связи с высокой АГ имели 19 пациентов. Остальные 46 пациентов отказались от биопсии.

Морфологические варианты заболевания распределились следующим образом: гломерулонефрит (ГН) с минимальными изменениями имели 8 человек, мембранозный ГН — 2, мезангиопролиферативный ГН — 39, мезангиокапиллярный ГН — 15, фокально-сегментарный гломерулосклероз — 4, фибропластический ГН — 3 человека.

Обследование проводили на базе нефрологического отделения Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко.

Средний возраст больных ХГН (57 женщин и 79 мужчин) составил $39,2 \pm 14,6$ лет с длительностью заболевания к моменту диагностики $6,9 \pm 2,7$ лет, синдрома АГ — $7,5 \pm 1,2$ года. Степень АГ оценивали согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России [7, 8]. Среди больных ХГН 24 человека имели 1 степень (ст.), 81 — 2 ст. и 31 — 3 ст. АГ. У всех пациентов функция почек была сохранной [15]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле MDRD [8]. У исследуемых исходно она составляла $132,7 \pm 25,2$ мл/мин/1,73м², креатинин сыворотки крови — $84 \pm 19,3$ мкмоль/л, уровень калия сыворотки крови — $4,4 \pm 0,5$ ммоль/л, суточная протеинурия — $1,34 \pm 0,94$ г/сут. Ни у одного пациента не было констатировано отеков.

Критериями исключения из исследования являлись почечная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда в анамнезе, нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий и частая экстрасистолия), хроническая сердечная недостаточность выше II ФК по NYHA, поражения центральной нервной системы, алкоголизм, психические заболевания, сахарный диабет.

Клиническое АД измерялось методом Н.С. Короткова в утренние часы в области переднелоктевой ямки в положении сидя после 5-минутного отдыха трижды на одной и той же руке с интервалом 5 минут. За истинное принимали среднее значение 3-х измерений.

Всем больным ХГН проведено суточное мониторирование АД (СМАД) на мониторе «BPLab» (Россия) по стандартной схеме [16] с измерением АД в дневное время с интервалом 15 минут и в ночное — 30 минут. Рассчитывались средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), индекс времени нагрузки (ИВ) АД за сутки, дневные и ночные часы; степень ночного снижения АД или суточный индекс (СИ) САД и ДАД; величина утреннего подъема (ВУП) САД и ДАД; скорость утреннего подъема (СУП) САД и ДАД.

Все наблюдаемые пациенты имели умеренную активность ХГН. Иммуносупрессивная терапия проводилась всем пациентам. Использовали внутривенное введение циклофосамида методом «пульс-терапии» в дозе 15 мг/кг массы тела больного. В первые 6 месяцев «пульс-терапия» проводилась ежемесячно, далее промежуток между курсами увеличивался до 2-3 месяцев. Учитывая имеющийся синдром АГ у больных ХГН, глюкокортикостероидная терапия не применялась. В комплексном лечении все больные ХГН также получали дипиридамол.

Основными задачами гипотензивной терапии у больных считали достижение и поддержание целевых уровней клинического АД (130/80 мм рт.ст.) [7, 8], нормализацию параметров СМАД. При выборе медика-

ментозной терапии учитывали текущие рекомендации по лечению ренопаренхиматозной АГ [2, 3, 7, 8]. Необходимая комбинация препаратов определялась особенностями клинической ситуации.

В качестве базисного препарата нами был использован ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) III поколения рамиприл (Хартил; ЭГИС, Венгрия) в дозе 2,5–10 мг/сутки. Преимуществом указанного иАПФ является не только двойной путь выведения (в условиях нефропатии щадящий почки), но также его высокая системная и тканевая специфичность воздействия на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС).

Учитывая, что большинству пациентов с нефрогенной АГ требуется комбинированная антигипертензивная терапия [11], для сочетания с иАПФ нами был выбран антагонист кальция (АК) из группы дигидропиридинов 3-го поколения амлодипина безилат (Кардиопин; ЭГИС, Венгрия) в дозе 2,5–10 мг/сутки. Считается, что из дигидропиридиновых АК он обладает наименьшим стимулирующим воздействием на симпатическую нервную систему [17].

Нами учитывалось, что на примере эссенциальной АГ комбинация амлодипина с бета-адреноблокаторами (ББ) заметно предупреждает повышение симпатической активности, наблюдающейся у больных АГ [18]. Кроме того, АК при ХГН предпочтительны с позиций нефропротективного действия, такого как уменьшение пролиферации мезангия [19].

В комбинации для лечения АГ был выбран ББ метопролола тартрат (Эгилок-ретард; ЭГИС, Венгрия) в дозе 50–100 мг/сутки. Согласно публикациям [2, 3, 20], он не ухудшает клубочковую фильтрацию даже в условиях ХПН.

Учитывая сложность достижения целевого уровня АГ при лечении ренопаренхиматозной АГ [2, 3, 8, 14, 20], нами, кроме комбинаций иАПФ, АК и ББ, при необходимости дополнительно использовались и другие антигипертензивные препараты. Это касалось, прежде всего, антигипертензивного препарата центрального действия — агониста имидазолиновых рецепторов (аИР) рилменидина дигидрофосфата (Альбарел; ЭГИС, Венгрия) 1 мг/сутки [21, 22].

В отдельных случаях в комплексной антигипертензивной терапии дополнительно был использован тиазидовый диуретик гидрохлортиазид (Гипотиазид) 12,5–50 мг/сутки. Известна целесообразность ограничения его применения в условиях ХПН из-за возможного дальнейшего снижения СКФ [3, 20], но нами учитывалось, что все пациенты в настоящем исследовании имели сохранную функцию почек и достаточный, а иногда даже ускоренный (в условиях АГ) уровень СКФ.

Следует подчеркнуть, что все применяемые антигипертензивные препараты рекомендованы к приме-

нению один раз в сутки.

До начала настоящего исследования ни один пациент не получал патогенетической терапии ХГН. Лечение синдрома АГ осуществлялось лишь эпизодически различными антигипертензивными препаратами, включая и иАПФ. Первоначальное обследование больных нами осуществлялось после контрольного периода «wash out» (4–5 дней), когда пациенты не принимали антигипертензивных препаратов. Наблюдение проводилось в течение одного года ежемесячно первые 6 мес, затем каждые 2 мес в условиях стационара. Их заключительное обследование осуществлялось также в стационаре через 12 мес. Проводились измерение клинического АД, СМАД, определение СКФ, уровня креатинина и калия сыворотки крови, выраженности протеинурии.

Процесс подбора индивидуальной адекватной антигипертензивной терапии начинали с иАПФ. Далее в зависимости от степени тяжести АГ и полученного эффекта поочередно к иАПФ добавлялись препараты других групп. Приоритетным в тактике подбора этих антигипертензивных препаратов являлась их комбинация в малых и средних терапевтических дозах. Это позволило не только избежать побочных эффектов от используемых медикаментов, но и одновременно воздействовать на несколько патогенетических звеньев АГ.

Результаты исследования обработаны при помощи пакета программ «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc., США). Определялись средние величины (M), ошибки средней (m). Результаты представлены в виде $M \pm m$. Характер распределения оценивался при помощи критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Вилка. При нормальном распределении для определения различий между двумя группами использовался t -критерий Стьюдента. Из непараметрических методов применен критерий Вилкоксона. Различия между долями оценивали при помощи критерия χ^2 . В качестве критерия достоверности различий принималась величина $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Количество и сочетание антигипертензивных препаратов, использованных в настоящей работе в зависимости от степени АГ у больных ХГН, представлены в табл. 1.

Обращает на себя внимание тот факт, что уже при АГ 1 ст. у исследуемых больных ХГН с сохранной функцией почек, как правило, приходилось назначать комбинацию иАПФ с АК или ББ. Это диктовалось особенностью данной симптоматической АГ, характеризующейся резистентностью к антигипертензивной монотерапии. Кроме того, монотерапия иАПФ требовала бы более высоких доз препаратов, заметно увеличивающих риск их побочного действия. Естественно, при этом учитывалось наличие противопо-

Таблица 1. Количество и сочетание различных групп антигипертензивных препаратов, использованных для лечения АГ у больных ХГН с сохранной функцией почек

Степень АГ	Количество препаратов	Используемые комбинации препаратов	
1	2	иАПФ+АК	иАПФ+ББ
2	3	иАПФ+АК+аИР	иАПФ+АК+ББ
3	4	иАПФ+АК+ББ+аИР	иАПФ+АК+ББ+Д

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (хартил);
АК – антагонист кальция (кардиоипин); ББ – бета-адреноблокатор (Эгилон ретард)
аИР – агонист имидазолиновых рецепторов (альбарел); Д – диуретик (гипотиазид)

казаний к назначению того или иного медикамента, их переносимость пациентами.

При анализе показателей АД в результате 12-месячной антигипертензивной терапии была констатирована их достоверная положительная динамика в виде снижения клинических значений САД и ДАД (табл. 2) при всех степенях тяжести АГ (соответственно, $p < 0,001$ при 1 ст. и 2 ст., и $p < 0,0001$ при 3 ст. АГ). Причем, чем тяжелее была АГ, тем значительно снижалось АД от исходно высоких значений. Это в определенной мере являлось и следствием увеличения количества применяемых антигипертензивных препаратов.

Указанный подход к назначению антигипертензивной терапии больным ХГН с сохранной функцией почек позволил в итоге обеспечить достижение целевого уровня АД у 37% пациентов.

Динамика показателей СМАД также свидетельствовала о положительных результатах лечения АГ у ис-

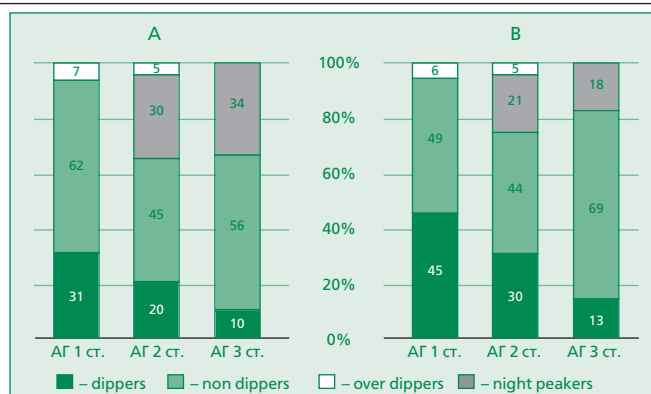


Рисунок. Суточные типы АД у больных ХГН в зависимости от степени тяжести АГ (в %) А — до лечения; Б — в результате лечения

следуемых больных ХГН. У всех прослеживалась явная тенденция к снижению среднесуточных САД и ДАД (табл. 3) со значимой достоверностью при АГ 3 ст. ($p < 0,01$).

К важным результатам лечения АГ у пациентов следует отнести снижение показателей нагрузки АД. Ее положительная динамика прослеживалась у всех лечившихся. Достоверное снижение индекса времени (ИВ) нагрузки давлением как для САД, так и для ДАД за сутки также прослежено во всех случаях ($p < 0,01$; $p < 0,001$; $p < 0,0001$, соответственно). Лишь у пациентов с АГ 1 ст., лечившихся иАПФ в комбинации с ББ, при тенденции к уменьшению ИВ САД и ДАД разница была недостоверной.

Среднедневные значения САД и ДАД снижались ана-

Таблица 2. Клиническое АД в результате 12-месячной антигипертензивной терапии АГ у больных ХГН с сохранной функцией почек

Показатель	Больные ХГН с АГ 1 ст.			Больные ХГН с АГ 2 ст.			Больные ХГН с АГ 3 ст.		
	До лечения (n=24)	иАПФ+АК (n=12)	иАПФ+ББ (n=12)	До лечения (n=81)	иАПФ+АК+аИР (n=40)	иАПФ+АК+ББ (n=41)	До лечения (n=31)	иАПФ+АК+ББ+аИР (n=15)	иАПФ+АК+ББ+Д (n=16)
САД, мм рт.ст.	149,9±4,9	124,4±3,2**	123,5±4,9**	163,2±6,9	126,4±4,1**	125±3,7**	207,5±13	133,3±10,5**	136,2±12,4**
ДАД, мм рт.ст.	94,3±2,5	74,3±3,2**	74±3,1**	100,2±7,8	79,4±4,9**	77,8±4,2**	113±10,3	84,5±7,8**	84,9±6,3**

САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$; достоверность отличия показателей до и после лечения

Таблица 3. Среднесуточные показатели СМАД в результате 12-месячной антигипертензивной терапии АГ у больных ХГН с сохранной функцией почек

Показатель	Больные ХГН с АГ 1 ст.			Больные ХГН с АГ 2 ст.			Больные ХГН с АГ 3 ст.		
	До лечения (n=24)	иАПФ+АК (n=12)	иАПФ+ББ (n=12)	До лечения (n=81)	иАПФ+АК+аИР (n=40)	иАПФ+АК+ББ (n=41)	До лечения (n=31)	иАПФ+АК+ББ+аИР (n=15)	иАПФ+АК+ББ+Д (n=16)
САД, мм рт.ст.	129,5±3,7	128,5±6,3	128,7±4,4	139,3±9,3	125,5±5,4	121,3±8,4	160,3±10,8	135,3±9,8*	136,2±12,1*
ДАД, мм рт.ст.	83,7±5,8	74±7	78±6,9	88,4±7,8	76,2±6,5	75,5±7,6	111±11,7	86,6±12,6*	86,9±11,3*
ИВСАД, %	40,2±17,3	16,2±6,6*	19,5±13,7	61,9±21,7	23,1±15,2*	18,3±17*	87,4±17	47,5±19,8*	49,6±18,1*
ИВДАД, %	41,8±17,8	8,5±4,8*	17,8±18,4	57,1±15,4	26,8±14,9*	21,7±18,9*	85,2±20,5	45±19*	46,4±18,9*

САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ИВСАД – индекс времени нагрузки САД; ИВДАД – индекс времени нагрузки ДАД;
* - $p < 0,01$ – достоверность отличия показателей до и после лечения

Таблица 4. Показатели СМАД в результате 12-месячной антигипертензивной терапии АГ у больных ХГН с сохранной функцией почек

Показатель	Больные ХГН с АГ 1 ст.			Больные ХГН с АГ 2 ст.			Больные ХГН с АГ 3 ст.		
	До лечения (n=24)	иАПФ+АК (n=12)	иАПФ+ББ (n=12)	До лечения (n=81)	иАПФ+АК +аИР (n=40)	иАПФ+АК +ББ (n=41)	До лечения (n=31)	иАПФ+АК +ББ+аИР (n=15)	иАПФ+АК +ББ+Д (n=16)
ВУПСАД, мм рт.ст.	38,2±9	48±12,7	44±8,6	42,4±12,6	34,2±19,9	31,6±18,7	40±20,8	37±11,3	39,1±12,4
ВУПДАД, мм рт.ст.	32,2±9,7	45,5±0,7	40,5±6,4	36,8±9,9	27,5±12,3	25,2±13,3	34,3±14,3	33±8,6	36,1±11,8
СУПСАД, мм рт.ст./ч	17,3±10,7	2,5±0,7**	3,7±2,8**	19±16,5	14,3±13,1	11,1±4,8	25,6±17,9	6,6±1,6*	5,3±2*
СУПДАД, мм рт.ст./ч	12±7,5	2±0,4**	2,7±2,3*	18,1±12,5	12,4±10,1	10,2±4,7	18,7±16,8	4,5±3,2	6,3±4,9
СИСАД, %	8,8±4,7	8,5±3,5	11±3,7	5,2±3,7	9,7±5,9	11,8±2,4**	2,1±7	5,4±5,3	6,2±3,6
СИДАД, %	10,5±5,4	14±4,2	15±4,2	7,5±9,7	11,3±5,8	12,7±4	4,4±8,4	7±4,9	8,3±3,9
САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ВУПСАД – величина утреннего подъема САД; ВУПДАД – величина утреннего подъема ДАД; СУПСАД – скорость утреннего подъема САД; СУПДАД – скорость утреннего подъема ДАД; СИСАД – степень ночного снижения САД; СИДАД – степень ночного снижения ДАД; * - p<0,01; ** - p<0,001 – достоверность отличия показателей до и после лечения									

логично среднесуточным. Значимо уменьшился ИВ нагрузки САД и ДАД днем у всех пациентов.

Динамика средненочных показателей СМАД в результате лечения согласовывалась с суточными и дневными. Однако снижение ИВ нагрузки АД ночью отмечено не у всех пациентов. Он достоверно уменьшался при умеренной АГ по САД ($p<0,001$) и ДАД ($p<0,01$), а также в группе пациентов с АГ 3 ст. по САД ($p<0,01$).

Недостаточная динамика уменьшения ИВ АД в ночные часы в результате лечения у данных пациентов, скорее всего, была обусловлена влиянием нарушенного суточного ритма АД при ренопаренхиматозной АГ. Свидетельством этому явилась тенденция к уменьшению показателей СИ САД и ДАД при умеренной и тяжелой АГ, типичная для типов суточного ритма АД с недостаточным его снижением (non-dipper) и повышением (high-peaker) ночью (рис.).

Значимым положительным результатом проводимого лечения АГ явилось увеличение СИ у всех пациентов (табл. 4).

Среди пациентов с АГ 1 ст. стало больше пациентов «dippers» (31% против 45%, $\chi^2 = 38,12$, $p < 0,01$), меньше «non-dippers» (62% против 49%, $\chi^2 = 43,36$, $p < 0,001$). Среди пациентов с АГ 2 ст. также увеличилось количество лиц «dippers» (19% против 30%, $\chi^2 = 57,31$, $p < 0,001$) и уменьшилось число «non-dippers» (30% против 21%, $\chi^2 = 24,67$, $p < 0,01$). Аналогичная ситуация в результате лечения сложилась и у пациентов с АГ 3 ст.: больше выявлялось «dippers» (9% против 13%, $\chi^2 = 32,11$, $p < 0,01$) и меньше «non-dippers» (34% против 18%, $\chi^2 = 54,02$, $p < 0,001$). Часть пациентов из категории «non-dippers» переходила в «dippers», а «night-peakers» в «non-dippers». Таким образом, неблагоприятный суточный ритм АД у больных

изменялся на более благоприятный. Отрицательные значения СИ становились положительными и далее увеличивались.

Значения утренней динамики АД (величина и скорость утреннего подъема (ВУП и СУП)) в результате 12-месячной антигипертензивной терапии у больных ХГН в первую очередь зависели от изменения суточного профиля АД (табл. 4). ВУП как САД, так и ДАД во всех случаях не изменялись. Очевидно, это связано с общей тенденцией у больных к снижению дневных и ночных показателей АД.

Важным результатом эффективности антигипертензивной терапии у больных ХГН с сохранной функцией почек следует считать уменьшение величины СУП САД и ДАД. Тенденция замедления СУП отмечена у всех лечившихся (см. табл. 4). При этом достоверная положительная динамика показателя СУП САД и ДАД наблюдалась у больных ХГН с АГ 1 ст. ($p<0,01$), а также СУП САД у больных с АГ 3 ст. ($p<0,01$).

СКФ через 12 мес от начала лечения у исследуемых достоверно не изменилась и составила $122\pm22,9$ мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$ (исходно – $132,7\pm55,2$ мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$, $p<0,61$). Уровень калия сыворотки крови также не изменился ($4,41\pm0,55$ по сравнению с исходными данными $4,47\pm0,53$ ммоль/л, $p<0,25$), как и креатинина сыворотки крови ($98,3\pm10,5$ в сравнении с исходным $84\pm19,3$ мкмоль/л, $p<0,37$). Результатом лечения было снижение суточной протеинурии до $0,75\pm0,68$ г/сут от исходных показателей ($1,34\pm0,94$ г/сут, $p<0,01$).

При проведении антигипертензивной терапии больных ХГН проводился учет нежелательных явлений. Учитывая индивидуальный подбор доз и сочетания антигипертензивных препаратов, мы практически не смог-

ли отметить нежелательных явлений. Лишь 2 пациента отметили умеренную головную боль при приеме амлодипина безилата в первые 3 дня лечения, которая купировалась самостоятельно при его продолжении.

Важным результатом комплексной антигипертензивной терапии у больных ХГН с сохранной функцией почек можно считать достижение целевого АД в 37% случаев. При оценке величины этого показателя следует учесть, что эффективность лечения больных эссенциальной АГ в Российской Федерации, по данным литературы, не превышает 21–24% [23, 24]. Немаловажно отметить, что все пациенты, участвующие в настоящем исследовании, находились под тщательным наблюдением нефролога и имели высокую мотивацию к лечению как основного заболевания, так и синдрома АГ.

Необходимо отметить, что полученная положительная динамика показателей СМАД в результате проводимого лечения АГ у больных ХГН с сохранной функцией почек все же частично имела ограничения. Так, средние показатели САД и ДАД за сутки, день, ночь и значения времени нагрузки АД полностью так и не нормализовались у лиц с исходно высокой АГ, даже при использовании четырех антигипертензивных препаратов. Очевидно, это подтверждает положение о ригидности к лечению исследуемой симптоматической АГ.

Проблема полного восстановления суточного ритма АД у больных с АГ с помощью антигипертензивной терапии признается значимой не только для ренопаренхиматозной АГ. Ограниченная возможность его восстановления при эссенциальной АГ неоднократно об-

суждалась исследователями и, к сожалению, на современном этапе остается не полностью достижимой [16]. Наши данные, что для ренопаренхиматозной АГ также характерны частые и тяжелые нарушения суточного ритма АД, подтвердили сведения литературы [2–4].

Заключение

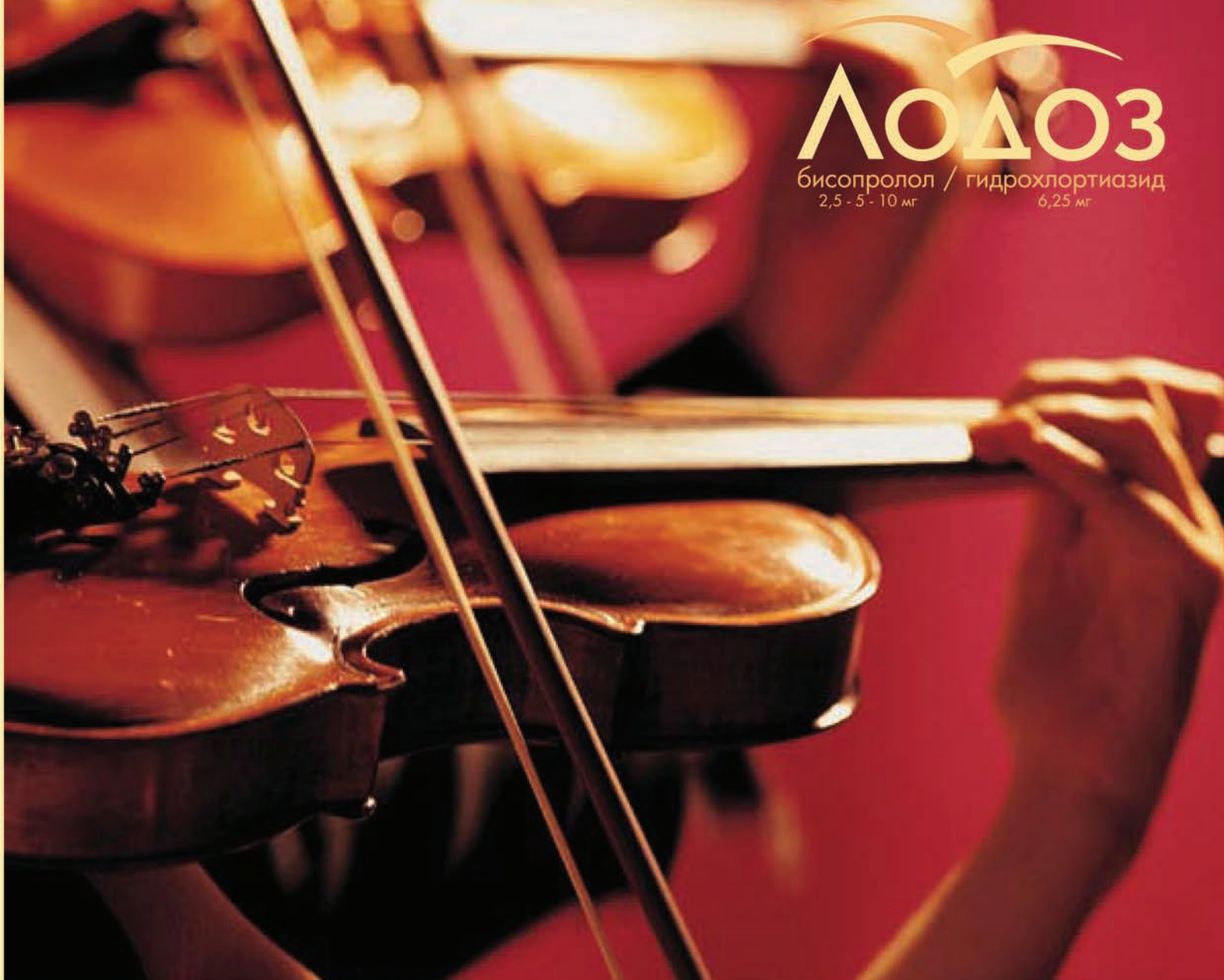
Комбинированное использование антигипертензивных препаратов (рамиприла, метопролола тартрата, амлодипина безилата, рилменидина дигидрофосфата) показало достаточно высокую эффективность в лечении ренопаренхиматозной АГ у больных ХГН с сохранной функцией почек.

Для эффективного снижения АД у всех больных потребовалось использование комбинации нескольких антигипертензивных препаратов: при АГ 1 ст. — двух, при АГ 2 ст. — трех, а при АГ 3 ст. — четырех препаратов различных групп. При этом, чем тяжелее была АГ, тем больше снижалось АД от исходно высоких значений. В результате этого, удалось достичь целевых значений АД у 37% больных.

По данным СМАД, в результате лечения уменьшились среднесуточные, среднедневные, средненочные показатели АД, особенно у больных с высокой АГ; значительно снизилась нагрузка повышенным АД за все время суток, днем и несколько меньше ночью; замедлилась скорость подъема АД в утренние часы. Важным результатом лечения АГ у больных ХГН при исходно нарушенном суточном ритме АД следует считать тенденцию к его восстановлению.

Литература

1. Крюков Н.Н. Вторичные артериальные гипертонии. Самара: ГП Перспектива; 2002.
2. Кутырина И.М., Мартынов С.А., Швецов М.Ю. Артериальная гипертензия при хроническом гломерулонефрите: частота выявления и эффективность лечения. Тер арх 2004;(9):10–5.
3. Мухин Н.А., Фомин В.В. Артериальная гипертензия при хронических заболеваниях почек (ренопаренхиматозные артериальные гипертонии). В: Чазов Е.И., Чазова И.Е., редакторы. Руководство по артериальной гипертензии. М: Медиа Медика; 2005. С.117–134.
4. Лавиль М. Роль артериальной гипертензии в прогрессировании почечной недостаточности, эффективность антигипертензивной терапии. Нефрология 2000;4(1):119–21.
5. Кутырина И.М. Современные аспекты патогенеза почечной артериальной гипертензии. Нефрология 2000;4(1):112–5.
6. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2000 г. Ежегодный отчет по данным Российского регистра. Нефрология и диализ 2002;(3):148–70.
7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6 Приложение 2):3–32.
8. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6 приложение 3):3–24.
9. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004;43(5 Suppl 1):S1–290.
10. 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):2421–31.
11. Klahr S., Levey A.S., Beck G. J. et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. N Engl J Med 1994;330(13):877–84.
12. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998;351(9118):1755–62.
13. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black G.L. The Seven Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. JAMA 2003;289(19):2560–72.
14. Peterson J., Adler S., Burkart J. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease: The Modification of Diet in Renal Disease Study. Am Intern Med 1995;123(10):754–62.
15. Рябов С.И. Нефрология. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2000.
16. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М., 1999.
17. Оганов Р.Г., Марцевич С.Ю., Колтунов И.Е. Гиперактивность симпатического отдела вегетативной нервной системы при сердечно-сосудистых заболеваниях и способы ее коррекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003;2(3):27–30.
18. Марцевич С.Ю. Лечение артериальной гипертензии дигидропиридиновыми антагонистами кальция в виде монотерапии и в сочетании с бета-адреноблокаторами. Российский кардиологический журнал 2002;(3):72–5.
19. Epstein M. Calcium antagonists and the kidney. Clin Cardiol 1995;18(6 Suppl 3):III3–11.
20. Кутырина И.М. Лечение почечной гипертензии. РМЖ 2000;8(3):124–7.
21. Janssen B.J., Lukoshkova E.V., Head G.A. Sympathetic modulation of renal blood flow by rilmenidine and captopril: central vs. peripheral effects. Am J Physiol Renal Physiol 2002;282(1):F113–23.
22. Smyth D.D., Pirnat D., Forzley B., Penner S.B. Apparent absence of direct renal effects of imidazole receptor agonist. Ann NY Acad Sci 2003;1009:288–95.
23. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения в Российской Федерации. Российский кардиологический журнал 2006;(4):45–50.
24. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г. Проблемы взаимодействия врача и пациента и контроль артериальной гипертензии в России. Основные результаты Российской научно-практической программы АРГУС – 2. Кардиология 2007;(3):38–47.



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

JPBureau/10681

SRV02741

Информация для специалистов здравоохранения. Рег. номер МЗ
РФ № ЛС-0011912 от 18.08.2006. Имеются противопоказания.
Полная информация в инструкции по применению.

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»:
119049 г. Москва, ул. Шаболовка, 10, корпус 2, 4 этаж.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25



ДВОЙНАЯ ПОЛЬЗА



Листрил

Сохраняет
функцию печени



лизиноприл

Таблетки 5 мг и 10 мг №30

Листрил Плюс

Первая низкодозовая
комбинация лизиноприла
и диуретика



**лизиноприл 5 мг +
гидрохлортиазид 12,5 мг**

Таблетки №30

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ 1-2 СТЕПЕНИ

Л.А. Хаишева*, С.В. Шлык, Т.Ю. Быковская

Ростовский государственный медицинский университет.

344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Клинико-экономический анализ эффективности лечения артериальной гипертонии 1-2 степени

Л.А. Хаишева*, С.В. Шлык, Т.Ю. Быковская

Ростовский государственный медицинский университет. 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Цель. Клинико-экономический анализ лечения артериальной гипертонии (АГ).

Материал и методы. В исследование были включены 78 пациентов с АГ. Больные в зависимости от степени АГ были разделены на две группы. Первая группа - 38 пациентов АГ 1 степени. Вторая группа - 40 больных АГ 2 степени. Больные 1-ой группы в качестве антигипертензивной терапии получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. При недостижении целевого артериального давления (АД) больных переводили на низкодозовую фиксированную комбинацию лизиноприла и гидрохлортиазида. Больные 2-й группы начинали лечение с фиксированной комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида, при неэффективности добавляли амлодипина малеат. Клинико-экономический анализ проводили методом «затраты-эффективность» в конце 3-х месяцев терапии.

Результаты. Около 50% пациентов с АГ в поликлинической практике не выполняют рекомендации врача - самостоятельно уменьшают дозу или отменяют часть гипотензивных препаратов, более 6% больных занимаются самолечением.

Заключение. С точки зрения клинико-экономического анализа, экономически более эффективно для достижения целевого АД лечение АГ 1 ст. При лечении АГ 2 ст целесообразно начинать с назначения фиксированной низкодозовой комбинации гипотензивных препаратов или низкодозовой комбинации с добавлением антагониста кальция.

Ключевые слова: артериальная гипертония, лизиноприл, гидрохлортиазид, амлодипин, клинико-экономический анализ.

РФК 2009;4:45-50

Clinico-economical analysis of the treatment efficacy in patients with arterial hypertension of 1-2 degrees

L.A. Haisheva*, S.V. Shlyk, T.Y. Bykovskaya

Rostov State Medical University. Nahichevansky per. 29, Rostov-on-Don, 344022 Russia

Aim. Clinico-economical analysis of arterial hypertension (HT) treatment

Material and methods. 78 patients with HT were involved into the study. Patients were spitted into two groups depending on HT degree. The first group - 38 patients with HT 1 degree. The second one - 40 patients with HT 2 degree. Patients of group 1 had initial antihypertensive therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors. If target level of blood pressure (BP) had not been reached, therapy was changed on fixed combination of lisinopril and hydrochlorothiazide. Patients of group 2 had initial combined antihypertensive therapy with lisinopril and hydrochlorothiazide. If it was needed amlodipine maleat was added. Clinico-economical analysis was performed according to "cost-efficacy" approach at the end of 3 month therapy.

Results. About 50% of hypertensive patients do not follow physician recommendations in out-patient practice. They decrease a dose of medicine or stop therapy themselves. More than 6% of them perform self-treatment.

Conclusion. Analysis showed that therapy of patients with HT of 1 degree is economically more profitable regarding target BP achievement. It is more reasonable to start antihypertensive therapy with fixed low dose combination and add calcium antagonists if it is needed in patients with HT of 2 degree.

Key words: arterial hypertension, lisinopril, hydrochlorothiazide, amlodipine, clinico-economical analysis.

Rational Pharmacother. Card. 2009;4:45-50

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

Несмотря на многообразие современных препаратов для лечения артериальной гипертонии (АГ), имеющих в арсенале врачей, эффективность их применения практическими врачами по-прежнему оставляет желать лучшего. Практически в каждом классе препаратов можно насчитать десятки оригинальных по форме, но почти одинаковых по эффективности лекарств (например, в России зарегистрировано более 10 молекул ингибиторов АПФ (иАПФ)) [1].

Еще большие проблемы на практике создают дженерические формы одного и того же препарата. В России удельный вес дженериков приближается к 80%, в других странах колеблется от 30 до 90% [2]. На се-

годняшний день у нас в стране зарегистрировано более 60 дженериков эналаприла (по некоторым данным, более 100), более 25 дженериков амлодипина и т.д. [2]. Выгоды от использования дженериков очевидны, однако одновременное появление большого количества копий одного и того же препарата затрудняет оценку эффективности каждой из них в отдельности [2,3].

Нередко мы назначаем лекарственные препараты с учетом их стоимости, но это не всегда является оптимальным, так как дешевым может оказаться препарат, не отвечающий мировым стандартам, а дорогой препарат, несмотря на хорошую эффективность и

безопасность, может не иметь клинических преимуществ перед недорогими [4].

Оценка экономической эффективности лечения АГ, одного из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы (ее частота у лиц пожилого и старческого возраста превышает 70%), вполне закономерно ставит ее в число наиболее актуальных проблем фармакоэкономики в кардиологии. Кроме того, АГ находится в начале развития сердечно-сосудистого континуума и является основным фактором риска ряда серьезных осложнений (прежде всего, инфаркта миокарда и инсульта), лечение которых требует больших денежных затрат [5].

Так, в США в год происходит около 500 000 инсультов, примерно в половине случаев которых причиной является АГ [1]. Общая стоимость лечения инсультов, связанных с АГ, составляет 26 млрд. долларов [1]. В то же время, стоимость антигипертензивной терапии составляет 17 млрд долларов в год. Антигипертензивная терапия снижает риск инсульта на 40%, и ее положительная экономическая эффективность составляет около 10,5 млрд долларов [1].

В настоящее время представляется целесообразным применение совместных подходов для оценки медицинских технологий с учетом как клинической составляющей, так и экономической. Методология получила название «клинико-экономический анализ» [6,7]. Клинико-экономический анализ используется для определения экономической целесообразности использования методов диагностики, лечения, профилактики и реабилитации [6,8].

Основным методом клинико-экономического анализа является анализ по критерию «затраты - эффективность». Этот анализ подразумевает соотношение затрат с полученными результатами и сравнение двух и более альтернативных медицинских технологий по этому показателю. Существует также частный случай данного анализа — «минимизация затрат» (сравнительная оценка двух и более технологий с одинаковой эффективностью, но разной стоимостью), также анализ «затраты - полезность» (вариант базисного метода, при котором результаты оцениваются в единицах «полезности» с точки зрения потребителя медицинской помощи), анализ «затраты - выгода» предполагает оценку издержек и эффективности в денежном выражении и вспомогательные виды клинико-экономического анализа, которые в данной статье рассматриваться не будут [6,9]. При экономических расчетах эффективность рассматривается как баланс между полученной от лечения пользой и вредом от побочных явлений или осложнений.

Цель нашего исследования — проведение клинико-экономического анализа лечения АГ 1 и 2 ст.

Материал и методы

В открытом несравнительном исследовании участвовало 78 пациентов с АГ, средний возраст которых составил $(42,3 \pm 5,7)$ года. Больные в зависимости от степени АГ были разделены на две группы: 1-я группа — 38 пациентов с АГ 1 ст. (17 мужчин и 21 женщина), 2-я группа — 40 человек (16 мужчин и 24 женщины), имевших АГ 2 ст.

Критериями исключения больных являлись наличие острых заболеваний бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, гематологических, эндокринологических и аутоиммунных заболеваний, тяжелых расстройств функций печени, почек, тяжелой или злокачественной АГ, всех форм вторичных АГ, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, выраженной сердечной недостаточности, стеноза устья аорты, нарушений ритма сердца, злокачественных новообразований.

У всех пациентов диагноз АГ устанавливался на основании клинических измерений АД в соответствии с Российскими рекомендациями 2008 г [10]. Проводился сбор анамнестических данных, оценка факторов риска (ФР) (пол, возраст, наследственность, индекс массы тела, показатели липидограммы, уровень АД, статус курения). Для определения оценки риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в ближайшие 10 лет в нашем исследовании была использована система SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), модифицированная для Российской популяции с учетом данных национальной статистики и особенностей распространения ФР ССЗ в России. По данной шкале риск считается очень высоким при уровне $> 10\%$, высоким — если располагается в пределах 5-9%, умеренным 1-4%, низким $< 1\%$.

После двухнедельного отмывочного периода все пациенты 1 группы с АГ 1 ст. получали иАПФ лизиноприл 5 мг (Листрил, «Д-р Редди'с») в качестве антигипертензивного препарата первой линии. При недостижении целевого АД через 4 недели добавлялся диуретик (гипотиазид). Для повышения приверженности пациентов лечению сочетание лизиноприла 5 мг и гипотиазида 12,5 мг заменено фиксированным низкодозовым препаратом (Листрил Плюс, содержащий 5 мг лизиноприла и 12,5 мг гидрохлортиазида, «Д-р Редди'с»). При недостижении целевого АД еще через 4 недели (8-я неделя исследования) добавлялся антагонист кальция (aCa) Стамло М 5 мг (амлодипина малеат, «Д-р Редди'с»). Согласно современным рекомендациям по АГ, лечение пациентов с АГ 2 ст. сразу может начинаться с комбинации гипотензивных препаратов, поэтому пациенты 2-й группы получали в качестве препарата 1-й линии Листрил Плюс, а при недостижении целевого АД через 4 недели им добавлялся

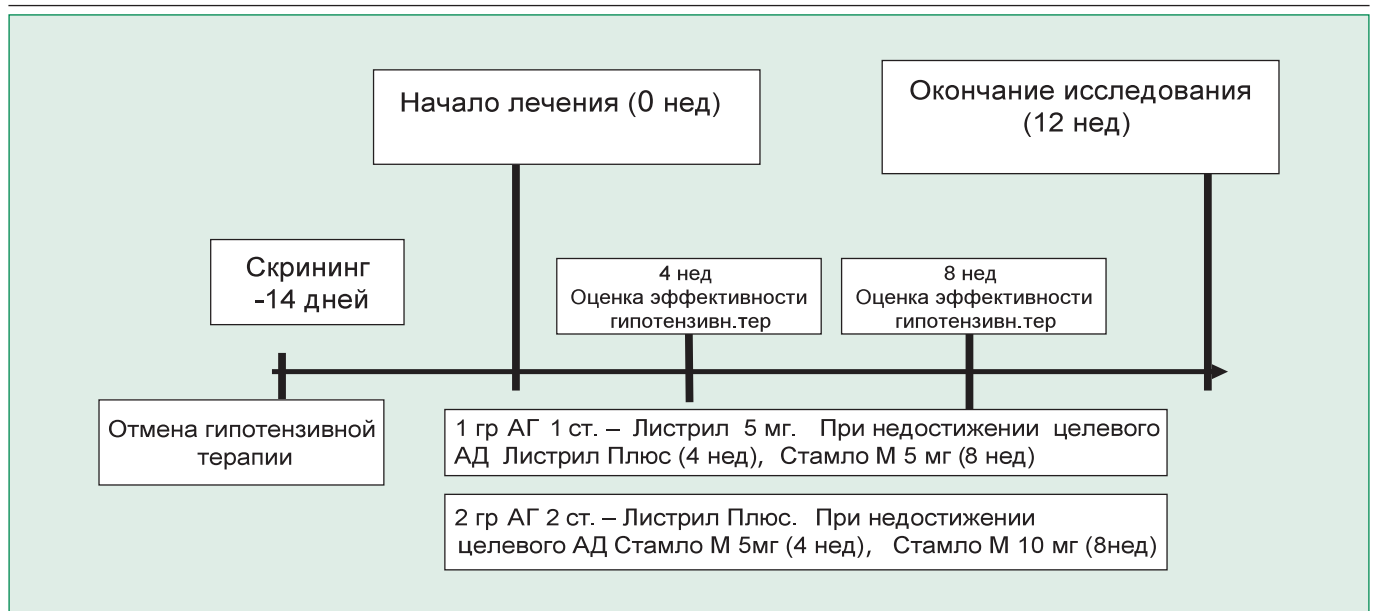


Рис. 1. Дизайн исследования

Стамло М с титрацией дозы от 5 мг до 10 мг при необходимости. Продолжительность исследования составила 12 недель (рис. 1).

Клиническую эффективность оценивали по частоте достижения целевых значений АД [9].

Клинико-экономический анализ проводился методом «затраты - эффективность» в конце 3-х мес. терапии по формуле:

$$CER = \frac{DC + IC}{Ef}, \text{ где}$$

CER (cost-effectiveness ratio) — соотношение «затраты – эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности;

DC — прямые затраты; IC — непрямые затраты, Ef — эффективность применения медицинской технологии [5,10].

В нашем исследовании прямые затраты включали в себя:

- стоимость лечения пациента в стационаре и поликлинике (по счетам, выставленным ЛПУ территориальному фонду ОМС с учетом оплаты коммунальных услуг за счет средств бюджета муниципального образования);
- стоимость оказания медицинских услуг скорой помощью;
- стоимость лекарственных средств при амбулаторном лечении (получаемых за счет различных бюджетов, если пациент имел право на льготное лекарственное обеспечение и не отказался от льготы, а также купленных за собственные средства).

Непрямые затраты включали:

- издержки за период отсутствия пациента на его рабочем месте из-за болезни;

Однако в нашем исследовании в течение всего периода наблюдения ни к одному из пациентов не было отмечено вызовов «Скорой помощи», ни один не был госпитализирован в стационар и не было отмечено выдачи листка временной утраты трудоспособности. В связи с этим непрямые медицинские затраты не учитывались; посещение врача работающими пациентами происходило в свободное от их работы время.

Стоимость препаратов рассчитывали исходя из средней оптовой стоимости данных препаратов на российском рынке. Данные взяты из Государственного реестра цен на лекарственные средства от января 2009 г. и из прайс-листов фирмы «Протек»: средняя стоимость 4-недельного курса лечения: Листрил 5 мг 86,00 руб, Листрил Плюс 225, 00 руб, Стамло М 10 мг 240,45 руб. При анализе затрат также учитывалось ежемесячное посещение кардиолога (269 руб) с целью контроля состояния здоровья, которое включало в себя физикальный осмотр, биохимический анализ крови, липидограмму, ЭКГ. Фармакоэкономические показатели подсчитывались в расчете на 3 месяца лечения.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы статистического анализа «Statistica 6» (Statsoft, США). Результаты представлены в виде средних величин и ошибки средних величин ($M \pm m$). За статистически значимые принимались отличия при $p < 0,05$. Достоверность динамики изучаемых количественных показателей оценивали по t -критерию Стьюдента для парных измерений, а достоверность различий частотных показателей по критерию Фишера. Связь между ранговыми показателями до и после лечения вычисляли на основе таблиц сопряженности, а достоверность указанной связи рассчитывали с помощью критерия χ^2 .

Результаты и обсуждение

Антигипертензивную терапию ранее не получали 16,7% больных. При этом не посещали врача по поводу ССЗ, не имели диагноза АГ и не получали назначение антигипертензивных препаратов 23,1% пациентов, в то время как 6,4% пациентов (5 человек) занимались самолечением, что, на наш взгляд, свидетельствует об их недоверии к врачам амбулаторно-поликлинического звена.

Наиболее часто назначаемым классом препаратов были иАПФ (более 80% пациентов), значительно реже назначались β -блокаторы и диуретики – 36,4% и 41,4%, соответственно.

Из 78 обследованных нами пациентов 61,5% получали монотерапию и только 21,8% – комбинированную терапию, хотя ранее комбинированная терапия была назначена 44,9%. Таким образом, более 50% пациентов, нуждающихся в комбинированной терапии, самостоятельно начали принимать один препарат, не выполняя рекомендаций врача.

Через 12 недель терапии в 1-й группе 21,1% пациентов (8 человек) с АГ 1 ст. достигли целевых значений АД на монотерапии Листрилом в дозе 5 мг, 26 пациентам (68,4%) на 4-й неделе терапии для достижения целевого АД понадобилось назначение фиксированной низкодозовой комбинации Листрил Плюс ($p < 0,05$).

К концу 8-й недели исследования 2-м пациентам (5,2%) из 1-й группы к терапии было добавлено 5 мг Стамло М. 2 пациента (5,2%) из данной группы выбыли из исследования, так как в связи с хорошим самочувствием решили самостоятельно прекратить лечение. Итак, к концу периода наблюдения в 1-й группе завершили исследование 36 человек, все достигли целевых значений АД (рис. 2).

Среди пациентов 2-й группы к концу исследования 32,5% больных ($n=13$) принимали для достижения и поддержания целевых значений АД фиксированную низкодозовую комбинацию Листрил Плюс. 62,5% пациентам (25 человек) с АГ 2 ст. после 4-х недель терапии было необходимо добавление амлодипина ($p < 0,05$). Только 2 пациента (5%) к концу исследования не достигли в данной группе наблюдения целевых значений АД: на 8-й неделе им была увеличена доза гипотензивных препаратов, которая потребовала коррекции и на 12-й неделе терапии.

Таким образом, через 12 недель лечения 97,4% пациентов на проводимой терапии достигли целевых значений АД. Необходимо отметить, что проводимая терапия хорошо переносилась: ни у кого из пациентов не было отмечено побочных эффектов, которые бы потребовали отмены препарата.

Результаты исследования ACCOMPLISH поставили под сомнение целесообразность использования ком-

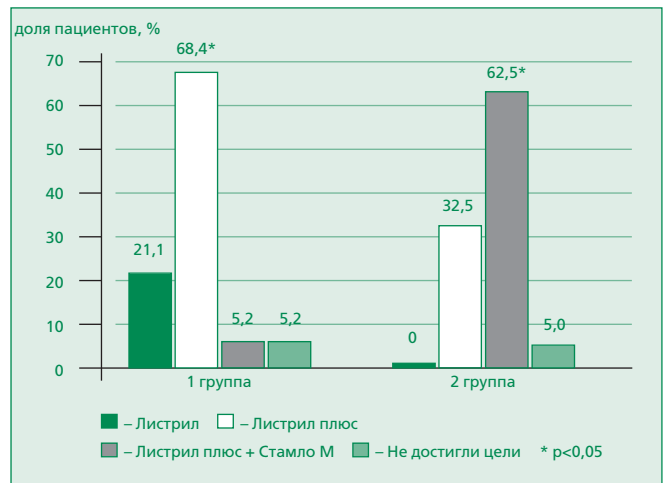


Рис. 2. Доля пациентов, достигших целевого АД в ходе проводимой терапии

* $p < 0,05$ – достоверность различий между пациентами одной и той же группы, достигших целевого АД в ходе лечения на различных видах терапии

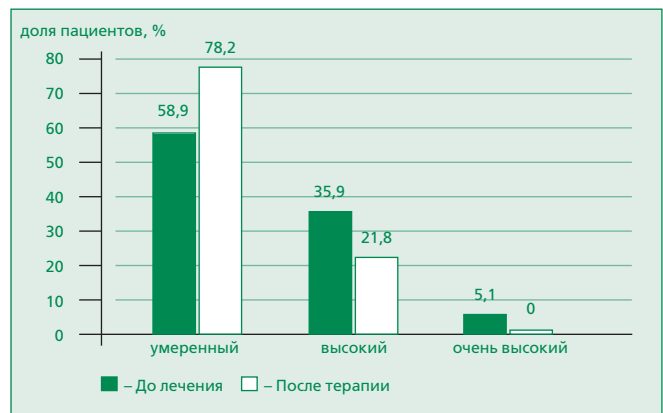


Рис. 3. Изменение сердечно-сосудистого риска у больных АГ (%) по модели SCORE до и после терапии

бинации гипотензивных препаратов с участием тиазидных диуретиков (ТД). В нем было показано, что комбинация иАПФ с амлодипином достоверно лучше влияет на большинство конечных точек, чем комбинация с гидрохлортиазидом (ГХТ) [13, 14]. Однако никакой иной класс антигипертензивных препаратов, кроме диуретиков, не может воздействовать на объем- и натрийзависимые компоненты повышения АД [13, 14].

Несомненно, что цель терапии АГ – это не только достижение целевого значения АД, но и снижение сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистого риска. При оценке риска по шкале SCORE было выявлено, что до начала терапии около 40% пациентов имели высокий и очень высокий риск фатальных ССЗ, согласно рекомендациям ВНОК «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики атеросклероза». В результате лечения через 12 недель ни у кого из обследованных не отмечалось

Таблица 1. АД, уровни глюкозы и общего холестерина при лечении Листрилом и Листрилом Плюс в качестве препаратов первой линии терапии

Показатель	1 группа (n=38)		2 группа (n=40)	
	Исходно	Через 12 недель	Исходно	Через 12 недель
САД, мм рт. ст.	147,8±3,9	129,6±2,9*	157,3±4,1	134,1±3,0*
ДАД, мм рт. ст.	94,8±2,4	82,3±1,9*	98,3±2,8	85,7±2,1*
Глюкоза, моль/л	5,36±0,29	5,31±0,38	5,41±0,39	5,37±0,31
ОХС, моль/л	5,98±1,1	5,72±0,87	5,57±0,98	5,82±0,79

*p<0,05 – достоверность различий АД до и после лечения между пациентами одной и той же группы

очень высокого риска, произошло уменьшение числа пациентов, имеющих высокий риск (до начала терапии 28 человек, а после терапии – 17), кроме того, увеличилось число пациентов с умеренным риском с 46 до 61 человека (рис. 3).

В результате проводимого лечения через 12 недель терапии удалось достоверно снизить как уровень систолического АД (САД), так и уровень диастолического АД (ДАД) среди пациентов обеих групп (табл. 1). При этом достоверных различий в показателях АД к концу терапии между группами не получено. При изучении метаболической безопасности к 12-й неделе отличий между 1-й и 2-й группы не выявлено. Таким образом, несмотря на то, что фиксированные тиазид-содержащие комбинации не являются идеальными с точки зрения их метаболической нейтральности, они могут рассматриваться как основа для «тройной» терапии, если доза ГХТ не превышает 12,5 мг в сутки. Это очень важно для соблюдения режима терапии пациентами [12,14,15].

При анализе «затраты – эффективность» оказалось, что для пациентов 1-й группы с АГ 1 ст. экономически более выгодно применение фиксированной низкодозовой комбинации – 5 мг лизиноприла и 12,5 мг гидрохлортиазида (Листрил Плюс). Для пациентов, имеющих АГ 2 ст., с точки зрения клинико-экономического анализа наибольший эффект достигается при

применении фиксированной низкодозовой комбинации и амлодипина.

Необходимо отметить, что представленные в данной работе результаты клинико-экономического анализа касаются отдельно взятой группы больных АГ в количестве 78 человек. Эффективность же антигипертензивных препаратов существенно варьирует в зависимости от многих факторов (например, тяжести АГ, возраста и пола больных). Кроме того, антигипертензивные препараты различаются своими органо-протективными свойствами, что также может иметь значение при оценке их клинической эффективности. Изменение критериев оценки эффективности терапии может существенно изменить соотношение затрат для разных препаратов.

Заключение

Около 50% пациентов с АГ в клинической амбулаторной практике не выполняют рекомендации врача: самостоятельно уменьшают дозу или отменяют часть гипотензивных препаратов, более 6% больных занимаются самолечением. При оценке сердечно-сосудистого риска около 40% пациентов с АГ 1-2 ст. имеют высокий и очень высокий риск фатальных ССЗ по системе SCORE. Применение низкодозовой фиксированной комбинации 5 мг лизиноприла и 12,5 мг гидрохлортиазида у пациентов с АГ позволило сни-

Таблица 2. Результаты анализа «затраты – эффективность» у обследованных пациентов в течение 12 недель терапии

Показатели	Стоимость оказания медицинских услуг, руб	Стоимость курсовой дозы, руб	Доля больных с положительным клиническим эффектом, %	Коэффициент «затраты – эффективность» 12 нед
1 группа (АГ 1 ст.)				
иАПФ (лизиноприл)	704,0	258,0	21,1	4581 руб%.
Листрил Плюс (лизиноприл +ГХТ)	704,0	536,0	68,7	1804 руб%.
2 группа (АГ 2 ст.)				
Листрил Плюс (лизиноприл +ГХТ)	704,0	675,0	32,5	4227руб%;
Листрил Плюс и амлодипин (Стамло М)	704,0	1155	62,5	2974 руб%.

зитель риск фатального ССЗ по шкале SCORE, оно более эффективно для достижения целевого АД и метаболически нейтрально.

С точки зрения анализа «затраты – эффективность», лечение АГ 1 ст. целесообразно проводить фиксированной низкодозовой комбинацией гипотен-

зивных препаратов 5 мг лизиноприла и 12,5 мг гидрохлортиазида. При лечении АГ 2 ст. целесообразно стартовое назначение низкодозовой комбинации иАПФ и ГХТ с добавлением в дальнейшем, при необходимости, амлодипина.

Литература

1. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ангиотензинпревращающего фермента эналаприла (ренитека, энала, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения больных гипертонической болезнью. Артериальная гипертензия 2000;(1):52-5.
2. Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н., Лукина Ю.В. Выбор дженерика с точки зрения экономической целесообразности. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2008;(4):36-9.
3. Поздняков Ю.М. Фармакоэкономические аспекты применения эналаприлов различных производителей при лечении артериальной гипертензии 1-2 степени (ВОЗ/МОАГ, 99). Южно-российский медицинский журнал 2004;(5):19-24.
4. Воробьев П.А., Вялков А.И., Якимов О.С. и др. Фармакоэкономика в России. Первый опыт. М. 1998.
5. Кобина С.А., Семенов В.Ю. Введение в фармакоэкономику. Проблемы стандартизации в здравоохранении 1999;(1):39-48.
6. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Борисенко О.В. и др. Клинико-экономический анализ. М.: НЬЮДИАМЕД; 2008.
7. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А. и др. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004;(4):77-82.
8. Гиляревский С.Р., Орлов В.А. Использование анализа эффективности лечения для принятия клинического решения в кардиологии. Кардиология 1997;(9):70-80.
9. Клинические испытания лекарственных средств. Под ред. В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой, Ю.Б. Белоусова, В.Н. Коваленко. К.: Морион, 2002.
10. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6):3-32.
11. Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в клинической практике (на примере лизиноприла). Кардиология 2003;(11):86-92.
12. Недогода С.В., Чаляби Т.А., Брель У.А. и др. Возможности достижения целевого артериального давления у больных артериальной гипертензией с использованием фиксированной комбинации эналаприла малеата с гидрохлортиазидом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6):21-7.
13. Kjeldsen S.E., Jamerson K.A., Bakris G.L., et al/ Predictors of blood pressure response to intensified and fixed combination treatment of hypertension: the ACCOMPLISH study. Blood Press. 2008;17(1):7-17.
14. McDonough K.P., Weaver R.H., Viall G.D. Enalapril to lisinopril: economic impact of a voluntary angiotensin-converting enzyme-inhibitor substitution program in a staff-model health maintenance organization. Ann Pharmacother 1992;26(3):399-404.
15. Ареев Ф.Т., Дробижев М.Б., Смирнова М.Д. Свободная или фиксированная комбинация эналаприла и гидрохлортиазида в реальной амбулаторной практике: что лучше для больного артериальной гипертензией? Сравнение эффективности и приверженности лечению. Кардиология 2008;48(5):10-5.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

МЕТОПРОЛОЛ И КАРВЕДИЛОЛ В ТЕРАПИИ ОСТРОГО ПЕРИОДА ИНФАРКТА МИОКАРДА: КОГДА И КАКОЙ ПРЕПАРАТ ПРЕДПОЧЕСТЬ

Б.Н. Гарифуллин*, А.Н. Закирова, Ф.С. Зарудий

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

Метопролол и карведилол в терапии острого периода инфаркта миокарда: когда и какой препарат предпочесть

Б.Н. Гарифуллин*, А.Н. Закирова, Ф.С. Зарудий

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

Анализируются результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований бета-адреноблокаторов в терапии инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (COMMIT/CCS-2, CAPRICORN). Представлены последние изменения в рекомендациях относительно назначения бета-адреноблокаторов пациентам с ИМ. Обобщены данные исследований, сравнивавших влияние метопролола тартрата и карведилола на патогенез ИМ. Предложены возможные показания и схемы назначения карведилола в остром периоде ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, бета-адреноблокатор, карведилол, метопролол.

РФК 2009;4:51-57

Metoprolol and carvedilol in therapy of acute myocardial infarction: when and which drug to prefer

B.N. Garifullin*, A.N. Zakirova, F.S. Zarudij

Bashkir State medical University. Lenina ul. 3, Ufa, Bashkortostan, 450000 Russia

Results of large randomized clinical trials on beta-blockers therapy of myocardial infarction (MI) with ST segment elevation (COMMIT/CCS-2, CAPRICORN) are analyzed. Last changes in guidelines regarding beta-blockers prescription to patients with MI are presented. Data of the studies comparing influence of metoprolol tartrate and carvedilol on MI pathogenesis are presented. Possible indications and treatment schemes for carvedilol in patients with acute MI are discussed.

Key words: myocardial infarction, beta-blocker, carvedilol, metoprolol.

Rational Pharmacother. Card. 2009;4:51-57

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): gemes1981@list.ru

Применение бета-адреноблокаторов при инфаркте миокарда: данные клинических исследований

Основные сведения в рамках доказательной медицины о применении бета-адреноблокаторов (БАБ) при инфаркте миокарда (ИМ) были получены в ходе крупных контролируемых клинических испытаний, выполненных преимущественно до наступления "реперфузионной" эры. Полученные результаты свидетельствовали о несомненном позитивном влиянии БАБ на прогноз больных ИМ и послужили основой для создания первых клинических рекомендаций по ведению пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). В качестве примера можно привести итоги рандомизированного клинического исследования (РКИ) ISIS-I, в котором изучалась эффективность немедленного назначения атенолола пациентам с ИМ [1]. В основной группе (n=8037) внутривенное введение атенолола (по 5 мг дважды с интервалом 10 минут) пациентам начинали не позже 12 часов от развития ИМ. После этого атенолол назначался per os в дозе 100 мг в 1-2 приема. В группе контроля (n=7990) проводилась стандартная терапия ИМ с использованием плацебо. К концу первой недели после ИМ смертность от сердечно-сосудистых причин у пациентов, получавших БАБ, оказалась на 15 % меньше, чем среди пациентов,

принимавших плацебо. Другими словами, применение атенолола обеспечивало спасение шести пациентов из каждой тысячи пролеченных в течение первой недели после ИМ.

Совпадение результатов подавляющего большинства контролируемых испытаний в итоге обусловило некоторое снижение интереса к новым РКИ по изучению БАБ в терапии ОКС. Однако многоцентровое испытание раннего применения БАБ в сочетании с фибринолитическими средствами при ИМ – COMMIT/CCS-2 если не изменило, то, несомненно, уточнило подходы к терапии пациентов в остром периоде ИМ [2].

Данное РКИ проводилось исключительно в медицинских центрах Китая и в нем приняли участие 45852 больных, у которых ИМ развился не позже 24 часов от момента поступления в стационар. У 93% пациентов на исходной ЭКГ обнаруживалась элевация сегмента ST или блокада левой ножки пучка Гиса. Пациентам, рандомизированным в группу вмешательства, метопролол в дозе 15 мг вводился внутривенно тремя равными болюсами в течение 2-3 минут каждый с небольшими (в среднем 2-3 минуты) интервалами между инъекциями. Далее пациенты получали метопролол per os по 200 мг в сутки сначала в четыре (в виде тартрата), а через два дня в один прием (в виде сукцината). В группе сравнения использовали плацебо. В ка-

честве фибринолитического препарата преимущественно применялась урокиназа; процедура тромболизиса была проведена у 54% пациентов.

Результаты клинического испытания во многом оказались неожиданными. Между группами отсутствовали различия по частоте наступления любой из двух конечных точек, в качестве которых были выбраны комбинация смерти, рецидива ИМ и остановки сердечной деятельности, а также смерть от любой причины за время проведения терапии. Причиной подобного итога стало увеличение частоты развития кардиогенного шока в группе метопролола — относительный риск возрос на 30% ($p=0,0001$), несмотря на уменьшение относительного риска возникновения реинфаркта на 18% ($p=0,001$) и фибрилляции желудочков на 17% ($p=0,001$). В пересчете на каждую тысячу пролеченных пациентов терапия метопрололом предотвращала 5 эпизодов реинфаркта и 5 эпизодов фибрилляции желудочков ценой развития 11 случаев кардиогенного шока. Кардиогенный шок осложнял течение острого периода ИМ преимущественно в первые сутки от начала терапии, в то время как снижение частоты рецидива ИМ и фибрилляции желудочков происходило в более поздние сроки заболевания.

Опубликование результатов COMMIT/CCS-2 вызвало их активное обсуждение. Основой для дискуссии послужила неоднозначность ряда ключевых моментов клинического испытания.

Согласно преамбуле исследования, изучение БАБ у пациентов с высоким риском ИМ было одной из основных задач COMMIT/CCS-2 [2]. Тестирование БАБ в рамках первых “дотромболитических” РКИ проводилось преимущественно у пациентов низкого риска. Исследовательская группа COMMIT/CCS-2, пытаясь в большей степени соответствовать реальным клиническим условиям, объединила более разнородную популяцию пациентов с ИМ. Введение в исследование пациентов с высоким риском потребовало значительного сокращения, по сравнению с предыдущими РКИ, перечня критериев исключения. В частности, наличие у пациента лишь максимального, IV класса острой сердечной недостаточности (СН) по Killip (собственно кардиогенный шок) служило препятствием для рандомизации пациента в группу плацебо или вмешательства. Отек легких (III класс острой СН по Killip) без выраженной артериальной гипотензии (САД менее 100 мм рт.ст.) не являлся противопоказанием к назначению БАБ. При этом пациенты с компенсированной системной гипоперфузией, имевшие крайне высокий риск негативных событий (т.е. статус “pre-shock”, согласно регистру SHOCK), оказаться вне исследования не могли — каких-либо иных критериев исключения подобного состояния, кроме низкого уровня САД, предусмотрено не было [3]. Анализ результатов COMMIT/CCS-2 свидетельствует, что поставленная цель

была с успехом достигнута: фактически каждый четвертый включенный в исследование пациент имел II или III класс острой СН по Killip. Последний факт в аспекте высокой агрессивности терапии БАБ принимает особое значение для осмысления итогов рассматриваемого РКИ. Так, режим назначения метопролола пациентам в COMMIT/CCS-2 соответствовал схеме, примененной в РКИ MIAMI — ключевом звене доказательной базы использования БАБ в терапии острого периода ИМ. В него включали исключительно пациентов с ИМ, имевших невысокий риск негативных событий. В исследование были рандомизированы лишь 22% от числа пациентов с ИМ, возможность включения которых рассматривались [4]. Тем самым использование в COMMIT/CCS-2 высоких доз метопролола, как и малые промежутки времени между внутривенными болюсами препарата, по мнению ряда экспертов, не соответствовали задачам изучения эффективности БАБ у широкой выборки пациентов с ИМ, так как заведомо ставили пациентов высокого риска в проигрышные условия [5]. Более того, ряд авторов указывает на неэтичность использования подобного режима терапии БАБ, в частности у больных ИМ с клиникой отека легких, ввиду неоспоримого конфликта с имевшимися на тот момент рекомендательными документами [6]. Однако следует отметить, что отдельный анализ группы пациентов низкого риска (наличие артериальной гипертензии (АГ), отсутствие признаков СН) также выявил повышенный риск кардиогенного шока при использовании метопролола. Тем самым данное исследование подтвердило мнение о том, что гемодинамическая нестабильность, обусловленная агрессивным внутривенным введением препарата в остром периоде ИМ, может перевешивать потенциальные позитивные эффекты. Так было в РКИ CONSENSUS II, где использовался ингибитор АПФ эналаприл; подобные параллели могут быть проведены и синфузионно вводимыми нитратами [7,8].

Другим возможным объяснением результатов COMMIT/CCS-2 может служить значительная частота носительства дефектных аллелей гена CYP2D6, ответственного за метаболизм метопролола, в азиатской популяции (все участники проекта) [9]. Не вызывает сомнения, что нарушение метаболизма БАБ с его накоплением в плазме приводит к более выраженной блокаде β_1 -адренорецепторов (β_1 -АР) и, как следствие, негативным явлениям в виде избыточного снижения АД вплоть до кардиогенного шока. В этом аспекте непосредственный перенос данных исследования на европейскую популяцию возможен, по-видимому, лишь частично.

Как изменились последние рекомендательные документы

Итоги COMMIT/CCS-2 абсолютно закономерно

Таблица 1. Рекомендации АСС/АНА по ведению пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (2004, 2008 гг) [10,11]

Рекомендации 2004 года	Рекомендации 2008 года
Класс I Пероральная терапия БАБ должна быть назначена незамедлительно при отсутствии противопоказаний и вне зависимости от проведения реперфузионных вмешательств (уровень доказанности A)	Пероральная терапия БАБ должна быть начата в течение первых 24 часов в случае отсутствия: 1) признаков СН; 2) свидетельств низкого сердечного выброса; 3) повышенного риска кардиогенного шока; 4) других относительных противопоказаний к осуществлению блокады β 1-АР (увеличение интервала PQ свыше 0,24 с, атрио-вентрикулярная блокада II и III степеней, обострение бронхиальной астмы или реактивного заболевания дыхательных путей) (уровень доказанности B)
Класс IIa Представляется разумным незамедлительно инициировать терапию внутривенно вводимыми БАБ при отсутствии противопоказаний, особенно в случае наличия у пациента тахикардии и АГ (уровень доказанности B)	Представляется разумным при поступлении назначить терапию внутривенно вводимыми БАБ тем пациентам, которые имеют повышенное АД при отсутствии противопоказаний, аналогичных пунктам 1-4 I класса рекомендаций (уровень доказанности B)
Класс III Отсутствовали	Терапия внутривенно вводимыми БАБ не должна проводиться при наличии клинических состояний, аналогичных пунктам 1-4 I класса рекомендаций (уровень доказанности B)
Факторы риска кардиогенного шока: возраст старше 70 лет, САД ниже 120 мм рт.ст., синусовая тахикардия более 110 ударов в минуту или брадикардия менее 60 ударов в минуту.	

были учтены экспертами Американской коллегии кардиологов и Американской кардиологической ассоциации (АСС/АНА) при подготовке обновления рекомендаций по ведению больных ИМ с подъемом сегмента ST, опубликованного в 2008 году [10]. Ключевые изменения положений рекомендаций касательно раннего использования БАБ в терапии ИМ представлены в табл. 1.

Анализ текста рекомендаций приводит к заключению, что эксперты АСС/АНА ставили своей целью, в первую очередь, обратить внимание практикующих кардиологов на проблему безопасности ранней терапии БАБ при ИМ с подъемом сегмента ST. Указание трех схожих, если даже не наслаивающихся друг на друга клинических состояний (признаки СН; свидетельства низкого сердечного выброса; повышенный риск кардиогенного шока), свидетельствует о важности взвешенного подхода к выбору степени агрессии фармакотерапии БАБ в аспекте предотвращения гемодинамических катастроф у пациентов с ИМ. Другими словами, если у пациентов низкого риска БАБ должны применяться, как и ранее, без каких-либо изменений, то в остальных, более тяжелых клинических ситуациях, терапия БАБ должна быть отсрочена до стабилизации состояния пациента. Впервые введено положение о том, что внутривенное введение БАБ приемлемо только при наличии сопутствующей АГ. У пациентов с нормальным или, тем более, низким АД даже в отсутствие признаков СН подобной фармакологической интервенции следует избегать. В то же время кардинально изменилось отношение экспертов к прогностической роли тахикар-

ритмий при ИМ. В рекомендациях 2004 года высокая ЧСС являлась дополнительным показанием к внутривенному введению БАБ (класс IIa). В последнем релизе рекомендательного документа данное положение отсутствует и, более того, отмечается, что тахисистолия может быть манифестацией ухудшения сократительной функции миокарда. Так, синусовая тахикардия с частотой свыше 110 ударов в минуту должна, по мнению экспертов АСС/АНА, рассматриваться как фактор риска развития кардиогенного шока.

В конце 2008 года была опубликована новая, третья по счету редакция рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению больных ИМ со стойким подъемом сегмента ST [12]. В ней, по сравнению с американским аналогом, уделено гораздо меньше внимания проблеме назначения БАБ. Однако европейские эксперты в целом поддержали мнение заокеанских коллег, указав на то, что "в большинстве случаев было бы разумным отложить терапию БАБ до стабилизации состояния пациента и уж тем более не использовать внутривенные формы препаратов у пациентов с клиническими признаками артериальной гипотензии или застойной СН". Рутинная профилактическая терапия БАБ в остром периоде ИМ, согласно ESC, имеет класс рекомендаций I, уровень доказанности A в случае перорального приема и класс рекомендаций IIb, уровень доказанности A при внутривенном использовании препаратов данной группы лекарственных средств. В тексте рекомендаций указаны дозы четырех БАБ, которые могут использоваться в острой фазе ИМ с антиаритмической целью, преимущественно

Таблица 2. Схемы применения БАБ с антиаритмической целью в соответствии с рекомендациями ESC [12]

Препарат	Болюс	Поддерживающая инфузия
Эсмолол	500 мкг/кг в течение 1 минуты, далее 50 мкг/кг/мин в течение 4 минут	60-200 мкг/кг/мин
Метопролол	2,5-5 мг в течение 2-х минут, всего 3 болюса	Отсутствует
Атенолол	5-10 мг (1 мг/мин)	Отсутствует
Пропранолол	0,15 мг/кг	Отсутствует

при фибрилляции предсердий (табл. 2), но отсутствуют указания на выбор конкретного препарата и схемы его назначения в отсутствии тахисистолии.

Тем самым РКИ COMMIT/CCS-2, будучи так называемым “негативным” исследованием, в котором не удалось подтвердить, что терапия метопрололом пациентов в ранние сроки ИМ достоверно снижает частоту возникновения твердых конечных точек, тем не менее доказало существенное позитивное влияние на клиническую практику, рационализируя неотложное применение БАБ при ИМ со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ.

Применение карведилола при инфаркте миокарда

По настоящий момент отсутствуют четкие рекомендации относительно характера терапии БАБ пациентов высокого риска не в ранние сроки от момента развития ИМ, когда, как было продемонстрировано в COMMIT/CCS-2, блокада β_1 -АР неоправдана, а в более позднем периоде — после стабилизации состояния пациента. Эта проблема была поднята исследовательской группой РКИ CAPRICORN, в которую входили и представители России [13]. Всего в протокол данного клинического испытания были введены 1959 пациентов в пределах 3-21 (в среднем через 10) суток от возникновения ИМ; треть из них выступили реципиентами тромболитической терапии. Примечательно, что все пациенты имели низкую фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), в среднем 33% (критерий включения — ФВ ЛЖ $\leq 40\%$), при этом у 47% из

них выявлена СН. После стабилизации клинического состояния пациенты были рандомизированы в группу приема карведилола — неселективного БАБ III поколения без внутренней симпатомиметической активности (n=975) или плацебо (n=984). Кроме того, треть пациентов до момента включения в исследование получала какой-либо БАБ per os, каждому десятому больному БАБ вводился внутривенным путем. Доза карведилола титровалась каждые 3-10 дней с 6,25 мг дважды в день до 50 мг/сутки или максимально переносимой. Итоги РКИ представлены в табл. 3.

Смертность от всех причин была достоверно меньше в группе карведилола в сравнении с плацебо, однако статистическая значимость в отношении первичной конечной точки, представляющей собой комбинацию фатального исхода и госпитализации по поводу кардиоваскулярного заболевания, достигнута не была.

Крайне показателен опубликованный позже отдельный анализ исходов ИМ в РКИ CAPRICORN за первые 30 суток наблюдения, что фактически соответствует острому и подострому периодам заболевания [14]. В анализе оценивалось влияние карведилола на смертность от всех причин, смертельный или нефатальный ИМ, остановку сердца и их возможные комбинации. Выяснилось, что в группе вмешательства в первые 30 суток терапии снизились смертность (19 vs 33; ОШ 0,58; 95% ДИ 0,33-1,02), частота любого по исходу ИМ (13 vs 23; ОШ 0,57; 95% ДИ 0,29-1,12), комбинация летального исхода, нефатального ИМ и остановки сердечной деятельности (31 vs 53; ОШ 0,58;

Таблица 3. Основные результаты исследования CAPRICORN (адаптировано из [13])

	Группа карведилола	Группа плацебо	отношение шансов (ОШ) (95% ДИ)	p
Первичные конечные точки				
Смертность от всех причин	116 (12%)	151 (15%)	0,77 (0,60-0,98)	0,031
Комбинация смерти от всех причин и госпитализации по поводу кардиоваскулярной патологии	340 (35%)	367 (37%)	0,92 (0,80-1,07)	0,296
Вторичные конечные точки				
Внезапная сердечная смерть	51 (5%)	69 (7%)	0,74 (0,51-1,06)	0,098
Госпитализация по поводу СН	118 (12%)	138 (14%)	0,86 (0,67-1,09)	0,215
Другие конечные точки				
Сердечно-сосудистая смертность	104 (11%)	139 (14%)	0,75 (0,58-0,96)	0,024
Смерть, обусловленная СН	18 (2%)	30 (3%)	0,60 (0,33-1,07)	0,083
Нефатальный ИМ	34 (3%)	57 (6%)	0,59 (0,39-0,90)	0,014
Комбинация смерти от всех причин и нефатального ИМ	139 (14%)	192 (20%)	0,71 (0,57-0,89)	0,002

95% ДИ 0,38-0,91), комбинация смерти от любой причины и нефатального ИМ (29 vs 51; ОШ 0,57; 95% ДИ 0,36-0,90). Частота побочных эффектов, обусловивших отмену терапии, была сопоставима в группах карведилола и плацебо, за исключением артериальной гипотензии, чаще встречавшейся в группе БАБ. Примечательно, что направление и степень влияния карведилола на клинические исходы ИМ в первые 30 дней терапии и за весь срок наблюдения оказались схожими. Следовательно, терапевтический эффект карведилола у больных ИМ с низкой ФВ ЛЖ, имеющих высокий риск негативных событий, проявляется уже в первые недели лечения и сохраняется в дальнейшем.

Изучение карведилола в рамках неотложного подхода к назначению БАБ при ИМ было проведено в рамках двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования S. Basu и соавт. [15]. В него был включен 151 пациент с ИМ; подавляющему большинству (95%) был проведен тромболизис стрептокиназой. Карведилол назначался в первые 24 часа от момента развития болевого синдрома в дозе 2,5 мг внутривенно в течение 15 минут, через 4 часа после инъекции пациент получал 6,25 мг препарата per os. В течение двух следующих дней карведилол назначался в дозе 12,5 мг в два приема, а на третий день суточная доза увеличивалась вдвое и поддерживалась в дальнейшем (на протяжении 6 месяцев) в диапазоне 25-50 мг/сутки. Установлено, что в группе активной терапии (n=77) по окончании срока наблюдения достоверно снизилась частота развития сердечно-сосудистых событий в сравнении с плацебо (18 vs 33, p=0,02). В подгруппе пациентов с явлениями СН ни у одного из 34 больных, получавших карведилол, не было отмечено развитие побочных эффектов, включая увеличение класса СН по Killip. Авторы исследования сделали выводы, что неотложная терапия ИМ карведилолом значительно улучшает исходы заболевания и сочетается с хорошей переносимостью препарата, в том числе при внутривенном введении пациентам высокого риска.

Выбор бета-адреноблокатора при инфаркте миокарда с подъемом ST: карведилол или метопролол

В свете исследований COMMIT/CCS-2 и CAPRICORN все актуальнее становится вопрос о выборе конкретного БАБ в той или иной клинической ситуации у пациентов с ИМ. В случае АГ большинство крупных контролируемых испытаний было проведено с использованием атенолола, что, возможно, предопределило дискуссию о неоднозначности использования БАБ в терапии неосложненной АГ, учитывая неоптимальный фармакодинамический профиль препарата. Приоритет в исследованиях раннего применения БАБ при ИМ был отдан, наряду с атенололом, метопроло-

лу тартрату (Göteborg Metoprolol Trial, MIAMI, TIMI II-B, COMMIT/CCS-2). Не отрицая положительных свойств данного препарата, необходимо признать, что в арсенале врача-кардиолога в настоящий момент имеются БАБ, обладающие уникальным спектром дополнительных свойств, например карведилол. Так, в исследовании COMET карведилол достоверно превосходил метопролола тартрат у пациентов с хронической СН по частоте развития сосудистых событий [16].

Неудивительно, что исследования, в которых сравнивались эффекты этих двух препаратов при ИМ, стали все чаще публиковаться в медицинской литературе, и фраза carvedilol vs metoprolol приобрела осмысленное значение. Однако следует отметить, что, к сожалению, пока не проводились крупные сравнительные РКИ с участием этих БАБ при ИМ.

В рамках небольшого исследования PASSAT карведилол и метопролола тартрат назначались per os пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST перед процедурой первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в дозах 12,5 и 50 мг, соответственно [17]. После выполнения экстренной ЧКВ больные продолжали принимать БАБ с титрацией дозы до 50 мг/сутки в случае карведилола и 150 мг/сутки, если использовался метопролол. Через 14 дней после ЧКВ было выявлено эквивалентное улучшение глобальной и региональной сократимости ЛЖ в обеих группах, а также схожие кинетические зависимости содержания в плазме кардиальных и нейрогуморальных маркеров (тропонин Т, эндотелин-1, вазопрессин, катехоламины). В соответствии с полученными результатами авторы работы сделали заключение, что преимущество карведилола, выявленное в ранее проведенных экспериментальных работах, не трансформировалось в его клиническое превосходство.

Изучение электрических свойств миокарда у пациентов с ИМ, которым в острой фазе проводилась процедура первичного ЧКВ, продемонстрировало большую электрическую стабильность миокарда при использовании карведилола, чем в случае метопролола, за счет уменьшения дисперсии интервала QT [18].

Карведилол оказывает более благоприятное по сравнению с метопрололом метаболическое действие у больных ИМ с подъемом сегмента ST, снижая инсулинорезистентность и улучшая липидный профиль [19]. Полученные результаты перекликаются с исследованием GEMINI, проводившимся у больных с сахарным диабетом и АГ, в котором карведилол (по сравнению с метопролола тартратом) не влиял на содержание гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и увеличивал чувствительность тканей к инсулину [20].

У пациентов с ИМ на фоне тромболитической терапии стрептокиназой карведилол в отличие от метопролола обнаруживает антиоксидантные свойства,

не связанные непосредственно с блокадой β_1 -АР, за счет повышения активности ферментов, обеспечивающих деградацию активных форм кислорода (в частности, Cu/Zn супероксид дисмутазы) [21].

В проведенном нашей группой исследовании оценивалось влияние метопролола и карведилола на ключевое звено развития ИМ — повышенную агрегацию тромбоцитов. При этом метопролола тартрат назначался по агрессивной схеме, схожей с той, что применялась в COMMIT/CCS-2, в то время как доза карведилола титровалась согласно исследованию S. Vasu и соавт. [15]. Выяснилось, что в группе карведилола у пациентов с ИМ более значимо снизилась степень агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозин-5'-дифосфатом в концентрации 5 мкмоль/л ($26,34 \pm 0,65\%$ в группе карведилола против $28,12 \pm 0,74\%$ в группе метопролола; $p=0,01$). Степень агрегации тромбоцитов, обусловленная введением коллагена (0,1 мг/мл), снижалась в большей степени при использовании карведилола ($44,70 \pm 1,12\%$ для карведилола по сравнению с $46,56 \pm 0,96\%$ в случае метопролола; $p=0,035$). Следовательно, карведилол более значимо воздействовал на этапы каскада агрегации тромбоцитов в экстремальных условиях избытка проагрегантных стимулов. Это, видимо, обусловлено низким дипольным моментом и разветвленной трехмерной структурой молекулы препарата, необходимых для значимого неспецифического взаимодействия с компонентами клеточной мембраны тромбоцита.

Таким образом, накопленные сравнительные данные свидетельствуют о более значимом влиянии карведилола на ключевые звенья развития ИМ и его осложнений или хотя бы не отдают преимущество метопролола тартрату.

Использование бета-адреноблокаторов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

Прием БАБ показан пациентам как при ИМ, так и в постинфарктном периоде на фоне стабильного течения ИБС. Поэтому при инициации терапии БАБ у пациентов в остром периоде ИМ врач-кардиолог должен понимать, что осуществляет выбор препарата не толь-

ко и не столько на время госпитализации, но на длительную перспективу. Это тем более важно ввиду того, что применение лекарственного препарата на стационарном этапе терапии повышает приверженность пациента лечению им в дальнейшем.

Классическими стали исследования, выполненные в 80-х годах прошлого века и продемонстрировавшие позитивное влияние БАБ на прогноз пациентов, перенесших ИМ: BHAT [22], Norwegian Timolol Study [23] и Göteborg Metoprolol Trial [24] (табл. 4).

Для всех представленных исследований характерен «эффект низкой базы» ввиду того, что в них не использовались фибринолитические средства и ингибиторы АПФ. Другими словами, БАБ в ранних клинических испытаниях находились в заведомо выигрышной позиции по сравнению с БАБ, примененными в РКИ последнего десятилетия. Так, в исследовании CAPRICORN (2001 г.) частота назначения ингибиторов АПФ составила 97%, а более трети пациентов получили тромболитическую терапию.

Результаты двух длительных (период наблюдения свыше 3-х месяцев) крупных РКИ с привлечением метопролола у пациентов, перенесших ИМ, неоднозначны. В исследовании Lopressor Intervention Trial метопролол не отличался от плацебо по влиянию на смертность [25]. Поэтому FDA разрешила применение метопролола в постинфарктном периоде, основываясь исключительно на среднесрочных итогах РКИ Göteborg Metoprolol Trial: через 3 месяца от дебюта ИМ смертность (первичная конечная точка) составила 5,7 % и 8,9% в группах метопролола и плацебо, соответственно, ($p=0,02$). [26,27]. Различие между группами по вторичной конечной точке Göteborg Metoprolol Trial — смертности пациентов за двухлетний период наблюдения — сохранялось ($13,2\%$ vs $17,2\%$), но находилось на границе статистической значимости ($p=0,04$). Через 5 лет наблюдения показатели смертности групп не различались ($24,2\%$ vs $25,7\%$; $p>0,2$) [28]. Кроме того, с 4-го месяца ИМ данное исследование переставало быть плацебо-контролируемым, так как обе группы пациентов начинали получать метопролол по идентичным схемам. В мета-анализе, выполненном N. Freemantle и соавт. и обобщившем итоги 7 рандо-

Таблица 4. Основные результаты ранних исследований БАБ у лиц, перенесших ИМ

Исследование	BHAT	Norwegian Timolol Study	Göteborg Metoprolol Trial
БАБ	пропранолол	тимолол	метопролол
Суточная доза (мг)	240	20	200
Число пациентов, включенных в РКИ (n)	3887	1884	1395
Фатальные исходы (n; лечение/контроль)	138/188	98/152	40/62
Среднее время наблюдения (мес)	25	17	24
Снижение смертности в группе лечения по сравнению с плацебо (%)	26*	39*	23*
* — достигалась статистическая значимость ($p<0,05$)			

мизированных клинических исследований, метопролол был одним из четырех БАБ, который статистически значимо снижал у пациентов, перенесших ИМ, вероятность фатального исхода от любой причины (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,66-0,96) [29]. Вышеозначенные исследования преимущественно проводились в до-тромболитическую эру и не подразумевали сопутствующее назначение ингибиторов АПФ.

После тщательной статистической обработки результатов исследования CAPRICORN FDA рекомендовала карведилол для снижения сердечно-сосудистой смертности пациентов, перенесших ИМ и имеющих дисфункцию ЛЖ, вне зависимости от наличия клинических проявлений СН [30, 31]. При неотложном применении карведилола у больных ИМ можно ориентироваться на режим терапии, использованный в исследовании S. Basu и соавт. [15], выбрав в качестве альтернативы перво-

начальному внутривенному введению препарата 6,25 мг таблетированного карведилола (с учетом биодоступности и появления эффекта относительно быстро — в течение 30 минут от момента приема).

Заключение

Нельзя не согласиться с J. Sackner-Bernstein, который в статье, посвященной анализу результатов РКИ CAPRICORN, постулировал необходимость отдавать приоритет в терапии ИМ БАБ, продемонстрировавшим свою эффективность с позиций доказательной медицины, отказавшись от практики назначения препаратов согласно личным предпочтениям врача [26]. В этой связи карведилол и метопролол, изученные во многих крупных РКИ, несомненно, должны использоваться в терапии ИМ в рамках тех клинических состояний, когда их позитивный эффект не вызывает сомнений.

Литература

1. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986;2(8498):57-66.
2. Chen Z.M., Pan H.C., Chen Y.P. et al. COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9497):1622-32.
3. Menon V., Slater J.N., White H.D. et al. Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. *Am J Med* 2000;108(5):374-80.
4. Metoprolol in acute myocardial infarction. Patient population. The MIAMI Trial Research Group. *Am J Cardiol* 1985;56(14):10G-14G.
5. Karthikeyan G. Clopidogrel and metoprolol in myocardial infarction. *Lancet* 2006;367(9513):812.
6. Borja J., García O., Donado E., Izquierdo I. Clopidogrel and metoprolol in myocardial infarction. *Lancet* 2006;367(9513):811-12.
7. Swedberg K., Held P., Kjekshus J. et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992;327(10):678-84.
8. Jugdutt B.I., Warnica J.W. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications. Effect of timing, dosage, and infarct location. *Circulation* 1988;78(4):906-19.
9. Терещенко С.Н., Жиров И.В. К вопросу о применении внутривенных β -адреноблокаторов у пациентов с острым коронарным синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;(7):90-4.
10. Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(2):210-47.
11. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110(5):588-636.
12. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29(23):2909-45.
13. Dargie H.J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357(9266):1385-90.
14. Fonarow G.C., Lukas M.A., Robertson M. et al. Effects of carvedilol early after myocardial infarction: analysis of the first 30 days in Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN). *Am Heart J* 2007;154(4):637-44.
15. Basu S., Senior R., Raval U. et al. Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction. A placebo-controlled, randomized trial. *Circulation* 1997;96(1):183-91.
16. Remme W.J., Torp-Pedersen C., Cleland J.G. et al. Carvedilol protects better against vascular events than metoprolol in heart failure: results from COMET. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(9):963-71.
17. Tölg R., Witt M., Schwarz B. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention — the PASSAT Study. *Clin Res Cardiol* 2006;95(1):31-41.
18. Bonnemeier H., Ortak J., Tölg R. et al. Carvedilol versus metoprolol in patients undergoing direct percutaneous coronary interventions for myocardial infarction: effects on QT dynamics. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28 Suppl 1:S217-21.
19. Basat O., Ucak S., Seber S. et al. After myocardial infarction carvedilol improves insulin resistance compared to metoprolol. *Clin Res Cardiol* 2006;95(2):99-104.
20. Messerli F., Bell D., Fonseca V. et al. Body weight changes with beta-blockers use: results from GEMINI. *Am J Med* 2007;120(7):610-5.
21. Kastratović D.A., Vasiljević Z.M., Spasić M.B. et al. Carvedilol increases copper-zinc superoxide dismutase activity in patients with acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;101(2):138-42.
22. β -Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomised trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I: mortality results. *JAMA* 1982;247(12):1707-14.
23. Norwegian Multicentre Group. Timolol induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304(14):801-7.
24. Hjalmarson A., Elmfeldt D., Herlitz J., et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomized trial. *Lancet* 1981;2(8251):823-7.
25. Lopressor Intervention Trial Research Group. The Lopressor Intervention Trial: multicentre study of metoprolol in survivors of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1987;8(10):1056-64.
26. Sackner-Bernstein J.D. New evidence from the CAPRICORN trial: the role of carvedilol in high-risk, post-myocardial infarction patients. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4 Suppl 3:S25-9.
27. Herlitz J., Hjalmarson A., Swedberg K., et al. The influence of early intervention in acute myocardial infarction on long-term mortality and morbidity as assessed in the Göteborg metoprolol trial. *Int J Cardiol* 1986;10(3):291-301.
28. Herlitz J., Hjalmarson A., Swedberg K., et al. Effects on mortality during five years after early intervention with metoprolol in suspected acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1988;223(3):227-31.
29. Freemantle N., Cleland J., Young P. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318(7200):1730-7.
30. Center for Drug Evaluation and Research, U.S Food and Drug Administration. Statistical review and evaluation (amendment of clinical/statistical review of 12/04/02). Available at: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3920B2_02_C-FDA-Coreg-Errata.pdf
31. Center for Drug Evaluation and Research, U.S Food and Drug Administration. Transcript of the 98th meeting of the Cardiovascular and Renal Advisory Committee, January 7, 2003. Available at: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/transcripts/3920T2.htm

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИСОПРОЛОЛА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Г.Н.Гороховская, М.М. Петина*

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

Эффективность бисопролола у больных артериальной гипертонией с сопутствующей сердечно-легочной патологией

Г.Н.Гороховская, М.М. Петина*

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

Рассматривается применение бета-адреноблокаторов в современной кардиологической практике, особенно их преимущества в лечении больных артериальной гипертонией, ассоциированной с ишемической болезнью сердца. Более детально обсуждаются особенности применения бисопролола, обусловленные его фармакокинетикой и фармакодинамикой. Представлены его преимущества у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. Все данные подтверждаются результатами известных рандомизированных клинических исследований.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, бета-блокаторы, бисопролол.

РФК 2009;4:58-64

Bisoprolol efficacy in patients with arterial hypertension associated with cardiopulmonary diseases

G.N. Gorokhovskaya, M.M. Petina*

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

Beta-blockers application in modern cardiology practice is reviewed with focus on beta-blocker advantages in treatment of patients with arterial hypertension associated with ischemic heart disease. Bisoprolol usage specifics caused by its pharmacokinetics and a pharmacodynamics are specially considered. Bisoprolol advantages in patients with chronic heart failure and a chronic obstructive pulmonary disease are presented. All data are supported by results of randomized clinical trials.

Key words: arterial hypertension, ischemic heart disease, beta-blockers, bisoprolol.

Rational Pharmacother. Card. 2009;4:58-64

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

Введение

Артериальная гипертония (АГ) является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем в развитых странах мира. Это обусловлено большой распространенностью и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений при АГ. Многочисленные международные исследования доказали связь между уровнем артериального давления (АД) и высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, мозговых инсультов, хронической сердечной недостаточности (ХСН), сердечно-сосудистой и общей смертности.

Ежегодно из-за болезней системы кровообращения в России умирает около 1,3 миллионов человек, что составляет 56% всех случаев смертности. А по оценкам ВОЗ, в преждевременной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России АГ занимает первое место, что послужило ключевым аргументом для отнесения ее к социально-значимым заболеваниям [1].

Наиболее частой ассоциацией сердечно-сосудистых заболеваний является сочетание АГ и ишемической болезни сердца (ИБС). При сочетании АГ и ИБС риск преждевременной смерти и осложнений не просто суммируется, а возрастает многократно, что позволяет обозначить это сочетание как «смертельный дуэт» [2]. В связи с этим вопросы коррекции АД, эффективного ведения пациентов с АГ, особенно при ее ассоциации с ИБС, можно с полным правом отнести к приоритетным задачам врачей как первичного звена здравоохранения,

так и стационаров [3-4].

Очевидно, что в «дуэте» АГ и ИБС чрезвычайно актуальным становится использование эффективной медикаментозной терапии, которая может предупредить развитие осложнений.

Бета-адреноблокаторы в кардиологической практике

При ассоциации АГ и ИБС европейские и российские эксперты к препаратам 1-й линии относят бета-адреноблокаторы (БАБ) [5-6]. Эта группа препаратов в течение многих лет с успехом применяется в клинической практике. Бета-адреноблокаторы используют для лечения АГ, стабильной и нестабильной стенокардии, нарушений сердечного ритма, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности [6-9].

Эти препараты обладают выраженным антиангинальным действием и улучшают прогноз жизни. В многочисленных исследованиях показано, что БАБ существенно снижают вероятность повторного инфаркта миокарда (ИМ), внезапной смерти и увеличивают продолжительность жизни у пациентов, перенесших ИМ. Бета-адреноблокаторы значительно улучшают прогноз жизни и в том случае, если ИБС осложнена сердечной недостаточностью. В ряде контролируемых клинических исследований установлена высокая профилактическая эффективность БАБ после инфаркта миокарда [10]. По сводным данным 25 выборочных клинических исследований, при длительном

применении БАБ у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда, общая смертность снижается на 22%, частота внезапной смерти — на 32%, частота нефатального повторного инфаркта миокарда — на 27%. Причем при назначении БАБ в первые сутки после инфаркта миокарда достигается наибольший кардиопротективный эффект [11].

Как известно, основной механизм действия БАБ заключается в блокаде бета-адренорецепторов, что препятствует действию на них циркулирующих в крови катехоламинов. Антигипертензивное действие препаратов обусловлено уменьшением сердечного выброса, снижением активности ренина, центральными эффектами (со стороны ЦНС), блокадой пресинаптических бета-адренергических рецепторов, что ведет к снижению выброса норадреналина. Помимо этого, они снижают венозный тонус, уменьшают объем циркулирующей крови, изменяют чувствительность барорецепторов, ослабляют прессорное действие катехоламинов при физической нагрузке и действии стресса [12].

Антиишемическое действие БАБ связано с уменьшением потребности миокарда в кислороде путем снижения частоты, силы сердечных сокращений (отрицательное хроно- и инотропное действие) и систолического АД, удлинением диастолы и увеличением миокардиальной перфузии [13-14]. У больных хронической сердечной недостаточностью и постинфарктным ремоделированием миокарда БАБ уменьшают размеры желудочков и увеличивают фракцию выброса, поскольку снижают частоту сердечных сокращений. Они также улучшают миокардиальную энергетику путем ингибирования продукции катехоламинов, высвобождения свободных жирных кислот из жировой ткани, регуляции функции бета-адренергических рецепторов и снижения миокардиального оксидативного стресса [15-16]. Антиаритмический эффект БАБ — результат основных кардиоэлектрофизиологических эффектов. Среди последних — снижение частоты сердечных сокращений, снижение спонтанного запуска эктопических водителей ритма, замедление проводимости и возрастание рефрактерного периода AV-узла, снижение симпатической активности и миокардиальной ишемии, улучшение барорефлекторной функции и профилактика катехоламин-индуцируемой гипокалиемии [17]. К другим механизмам БАБ относят ингибицию апоптоза, ингибицию агрегации тромбоцитов, снижение механического напряжения на атеросклеротических бляшках, регуляторное действие на миокардиальную генную экспрессию, собственную антиоксидативную активность и ингибицию пролиферации гладкомышечных сосудистых клеток [18].

Именно все перечисленные выше свойства БАБ позволяют:

- достичь целевого уровня АД;
- снизить ЧСС до оптимального;
- снизить риск развития инфаркта миокарда;
- снизить риск развития внезапной кардиологической смерти;
- снизить риск развития инсульта;
- снизить риск развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Таким образом, БАБ являются оптимальным средством для лечения сочетанных форм АГ и ИБС.

В настоящее время существует более десятка доступных для клинициста БАБ. Последние различаются между собой по степени селективности в отношении β_1 -адренорецепторов (рецепторы, расположенные в сердце), наличию или отсутствию внутренней симпатомиметической активности, наличию дополнительных свойств (способности вызывать вазодилатацию), продолжительности действия [19]. Кардиоселективность — одна из основных клинически значимых фармакокинетических характеристик, обуславливающих низкую частоту побочных эффектов данного класса препаратов. Бета-адреноблокаторы отличаются также и по другим характеристикам: биодоступности, липофильности, периоду полувыведения и путям выведения. Такая характеристика, как липофильность, имеет существенное значение при лечении больных АГ, поскольку только липофильные препараты способны проникать через клеточные мембраны и оказывать помимо гипотензивного еще и органопротективный эффект. Значение такой фармакокинетической характеристики, как период полувыведения, трудно переоценить, так как именно он определяет кратность приема препарата. Согласно современным рекомендациям, для лечения АГ рекомендованы только пролонгированные препараты. Перспективы БАБ в кардиологии связаны с применением кардиоселективных β_1 -адреноблокаторов и стоящего особняком карведилола (неселективного β , α адреноблокатора). Это связано с тем, что они практически не влияют на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий, а также оказывают менее выраженное влияние на липидный и углеводный обмен. Их эффективность была доказана в крупных клинических исследованиях. Такие данные были получены при использовании метопролола замедленного высвобождения, бисопролола, карведилола, небиволола [7].

Бисопролол в современной кардиологии

В современной литературе достаточно много внимания уделяется высокоселективному БАБ бисопрололу, который весьма положительно зарекомендовал себя при лечении АГ, а также ишемической болезни сердца.

Бисопролол удачно сочетает достоинства жирно- и

водорастворимых бета-адреноблокаторов: высокую эффективность, длительный период полувыведения и небольшое число побочных эффектов. Этот препарат имеет 2 пути элиминации: почечную экскрецию и печеночный метаболизм, что обеспечивает большую безопасность применения у больных с сопутствующим поражением печени и почек, пожилых пациентов, а также низкую вероятность взаимодействия с другими лекарственными средствами [20]. Зависимость фармакокинетики бисопролола от дозы носит линейный характер, индивидуальные и межиндивидуальные колебания ее невелики, что обеспечивает постоянное и предсказуемое терапевтическое действие препарата [21,22]. Весьма существенно то обстоятельство, что при лечении ишемической болезни сердца с помощью БАБ частоту сердечных сокращений (ЧСС) следует снижать до 60/мин и даже меньше (при хорошей переносимости). Однако в реальной клинической практике этого не происходит, поскольку врачи рассматривают снижение ЧСС до 60 в минуту как побочное и нежелательное явление препарата. В результате пациенты получают «субоптимальную» терапию, которая уменьшает приступы стенокардии, но не приводит к полному избавлению от них, поэтому такая терапия не может быть признана удовлетворительной.

Способность бисопролола улучшать прогноз жизни больных ИБС, предупреждать развитие ИМ, снижать риск развития инсульта и сердечной недостаточности у больных артериальной гипертонией доказана в ряде крупных клинических исследований. Так, рандомизированное контролируемое исследование TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) было посвящено сравнению эффективности бисопролола с нифедипином замедленного высвобождения [23]. В этом исследовании принимали участие 30 центров из 7 европейских стран. В него были включены 330 пациентов со стабильной стенокардией (положительная велоэргометрическая проба более двух ишемических эпизодов, в том числе и безболевых, по данным 48-часового мониторирования ЭКГ). На первом этапе исследования (продолжительность 4 недели) 161 пациент получал бисопролол 10 мг 1 раз в день, а 169 — нифедипин ретард (медленного высвобождения) 20 мг 2 раза в день [23]. По истечении 4 недель исследования оказалось, что количество ишемических эпизодов за 48 ч мониторирования у получавших бисопролол сократилось в среднем с 8,1 до 3,2, а у получавших нифедипин — лишь с 8,3 до 5,9. Столь же значительными оказались различия в продолжительности ишемии: на фоне приема бисопролола продолжительность депрессии сегмента ST сократилась с 99,3 до 31,9 мин, а на фоне нифедипина — со 101,0 мин только до 72,6 мин. Удвоение дозы препаратов в последующие 4 недели существенно не повлияло на результаты

лечения (дополнительный положительный эффект был незначительным). Преимущество бисопролола перед нифедипином продемонстрировано также при дальнейшем наблюдении за пациентами, включенными в исследование, в течение года. Частота осложнений (к ним относили смерть, ИМ, госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии, необходимость в аортокоронарном шунтировании или ангиопластике) в группе бисопролола составила 22,1%, а в группе нифедипина — 33,1%. В исследовании TIBBS продемонстрировано, что прогноз заболевания был существенно лучше в том случае, если на фоне лечения устранялись эпизоды ишемии миокарда [24].

В России также проводились многоцентровые исследования, в которых оценивалась эффективность бисопролола при ИБС. В одном из них в 1991–1992 гг. (участие принимали два российских и один украинский центр) сравнивалось антиишемическое и антиангинальное действие двух кардиоселективных БАБ — бисопролола и метопролола: 105 пациентов со стабильной стенокардией напряжения после 2-х недель использования плацебо в течение 8 недель получали бисопролол (53 больных) от 5 до 10 мг 1 раз в сутки или метопролол (52 больных) от 50 до 100 мг в сутки (двукратный прием) [25]. Исследование продемонстрировало высокую эффективность обоих препаратов с некоторым (статистически недостоверным) преимуществом бисопролола. Однако побочные эффекты при использовании метопролола выявлялись в 1,5 раза чаще [25].

Проведено несколько сравнительных исследований эффектов бисопролола у больных АГ. По своей антигипертензивной активности бисопролол не только не уступает другим бета-блокаторам, но по ряду показателей превосходит их. Так, результаты двойного слепого рандомизированного исследования BISOMED показали, что бисопролол сопоставим с метопрололом по степени снижения АД в покое, но значительно превосходит его по влиянию на частоту сердечных сокращений и уровень систолического АД при физической нагрузке [26]. Таким образом, бисопролол предпочтительнее метопролола в лечении АГ, особенно у пациентов с гиперсимпатикотонией. Кроме того, остаточный эффект бисопролола через 24 часа по отношению к 3-часовому его уровню (86–93%) был выше, чем у метопролола (53–66%). На основании этого был сделан вывод, что однократный прием бисопролола (10 мг) гарантирует статистически значимое снижение среднего дневного и среднего ночного АД с плавным уменьшением в течение суток и сохранением суточного ритма АД. Также после приема бисопролола надежно снижалась ЧСС на фоне физической нагрузки в течение всего 24-часового периода [26].

В настоящее время в мире большое внимание уде-

ляется борьбе с курением, лечению артериальной гипертонии у курильщиков. По данным исследования BIMS, бисопролол и атенолол в лечении АГ у курильщиков оказались эффективными в 80% и 52% случаев, соответственно [27].

Эффективность антигипертензивного действия бисопролола имеет дозозависимый характер: установлено, что при назначении препарата 5, 10 и 20 мг/сутки систолическое АД снижалось, соответственно, на 10,14% и 20%. Число пациентов с диастолическим АД < 90 мм рт.ст. увеличивалось по мере возрастания дозы бисопролола [28]. Важно отметить, что бисопролол по своему антигипертензивному действию и по способности вызывать регресс гипертрофии левого желудочка не уступает некоторым ингибиторам АПФ (ИАПФ). Так, сравнительное рандомизированное исследование, продолжавшееся 6 месяцев, показало, что бисопролол в дозе 10-20 мг/сутки вызывает достоверное уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка на 11%, что было сопоставимо с влиянием эналаприла в дозе 20-40 мг/сутки [29].

Прогрессирующий патологический процесс при сердечно-сосудистых заболеваниях завершается развитием сердечной недостаточности. Предотвращению развития сердечной недостаточности и улучшению функции сердца способствуют контроль АД, изменение образа жизни и медикаментозная терапия. Рациональным обоснованием к применению БАБ в лечении ХСН является блокада симпатико-адреналовой системы, которая находится в состоянии хронической гиперактивации у больных с декомпенсацией и определяет высокую смертность этих пациентов. Причем применение БАБ наиболее целесообразно и эффективно у пациентов с клинически выраженной тяжелой ХСН II-IV функционального класса в связи с тем, что активность симпатико-адреналовой системы нарастает параллельно увеличению тяжести ХСН. Механизм благоприятного влияния БАБ на клиническое течение ХСН связан с уменьшением дисфункции и смерти кардиомиоцитов путем некроза и апоптоза, уменьшением числа гипербинерирующих кардиомиоцитов, улучшением показателей гемодинамики за счет увеличения зон сокращающегося миокарда, повышением плотности и аффинности β -адренорецепторов, которая резко снижена у больных ХСН.

Эффективность бисопролола у пациентов с ХСН подтверждена рядом клинических исследований. В рандомизированное исследование CIBIS был включен 641 пациент с ХСН III–IV ФК по NYHA с фракцией сердечного выброса менее 40% [30]. Бисопролол добавлялся к традиционной терапии вазодилататорами и диуретиками. Начальная доза препарата (1,25 мг) в течение 2 месяцев максимально увеличивалась до

5 мг/сут. В дальнейшем больные наблюдались в течение 2 лет 1 раз в 3 месяца. На фоне терапии бисопрололом значительно снизилась частота госпитализаций по поводу сердечной декомпенсации, у 21% пациентов с ХСН снизился ФК класс по NYHA. Хотя бисопролол не оказывал статистически значимого влияния на общую смертность, среди больных с дилатационной кардиомиопатией летальность достоверно снизилась [30]. В рандомизированном двойном слепом контролируемом плацебо исследовании CIBIS II из 1327 больных (средний возраст 61 год), получавших бисопролол, 986 человек исходно имели ХСН III–IV ФК по NYHA и фракцию выброса левого желудочка менее 35% [31]. При этом более половины из них (564 пациента) смогли принимать 10 мг/сут бисопролола, у 152 пациентов была достигнута доза 7,5 мг/сут и у 176 – 5 мг/сут. В этом исследовании постепенное повышение дозы бисопролола с 1,25 мг до 10 мг/сут производилось в течение 6 месяцев. Лечение проводилось на фоне терапии ХСН диуретиками, ИАПФ и другими вазодилататорами. Средний срок наблюдения составил 1,3 года. Прекратить лечение бисопрололом пришлось у 194 пациентов. У пациентов старших возрастных групп, больных с сопутствующим сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, получавших лечение по поводу сопутствующих заболеваний, были получены те же результаты, что и в целом в исследовании. Так, у пациентов моложе 71 года лечение бисопрололом приводило к уменьшению общей смертности до 11% по сравнению с 16% в группе плацебо, а у больных старше 71 года – с 23% до 16%, соответственно. Относительный риск смерти на фоне лечения бисопрололом в этих возрастных группах не различался (0,69 и 0,68) [31]. Положительный эффект бисопролола не зависел от выраженности сердечной недостаточности и ее этиологии. В этом исследовании была доказана способность бисопролола снижать риск внезапной смерти у больных с умеренной и тяжелой ХСН.

В рандомизированном исследовании CIBIS III убедительно показана равноценность использования при ХСН в начале лечения как бисопролола, так и ИАПФ (эналаприл) [32]. Однако в группе пациентов, получавших первичную монотерапию бисопрололом, зафиксирована на 30% более низкая смертность в течение 18 мес, чем в группе больных, получавших первичную монотерапию ИАПФ эналаприлом ($p=0,44$) [32].

В исследовании BISEX (Bisoprolol Experience) у больных ХСН II–III ФК бисопролол в дозах от 1,25 до 10 мг/сут в амбулаторных условиях добавляли к терапии ИАПФ и диуретиками [33]. Это способствовало улучшению клинического состояния больных, снижению ФК сердечной недостаточности (с 2,4 до 1,8)

через 24 недели после начала терапии бисопрололом.

Продemonстрировано также благоприятное влияние бисопролола на так называемый спящий (hibernating) миокард у больных с ХСН ишемической этиологии, даже без одновременного использования при лечении ИАПФ [34].

Уникальные фармакокинетические свойства бисопролола позволяют применять его в лечении широкого круга больных с патологией сердечно-сосудистой системы и сопутствующими заболеваниями. Высокая кардиоселективность бисопролола (более чем втрое превосходящая селективность метопролола сукцината) обеспечивает безопасность применения препарата даже у пациентов с хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ).

Так, бисопролол положительно зарекомендовал себя при лечении больных сердечно-сосудистой патологией в сочетании с бронхиальной астмой. Исследование показало, что назначение бисопролола в дозе 10 мг/сутки не сопровождалось увеличением сопротивления дыхательных путей (в отличие от атенолола в дозе 100 мг/сутки) [35]. В исследовании CCR (Cooperative Cardiovascular Project) показано, что риск смерти у больных ХОБЛ, перенесших инфаркт миокарда, в течение двух лет без лечения БАБ составляет 27,8%, а на фоне терапии этими препаратами — 16,8%. Таким образом, назначение БАБ приводит к снижению риска смерти на 40% [36]. Очевидно, чем выше кардиоселективность БАБ, тем безопаснее его применение у пациентов с ХОБЛ, но даже при назначении высокоселективного препарата необходим тщательный контроль не только клинического состояния пациента, но и параметров внешнего дыхания (при условии адекватной терапии бронхо-легочного заболевания).

Известны результаты сравнительного исследования атенолола, метопролола тартрата и бисопролола у пациентов с изолированной систолической АГ и сопутствующим сахарным диабетом и/или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [37]. На три группы были рандомизированы 43 пациента (30 человек с сахарным диабетом, 32 — с ХОБЛ). Пациенты первой группы получали атенолол 25 мг дважды в день, второй — метопролола тартрат 25–50 мг дважды в день, третьей — бисопролол 5–10 мг один раз в день. Обследование проводилось в начале терапии и через 8 недель. АД измерялось в ходе суточного амбулаторного мониторинга, качество жизни оценивалось по шкале DISS Disability. Кроме того, определялось содержание глюкозы крови и оценивались параметры внешнего дыхания. Было установлено, что у всех пациентов на фоне терапии происходило достоверное снижение АД и ЧСС. Через 2 часа после приема дозы атенолола и метопролола тартрата выявлялось достоверное уменьшение концентрации глюкозы крови и пиковой скорости

выдоха. В группе бисопролола данные параметры оставались неизменными. При изучении качества жизни было выявлено, что атенолол ухудшал показатели по подшкалам "работа" и "социальная жизнь", метопролол — по подшкале "работа", тогда как бисопролол улучшал оба этих параметра [37]. Таким образом, бисопролол показал себя наиболее безопасным препаратом у данной категории пациентов.

В последние годы сложилось мнение о неблагоприятном влиянии БАБ на метаболические показатели, что нередко является основанием для отказа применения БАБ после инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом (СД). В то же время, по данным ряда исследований, применение БАБ у пациентов с СД более эффективно предупреждает развитие повторного инфаркта миокарда и внезапной смерти, чем у больных без сопутствующих нарушений углеводного обмена [38]. При длительном применении БАБ после развития ИМ у лиц пожилого возраста был сделан аналогичный вывод [39]. Как известно, у пациентов с СД АГ встречается в 2 раза чаще, чем в популяции в целом. Инсулинорезистентность и хроническая гиперинсулинемия стимулируют активность симпатической нервной системы, что приводит к повышению тонуса сосудов, увеличению ЧСС и уровня АД в покое, потере ночного снижения АД. Избыточная продукция норадреналина при СД и повышенная концентрация его в плазме стимулируют апоптоз и некроз кардиомиоцитов, предрасполагают к повреждению сосудов, способствуют снижению порога фибрилляции желудочков. Таким образом, эффективность применения БАБ у пациентов с АГ и сахарным диабетом обусловлена способностью препаратов воздействовать на эти патогенетические механизмы.

В широко известном исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) у пациентов, получавших БАБ, наблюдалась тенденция к уменьшению частоты всех осложнений сахарного диабета, смерти от СД, общей смертности, числа ИМ, инсультов, поражения периферических артерий, микроваскулярных осложнений [40]. У больных СД, перенесших инфаркт миокарда, назначение селективных БАБ приводит к снижению летальности на 40–45%, в то время как у больных ИМ без сопутствующего сахарного диабета — на 23% [41]. Клинические исследования подтвердили эффективность терапии бисопрололом и отсутствие негативного влияния на чувствительность тканей к инсулину и метаболизм глюкозы при длительной терапии больных АГ и СД. Так, при назначении бисопролола в дозе 5–10 мг/сутки в течение 24 недель не выявлено значимых отличий уровня глюкозы плазмы и гликозилированного гемоглобина, а также уровня инсулина плазмы после нагрузки глюкозой по сравнению с исходными показателями, в то время как уровни систо-

лического, диастолического и среднего АД снижались статистически достоверно [42]. В исследовании I. Heinemann и соавт. не отмечалось пролонгирования гликемических состояний на фоне лечения бисопрололом по сравнению с плацебо, что убедительно подтверждает безопасность применения бисопролола при СД [43]. Это особенно важно с учетом метаболического синдрома у больных АГ.

У пациентов с АГ и ИБС нарушение углеводного обмена часто сочетается с дислипидемией. Существует мнение об усугублении БАБ дислипидемии, что ограничивает назначение данного класса препаратов. Неселективные БАБ действительно повышают уровень липопротеидов очень низкой плотности и снижают концентрацию липопротеидов высокой плотности. Однако при использовании селективных БАБ эти изменения незначительны или отсутствуют вовсе. В ряде клинических исследований отмечено отсутствие достоверного влияния бисопролола на метаболизм липидов даже при длительном лечении [44,45].

Также следует отметить, что сочетание АГ и ИБС чаще наблюдается в старших возрастных группах. При назначении лекарственной терапии в пожилом и старческом возрасте практический врач нередко сталкивается со значительными трудностями. При назначении лекарственных средств таким пациентам необходимо учитывать, что общие инволюционные процессы, свойственные старению, изменяют фармакокинетику и фармакодинамику, понижают пороги ответных

реакций. Таким пациентам дозы БАБ и кратность назначения всегда следует подбирать индивидуально, тщательно титруя дозу, ориентируясь на клинический эффект, ЧСС и уровень АД. У больных пожилого и старческого возраста можно подбирать дозу по уровню ЧСС, доводя ее до 55-60 ударов в минуту, при этом желательно, чтобы систолическое АД в начале лечения не снижалось более чем на 15-20% и было ниже 120-110 мм рт.ст. При соблюдении этих правил риск возникновения побочных эффектов бета-адреноблокаторов в данной группе пациентов невелик.

Заключение

Таким образом, бисопролол является препаратом выбора для лечения больных АГ в сочетании с ИБС. Будучи высококардиоселективным препаратом, бисопролол имеет длительный период полувыведения, высокую биодоступность и хорошую переносимость. В клинических исследованиях показана эффективность терапии бисопрололом в снижении показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при АГ, ишемической болезни сердца, у пациентов с сопутствующей патологией. В настоящее время на российском рынке имеется ряд зарегистрированных препаратов бисопролола, включая дженерик фармацевтической компании Гедеон Рихтер - Бидоп. Их можно рекомендовать к клиническому применению в тех случаях, когда показана терапия бета-блокаторами.

Литература

1. Постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально-значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих».
2. Миргородская О.В., Волкова Э.Г., Левашов С.Ю., Карауловская Н.Н. Смертность населения Челябинской области от основных хронических неинфекционных заболеваний. Популяционное здоровье. 2004;1(1):13-5.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6):3-32.
4. 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.
5. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Секция артериальной гипертонии ВНОК. М., 2004.
6. López-Sendón J., Swedberg K., McMurray J. et al. Task Force On Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J 2004; 25(15):1341-62.
7. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Секция хронической ишемической болезни сердца ВНОК. М., 2008.
8. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Комитет ВНОК. М., 2001.
9. Steinmann E., Pfisterer M., Burkart F. Acute hemodynamic effects of bisoprolol, a new beta 1 selective adrenoreceptor blocking agent, in patients with coronary artery disease. J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8(5):1044-50.
10. Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н. Бета-адреноблокаторы. В: Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2008. С.377-397.
11. Марцевич С.Ю., Коняхина И.П., Алимова Е.В. и др. Сравнение эффективности карведилола и атенолола у больных со стабильной стенокардией напряжения. Тер арх 2001;(1):41-3.

12. Frishman W.H., Lazar E.J., Gorodokin G. Pharmacokinetic optimization of therapy with beta-adrenergic-blocking agents. *Clin Pharmacokinet* 1991;20(4):311–8.
13. Волкова Э.Г., Левашов С.Ю., Габрин В.А. и др. Научно обоснованные подходы в предупреждении повторного инфаркта миокарда и инсульта. Популяционное здоровье. 2005;2(1):13–7.
14. Smith S.C., Blair S.N., Bonow R.O. et al. AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 2001;104(13):1577–9.
15. Tamargo J.L., Delpon E. Optimization of beta-blockers' pharmacology. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16 Suppl 5:S10–8.
16. Dargie H.J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357(9266):1385–90.
17. Priori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24(1):13–5.
18. Cruickshank J.M., Prichard B.N.C. Beta-adrenoceptors. In: Cruickshank JM, Prichard BNC, editors. *Beta-blockers in clinical practice*. London: Churchill Livingstone; 1996. P.9–86.
19. Марцевич С.Ю. Дебюты ишемической болезни сердца: стратегия диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002;(1):76–83.
20. Brode O.E. The pharmacology of bisoprolol. *Rev Contemp Pharmacother* 1997;8:21–33.
21. Dutta A., Lanc R., Begg E., et al. Dose proportionality of bisoprolol enantiomers in humans after oral administration of the racemate. *J Clin Pharmacol*. 1994;34:829–36.
22. Leopold G., Balanced pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8 Suppl 11:S16–S20.
23. von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(1):231–8.
24. Weber F., Schneider H., von Arnim T., Urbaszek W. Heart rate variability and ischemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic value. TIBBS Investigation Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study. *Eur Heart J* 1999;20(1):38–50.
25. Шубик Ю.В. Конкор в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Пособие для врачей. М.: ПКИ Северо-пресс, 2003.
26. Haasis R., Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double blind study (BISOMED). *Eur Heart J* 1987;8 Suppl M:103–13.
27. Bühler F.R., Berglund G., Anderson O.K., et al. Double-blind comparison of the cardioselective beta-blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS). *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986;8 Suppl 11:S122–7.
28. Mengden T., Vetter W., The efficacy of bisoprolol in the treatment of hypertension. *Rev Contemp Pharmacother* 1997;8:55–67.
29. Gosse P., Roudaut R., Herrero G., Dallochio M. Beta-blockers vs angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects of left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16 Suppl 5:145–50.
30. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation* 1994;90(4):1765–73.
31. Simon T., Mary-Krause M., Funck-Brentano C. et al. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *Eur Heart J* 2003;24(6):552–9.
32. Willenheimer R., Silke B. Possible clinical implications of the Cardiac Insufficiency Bisoprolol (CIBIS) III trial. *Br J Cardiol* 2005;12:448–54.
33. Schuchert A., BISEX Investigation. Effects of bisoprolol treatment for chronic heart failure initiated and followed up by primary care physicians. *Eur J Heart Fail* 2005;7(4):604–11.
34. Иваненко В.В., Рязанцева Н.В., Тарасов Д.Л., Лопатин Ю.М. Влияние бета1-адреноблокатора бисопролола на восстановление функции гибернирующего миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Кардиология 2004;(7):57–61.
35. Батутина А.М., Остроумова О.Д. Выбор безопасного бета-блокатора у больных с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких: преимущества бисопролола. РМЖ 2003;11(9):548–51.
36. Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality in high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339(8):489–97.
37. Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Эффективность и безопасность различных бета-блокаторов у пациентов с изолированной систолической гипертонией и сопутствующими сахарным диабетом и обструктивными болезнями легких. Тер арх 2003;75(8):43–7.
38. Kjekshus J., Gilpin E., Cali G. et al. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990;11(1):43–50.
39. Forman D.E., Bernal J.L., Wei J.I. Management of acute myocardial infarction in the very elderly. *Am J Med* 1992;93(3):315–26.
40. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317(7160):703–13.
41. Chen J., Marciniak T.A., Radford M.J. et al. Beta-blocker therapy for secondary prevention of myocardial infarction in elderly diabetic patients. Results from the National Cooperative Cardiovascular Project. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(5):1388–94.
42. Owada A., Suda S., Hata T., Miyake S. The effect of bisoprolol, a selective beta1-blocker, on glucose metabolism by long-term administration in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2001;23(4):305–16.
43. Heinemann L., Heise T., Ampudia J. et al. Four week administration of an ACE inhibitor and a cardioselective beta-blocker in healthy volunteers: no influence on insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest* 1995;25(8):595–600.
44. Fogari R., Zoppi A., Tettamanti F., et al. Beta-blocker effects on plasma lipids in antihypertensive therapy: importance of the duration of treatment and lipid status before treatment. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16 Suppl 5: S76–80.
45. Frithz G., Weiner L. Effects of bisoprolol on blood pressure, serum lipids and HDL-cholesterol in essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;32(1):77–80.

ГАСТРОЭНТЕРОПАТИИ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИЕМОМ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ: КАК ПОВЫСИТЬ БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

А.Л.Комаров*

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса. 121552 Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Гастроэнтеропатии, связанные с приемом ацетилсалициловой кислоты: как повысить безопасность лечения

А.Л.Комаров*

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса.
121552 Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта является основным фактором, ограничивающим использование ацетилсалициловой кислоты (АСК) у больных атеротромбозом. На сегодняшний день самым доступным способом, позволяющим снизить риск желудочно-кишечных осложнений, остается прием АСК в минимально эффективной дозе, не превышающей 75-81 мг/сут. По возможности следует избегать сочетанного применения АСК с другими антиагрегантами, антикоагулянтами, нестероидными противовоспалительными препаратами и кортикостероидами. Рутинное назначение противоязвенной терапии у больных, получающих АСК, не показано в связи с недостатком клинических исследований, подтверждающих эффективность такой тактики. При наличии высокого риска серьезных осложнений рекомендуется эрадикация *H. pylori* в сочетании с длительной профилактической терапией ингибиторами желудочной секреции, среди которых отдавать предпочтение следует ингибиторам протонной помпы.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты, безопасность терапии, желудочно-кишечные осложнения, профилактика.

РФК 2009;4:65-72

Gastroenteropathies associated with acetylsalicylic acid: how to improve safety of therapy

A.L. Komarov*

Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Lesion of gastrointestinal mucous coat is the main factor limited acetylsalicylic acid (ASA) use in patients with atherothrombosis. Up to date the mostly comprehensible way to decrease gastrointestinal complications is taking ASA in the lowest effective dose, which is not higher than 75-81 mg daily. It is necessary if possible to avoid ASA usage in combination with other antiaggregants, anticoagulants, non-steroid and steroid anti-inflammatory drugs. Routine antiulcer therapy is not indicated for patients treated with ASA because there is a lack of clinical research data about efficacy of this approach. In high risk of dangerous gastrointestinal complications *H. pylori* eradication is recommended in combination with long term preventive therapy with gastric secretion inhibitors. Proton pump inhibitors are more preferred.

Key words: acetylsalicylic acid, non-steroid anti-inflammatory drugs, therapy safety, gastrointestinal complications, prevention.

Rational Pharmacother. Card. 2009;4:65-72

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

Введение

На протяжении последних ста лет ацетилсалициловая кислота (АСК) остается одним из наиболее широко применяемых лекарственных средств у различных категорий больных. По данным медицинских регистров развитых стран Европы и Северной Америки, частота ее использования у лиц старше 18 лет составляет от 2,0 до 5,0%, достигая 10–30% в старшей возрастной группе, где препарат назначается, прежде всего, в связи с ишемическими заболеваниями сердечно-сосудистой системы [1-3]. За последние 25 лет эффективность АСК в первичной и вторичной профилактике этих заболеваний была установлена в 65 исследованиях, в которые вошло, в общей сложности, почти шестьдесят тысяч больных с различной патологией, включая острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ, хроническую стабильную стенокардию, ишемический инсульт, периферический атеросклероз, а также артериальную гипертензию, сахарный диабет и другие серьезные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Мета-анализ этих исследований, проведенный группой экспертов Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002 г, показал,

что прием АСК снижает суммарную частоту инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти на 23% [4].

Несмотря на доказанную эффективность, простоту применения и относительно невысокую стоимость АСК, почти 20% больных с атеротромбозом не принимают этот препарат [5-6], что во многом обусловлено потенциальным риском развития желудочно-кишечных осложнений.

НПВП-гастропатия: механизм, клинические проявления, факторы риска

Специфическое негативное влияние нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе АСК, на слизистую желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) хорошо известно [7-9]. Основными факторами в патогенезе НПВП-индуцированных гастро- и энтеропатий являются непосредственное повреждение клеток эпителия за счет накопления в них ионизированных форм НПВП, а также блокада циклооксигеназы (ЦОГ) – 1 с подавлением синтеза простагландинов, что приводит к существенному снижению кровотока и ишемии слизистой оболочки, а также утрате ее барьер-

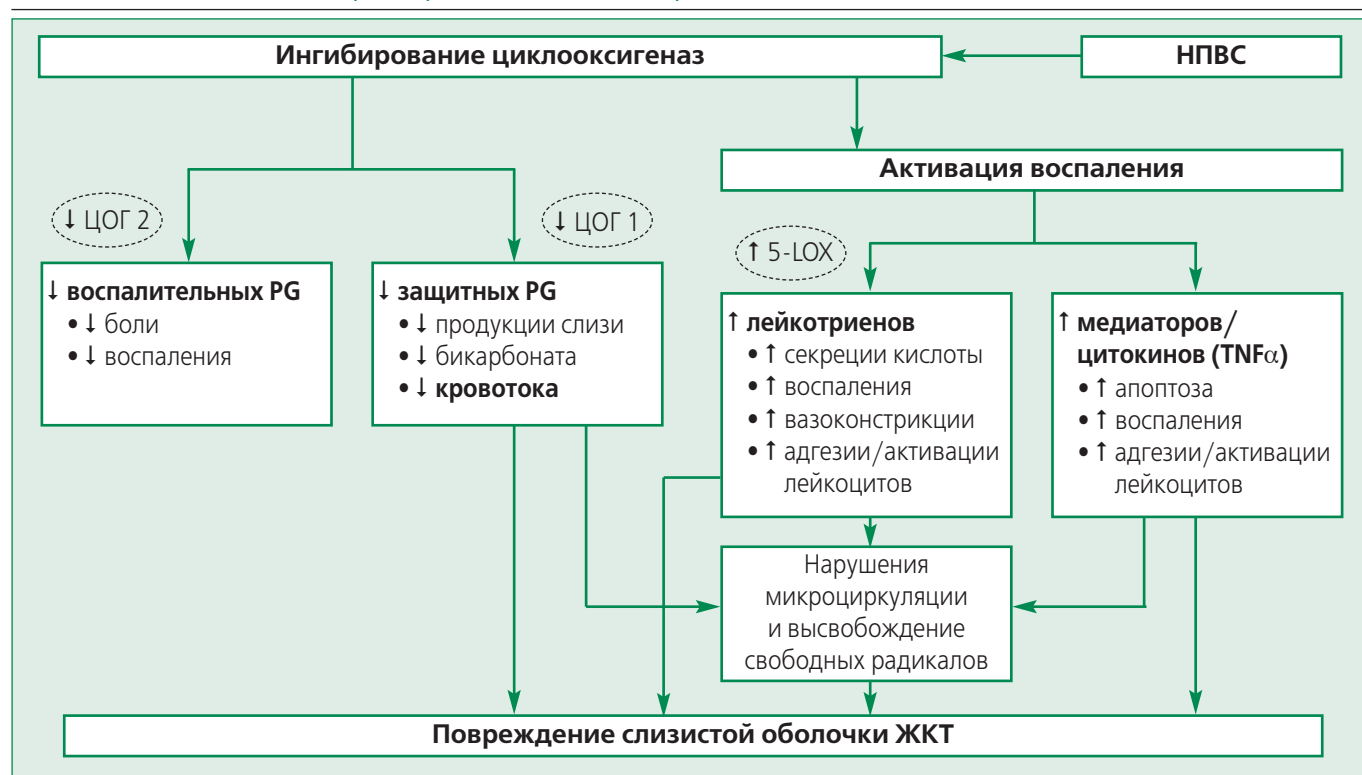


Рисунок 1. Патогенез НПВП-гастропатии (цит. по [8], с изменениями)

ерных свойств за счет уменьшения продукции бикарбоната и слизи. Ингибирование ЦОГ помимо вышеуказанных изменений приводит к усилению синтеза лейкотриенов, активизирующих реакции воспаления, иммунного ответа и апоптоза в слизистой ЖКТ (рис. 1).

Считается, что поражение ЖКТ при приеме НПВП в первую очередь обусловлено системным эффектом препаратов, связанным с блокадой ЦОГ-1, а не их локальным раздражающим действием на слизистую оболочку. Таким образом, в наибольшей степени оно выражено у неселективных НПВП, таких как пироксикам, назначаемых с противовоспалительной целью. Значительно меньше гастротоксический эффект при приеме низких доз АСК (назначаемых для профилактики атеротромбоза), анальгетиков со слабыми противовоспалительными свойствами (ибупрофена и парацетамола) и селективных блокаторов ЦОГ-2 (коксибов) [9, 10].

Типичным для НПВП-индуцированного поражения ЖКТ является появление небольших единичных язв или множественных поверхностных геморрагических эрозий слизистой оболочки, частота обнаружения которых при эндоскопическом исследовании может достигать 11% при приеме низких доз АСК и 30% при приеме лечебных доз других неселективных НПВС [9, 11]. Особенности НПВП-гастропатии являются частое отсутствие субъективной клинической симптоматики (т.н. «немые» язвы), локализация поражения в антральном отделе или даже теле желудка, а не в луковице двенадцатиперстной кишки, как при обычной

язвенной болезни, а также наивысший риск возникновения в первые недели приема препарата [2, 9, 12, 13]. Принято считать, что прогноз гастропатии в большинстве случаев благоприятен: обычно наблюдаемые при ЭГДС поверхностные эрозии слизистой оболочки редко приводят к развитию таких серьезных осложнений, как желудочно-кишечное кровотечение или перфорация, как правило, они проходят самостоятельно (т.н. феномен «адаптации слизистой») и не требуют рутинной отмены НПВС [13-15]. Тем не менее, учитывая широкое использование АСК и других НПВП, а также высокую смертность при развитии серьезных осложнений, проблема НПВП-гастропатий привлекает в последние десятилетия большое внимание. Так, только в США в 90-е годы прошлого века (расчетные данные крупного регистра ARAMIS [16]: Arthritis, Rheumatism and Aging Medical Information System) ежегодно госпитализировалось до 107000 больных с язвенными кровотечениями или перфорациями, вызванными приемом НПВС. Смертность среди этой категории пациентов достигала 10% - 15% [16-18].

Факторы риска серьезных желудочно-кишечных осложнений при приеме НПВП хорошо известны (табл.) [8, 10]. Важнейшими среди них считаются анамнез язвенных кровотечений или перфорации, одновременный прием НПВП с кортикостероидами, антикоагулянтами, низкими дозами АСК и другими антиагрегационными препаратами (факторы высокого риска). Известно, что частота серьезных гастроэнтерологических осложнений у больных с наличием не

Таблица. Факторы риска желудочно-кишечного кровотечения и перфорации при приеме НПВП

Фактор риска
Факторы высокого риска • Анамнез осложнений язвенной болезни • Сопутствующий прием непрямых антикоагулянтов • Сопутствующий прием кортикостероидов • Сопутствующий прием антиагрегационных препаратов, включая низкие дозы АСК
Факторы среднего риска • Пожилой возраст (старше 60-65 лет)* • Анамнез язвенной болезни • Подтвержденная инфекция <i>Helicobacter pylori</i> до начала терапии НПВП • Ранние сроки от начала приема НПВП • Высокие дозы НПВП • Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (особенно – сердечно-сосудистых)
* фактор высокого риска при приеме НПВП в противовоспалительной дозировке

более одного фактора среднего риска составляет от 0,8% до 2% в год. Наличие у больного 3-4 факторов среднего риска либо хотя бы одного фактора высокого риска приводит к увеличению ежегодной частоты перфораций и кровотечений до 7,6% - 18% [8, 13, 19].

Рассмотрение широкого круга проблем, связанных с гастротоксичностью различных групп НПВП, не входит в задачи настоящего обзора, и ниже будут обсуждаться вопросы гастроэнтерологической безопасности низких доз АСК (≤ 325 мг), применяемых для лечения и профилактики атеротромботических осложнений.

Гастроэнтерологическая безопасность низких доз АСК

В 2006 г был опубликован мета-анализ 14 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований эффективности АСК при первичной и вторичной профилактике атеротромбоза, объединивший в общей сложности 57000 больных, которые наблюдались на протяжении 12–76 месяцев [20]. Доза АСК в этих исследованиях составляла от 75 до 325 мг в сутки. Относительный риск (ОР) развития серьезного ЖКК при приеме АСК в сравнении с плацебо составил 2,07 (95% ДИ 1,61–2,66). Было показано, что назначение АСК в течение года приводило к возникновению эпизода ЖКК в среднем у 1 из 833 пролеченных больных (95% ДИ 526–1429).

При всем понимании значимости результатов вышеуказанных исследований следует признать, что они обладают рядом существенных ограничений, прежде всего связанных с жесткими рамками противопоказаний к включению наиболее сложных больных. Гораздо ближе к истинной ситуации находятся результаты популяционных наблюдательных исследований и медицинских регистров, которые позволяют выяснить ре-

альный риск развития осложнений, связанных с приемом АСК. Одним из наиболее крупных было пятилетнее наблюдательное когортное исследование, проведенное в Дании в конце 90-х годов прошлого века [21]. В исследовании сравнивалась частота госпитализаций по поводу желудочно-кишечных кровотечений у больных, принимающих АСК 100–150 мг/сут ($n=27694$), и у лиц без язвенного анамнеза, не получающих АСК, другие НПВП, кортикостероиды и антикоагулянты ($n=490000$). Частота развития кровотечений на фоне терапии АСК была в 10 раз выше, чем в здоровой популяции (0,6% против 0,06% в год). После проведения стандартизации по возрасту, полу и сопутствующему использованию препаратов с потенциальным ульцерогенным действием оказалось, что относительный риск кровотечений, ассоциированных с приемом низких доз АСК, составил 2,6 (95% ДИ 2,2–2,9).

Следует помнить, что терапия АСК увеличивает риск кровотечений не только из верхних отделов ЖКТ, но и из толстого кишечника, особенно при наличии сопутствующего дивертикулеза, который обнаруживается почти у трети больных среднего и пожилого возраста и является косвенным признаком атрофии слизистой оболочки. Так, в 2002 г Cryer et al. [22] опубликовали результаты трехлетнего проспективного наблюдения за 710 больными с бессимптомными дивертикулами толстого кишечника, обнаруженными при сигмо- и колоноскопии. Частота эндоскопически подтвержденного кровотечения из дивертикулов кишечника у больных, принимавших по каким-либо причинам АСК (≤ 325 мг/сут), была в два с половиной раза выше, чем у больных, не получавших АСК и другие противовоспалительные препараты, соответственно, 1,27% против 0,45% в год. Самой высокой в этом исследовании была частота кишечных кровотечений у больных, которые принимали АСК в комбинации с другими НПВП, — 3,47% в год.

Профилактика АСК-гастропатии

Общие положения

При решении вопроса о назначении АСК следует учитывать как ожидаемую пользу от ее применения, так и риск геморрагических осложнений, в первую очередь — желудочно-кишечных кровотечений. У лиц с умеренным и высоким риском развития атеротромботических событий назначение АСК существенно улучшает течение заболевания, и потенциальная выгода от лечения значительно превышает угрозу кровотечений. Наоборот, у больных с низкой вероятностью сердечно-сосудистых осложнений, например при проведении первичной профилактики, соотношение эффективности и безопасности может оказаться не в пользу АСК, и решение о ее назначении должно приниматься после тщательной оценки риска ЖКК и других геморрагических осложнений [7, 23, 24].

Назначая АСК, следует иметь в виду, что вероятность развития язвенных осложнений в первый месяц лечения почти в три раза выше, чем при длительном хроническом приеме. Поэтому у больных с имеющимися факторами риска некоторые авторы предлагают проведение эндоскопического контроля через несколько недель после начала терапии АСК, хотя такая тактика и не нашла отражение в официальных рекомендациях кардиологических и гастроэнтерологических обществ.

По возможности следует избегать применения НПВП, антикоагулянтов и кортикостероидных препаратов вместе с низкими дозами АСК из-за существенного увеличения риска язвенных осложнений [7, 23, 24].

При одновременном приеме АСК и непрямых антикоагулянтов уровень МНО следует стремиться поддерживать в диапазоне от 2,0 до 2,5.

При необходимости сопутствующего кратковременного применения НПВП с анальгетической или жаропонижающей целью предпочтение следует отдавать препаратам с наименьшими ulcerогенными свойствами — парацетамолу и ибупрофену.

Назначение селективных блокаторов ЦОГ-2 вместе с АСК несколько безопаснее в отношении гастротоксичности, чем назначение традиционных НПВП, однако такая комбинация вряд ли может быть рекомендована кардиологическим больным из-за потенциального повышения риска инфаркта миокарда, являющегося эффектом класса этих препаратов.

Для больных, регулярно принимающих противовоспалительные средства совместно с АСК, следует предусмотреть назначение профилактической терапии гастропротекторами (см. ниже).

Снижение дозы АСК

Предполагается, что ulcerогенный эффект АСК является дозозависимым. Эта гипотеза получила подтверждение в результатах работы Weil et al. [25], которые в исследовании случай-контроль изучали риск желудочно-кишечных кровотечений при применении различных доз АСК (75-325 мг) и других НПВП. Авторы показали, что риск кровотечений снижается по мере уменьшения дозировки АСК. Так, относительный риск кровотечений составил 3,9 (95% ДИ 2,5-6,3) для дозы АСК 300 мг, 3,2 (95% ДИ 1,7-6,5) для дозы 150 мг и 2,3 (95% ДИ 1,2-4,4) для дозы 75 мг в сутки. Аналогичные данные были получены Henry et al. [26], показавшими двукратное уменьшение частоты кровотечений, перфораций и других серьезных осложнений при снижении суточной дозы АСК ≤ 150 мг. Таким образом, при проведении длительной антитромботической терапии минимально эффективные дозы АСК (75-81 мг/сут) являются наиболее предпочтительными из-за меньшего ulcerогенного эффекта.

Очень важно четко представлять, что абсолютно без-опасной дозировки АСК не существует. Так, в крупном плацебо-контролируемом исследовании Women's Health Study изучалась возможность использования очень низких доз АСК (100 мг через день) у 39000 женщин, наблюдавшихся свыше 10 лет [27]. В исследование включались пациентки среднего возраста (большинство моложе 65 лет) при отсутствии серьезной органической патологии, не принимавшие препараты с ulcerогенными свойствами. Оказалось, что даже в такой тщательно отобранной группе больных частота развития желудочно-кишечных кровотечений, требовавших переливания крови, была почти в полтора раза выше на фоне АСК по сравнению с плацебо: 0,62% против 0,45%, ОР = 1,4 (95% ДИ 1,1 – 1,8, $p=0,02$).

Применение покрытых и буферных форм АСК

Широко распространено мнение, согласно которому повреждение слизистой оболочки ЖКТ можно предотвратить, используя покрытые или буферные формы АСК.

В эндоскопических исследованиях с участием здоровых добровольцев [28-30] была продемонстрирована возможность уменьшения числа поверхностных эрозий и геморагий в слизистой верхних отделов ЖКТ при применении форм, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, в сравнении с обычной АСК. В случае использования буферных форм, содержащих дополнительно антацидные добавки (карбонат кальция и магния), существенной разницы в эндоскопической картине по сравнению с обычной АСК обнаружено не было. Следует все же отметить, что буферные формы могут субъективно лучше переноситься некоторыми пациентами за счет ускорения всасывания АСК и меньшего времени ее контакта со слизистой оболочкой [31].

К сожалению, меньшая выраженность поверхностных изменений слизистой ЖКТ при приеме покрытых и буферных форм и, возможно, их лучшая переносимость не имеют серьезного клинического значения и не могут являться критериями их большей безопасности по сравнению с обычной АСК в отношении развития угрожающих жизни осложнений, таких как желудочно-кишечное кровотечение и перфорация.

Рандомизированных исследований по сравнению безопасности кишечнорастворимых, буферных препаратов и обычной АСК не проводилось, однако результаты популяционных исследований типа случай-контроль показали, что вероятность возникновения серьезных ЖКТ осложнений при их использовании практически одинакова.

Наиболее известна работа Kelley et al. [32], которые изучили риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ, ассоциированный с приемом различных форм АСК в течение предшествующих семи дней. В исследование

было включено 550 больных, госпитализированных с эндоскопически подтвержденным желудочно-кишечным кровотечением, и 1202 практически здоровых лиц, подобранных из неорганизованного населения с учетом пола, возраста и места жительства. Относительный риск кровотечений при применении АСК в дозах ≤ 325 мг в сутки составил 2,6 (95% ДИ 1,7–4,0) для непокрытых форм и 2,7 (95% ДИ 1,4–5,3) для форм с кишечнорастворимой оболочкой. Сходные данные были получены в систематизированном обзоре [33], объединившем 17 эпидемиологических исследований, посвященных безопасности АСК и включивших 2150 больных с кровотечениями, перфорациями или другими серьезными ЖКТ осложнениями, требовавшими госпитализации, и 11500 лиц из группы контроля. Относительный риск осложнений при использовании обычных и покрытых форм АСК был практически одинаковым, соответственно, 2,6 (95% ДИ 2,3–2,9) и 2,4 (95% ДИ 1,9–2,9).

Вопрос о безопасности буферных форм АСК остается открытым. В англоязычной литературе к таким формам принято относить не только препараты с добавками, призванными уменьшить гастротоксичность, но и т.н. «шипучие», быстрорастворимые средства, содержащие достаточно высокие дозы АСК в комбинации с бикарбонатом натрия и лимонной кислотой, обладающие выраженным ульцерогенным действием и никогда не применявшиеся для длительной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Неудивительно поэтому, что их использование ассоциируется с более чем двукратным увеличением риска развития ЖКТ осложнений по сравнению с низкими дозами обычной АСК [32, 33]. Исследований безопасности препаратов, содержащих низкие дозы АСК в комбинации с различными буферными добавками, пока не проводилось.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что кишечные покрытые или буферные (в широком смысле этого слова) формы не являются более безопасными, чем простая АСК, в отношении развития серьезных желудочно-кишечных осложнений. Как уже было отмечено, это связано с тем, что развитие АСК-гастроэнтеропатий в первую очередь обусловлено не местным повреждающим действием, а системным эффектом препарата (блокада ЦОГ). Исходя из вышеизложенного, не следует считать более безопасными и формы АСК в свечах. Перспективным может оказаться применение АСК в минимально эффективной дозировке в комбинации с неабсорбируемыми антацидными добавками (напр., гидроксидом магния), призванными улучшить ее субъективную переносимость при длительном применении.

Эрадикация *H. pylori*

Обсуждение вопросов патогенеза язвенной бо-

лезни, связанных с инфекцией *H. pylori*, выходит за рамки настоящего обзора. Отметим лишь, что в отличие от развития обычных пептических язв наличие инфекции *H. pylori* не играет важной роли в возникновении АСК-гастропатии. Поэтому рутинное проведение антихеликобактерной терапии перед началом приема АСК у больных без язвенного анамнеза нельзя считать целесообразным [7,8]. Напротив, у больных с указаниями на наличие язвенной болезни и особенно ее осложнений профилактическая эрадикация *H. pylori* перед назначением АСК считается необходимой, поскольку может снижать риск развития язвенных кровотечений.

Мизопростол

Препарат, представляющий собой синтетический аналог ПГЕ₁, был создан специально для профилактики и лечения НПВП-гастропатии. Теоретически его применение представляется наиболее перспективным при гипоацидных состояниях, когда низка эффективность антисекреторных средств - H₂ блокаторов и ингибиторов протонной помпы (ИПП) [34]. Возможность использования мизопростала в профилактике НПВП-индуцированных язв желудка и двенадцатиперстной кишки была подтверждена в мета-анализе 33 рандомизированных исследований, опубликованном Cochrane Library в 2000 году [35]. Мизопростол оказался столь же эффективен, как H₂ блокаторы и ИПП: снижение риска возникновения НПВП-индуцированных язв при профилактическом применении этих групп препаратов составило, соответственно, 62%, 56% и 63%.

На сегодняшний день мизопростол остается единственным средством, одобренным FDA для лечения и профилактики НПВП-гастропатии, однако в реальной клинической практике назначается он достаточно редко. Основными ограничениями к использованию мизопростала являются его относительно высокая стоимость, необходимость частого приема (четыре раза в день), а также большое число побочных эффектов, в первую очередь диареи, приводящих к отмене препарата [7,8,36,37]. В настоящее время мизопростол уступает место современным высокоэффективным ингибиторам желудочной секреции, которые хорошо переносятся больными при длительном приеме.

H₂-блокаторы

Не так давно эти средства являлись неотъемлемым компонентом терапии НПВП-гастропатий. H₂-блокаторы, назначаемые в стандартной дозировке, достаточно быстро устраняют явления пептического эзофита и обеспечивают заживление язв двенадцатиперстной кишки, однако в лечении НПВП-индуцированных язв желудка их эффективность невысока [7, 8]. Более того, уменьшая клиническую симптоматику, препараты могут маскировать прогрессирование яз-

венного процесса и таким образом увеличивают риск возникновения кровотечений [17, 38]. Учитывая вышеизложенное, применение H_2 -блокаторов для профилактики и лечения НПВП-гастропатий в настоящее время не рекомендуется.

Ингибиторы протонной помпы

На сегодняшний день ИПП занимают лидирующую позицию в лечении и профилактике НПВП-гастропатии. Наиболее широко используемым в клинической практике ИПП является омепразол. Преимущество омепразола перед H_2 блокатором ранитидином было обнаружено в рандомизированном исследовании ASRONAUT [39], в которое было включено 535 больных с язвами или множественными эрозиями желудка и двенадцатиперстной кишки, находящихся на постоянной терапии НПВП. Через 8 недель заживление язв желудка наблюдалось достоверно чаще на фоне приема омепразола в дозах 20 и 40 мг в сравнении с ранитидином в дозе 300 мг в сутки: в 84% и 87% против 64% случаев, соответственно. Несколько лучше обстояла ситуация в отношении язв двенадцатиперстной кишки, частота заживления которых в сравниваемых группах составила 92% и 88% против 81%, соответственно. По прошествии 8 недель больные были включены в фазу шестимесячного профилактического лечения, на протяжении которой к продолжающейся терапии НПВС добавлялся омепразол 20 мг в сутки либо ранитидин 150 мг в сутки. И язвы желудка, и язвы двенадцатиперстной кишки рецидивировали значительно реже в группе омепразола в сравнении с группой ранитидина: 5,2% против 16,3% и 0,5% против 4,2%, соответственно.

Как было отмечено, среди больных, получающих НПВП, группу высокого риска желудочно-кишечных осложнений составляют лица пожилого и старческого возраста. Эффективность профилактической терапии ИПП у такой категории больных была оценена в исследовании случай-контроль, проводившемся на базе гериатрических центров в нескольких городах Италии [40]. Эндоскопическое исследование было проведено 676 больным в возрасте старше 65 лет, принимавшим АСК и другие НПВП, и 2435 лицам из группы контроля. Частота выявления язв желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне терапии НПВП была достоверно выше, чем в контроле: 20,4% против 7,6% и 29,6% против 12,3%, соответственно. Относительный риск развития пептических язв составил 2,26 в случае хронического приема и 5,13 в случае недавнего (<1 месяца) лечения препаратами этой группы.

Среди больных, получавших НПВП, частота назначения H_2 блокаторов и ИПП была достаточно небольшой: 44,5% и 17,3%, соответственно. Результаты многофакторного анализа показали, что сопут-

ствующее применение ИПП в течение как минимум одной недели перед ЭГДС полностью устраняло риск язвообразования как при остром (ОР = 0,7), так и при хроническом (ОР = 0,3) приеме НПВП. Достаточно неожиданным было полное отсутствие гастропротекторного эффекта у H_2 блокаторов. Оказалось, что риск развития язв при дополнительном назначении H_2 блокаторов даже увеличивался (ОР = 6,3 – 10,9), что еще раз говорит о нецелесообразности применения препаратов этой группы для лечения и профилактики НПВП-гастропатии.

В последние годы появилось несколько новых ИПП, из которых наиболее активным считается эзомепразол. Этот препарат представляет собой S-изомер омепразола и в отличие от последнего характеризуется более высокой биодоступностью и лучшим контролем уровня желудочной кислотности [41]. Эффективность препарата в дозах 20 и 40 мг/сут была подтверждена в плацебо-контролируемых исследованиях с участием больных, получавших неселективные НПВС и селективные ингибиторы ЦОГ-2 [42-43]

Применение АСК у больных, перенесших язвенное кровотечение

В случае недавнего эпизода серьезного язвенного кровотечения идеальным вариантом с точки зрения безопасности является полная отмена антитромбоцитарной терапии на неопределенно долгий срок [10]. К сожалению, такая тактика не может быть применена в отношении большинства больных высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе перенесших острый коронарный синдром или чрескожное вмешательство на коронарных артериях. Очевидно, что такие больные нуждаются в скорейшем возобновлении терапии антиагрегантами, однако современные рекомендации не дают четких указаний, когда это может быть сделано.

На сегодняшний день известно лишь одно небольшое рандомизированное исследование [44] с участием больных высокого сердечно-сосудистого риска, у которых терапию АСК 80 мг/сут либо плацебо возобновляли сразу после эндоскопического прекращения язвенного кровотечения на фоне введения ИПП (в/в инфузия в течение первых 72 часов с последующим переходом на пероральный прием).

Как и ожидалось, частота повторных язвенных кровотечений за первые 30 дней была почти в два раза выше на фоне АСК в сравнении с плацебо, 18,9% против 10,9%, однако только у одного больного кровотечение закончилось фатально. Напротив, смертельные исходы, имевшие в большинстве случаев ишемическую природу, при приеме АСК развивались реже, у 1,7% больных в сравнении с 14,5% в группе плацебо.

Таким образом, вопрос о возобновлении анти-

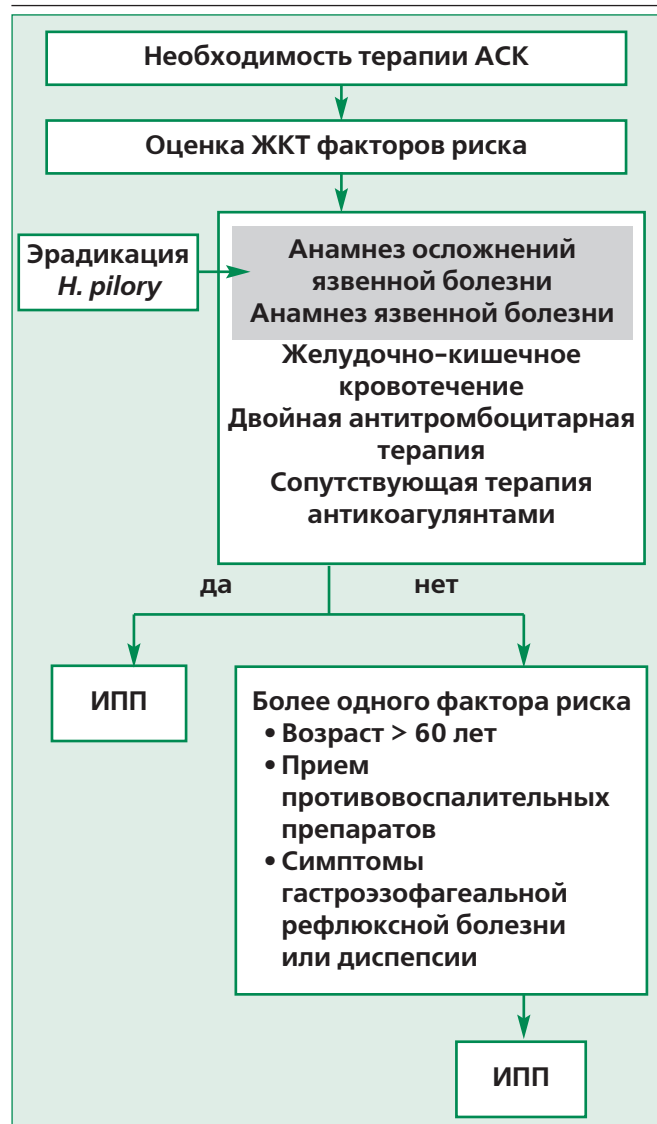


Рисунок 2. Профилактика желудочно-кишечных осложнений при приеме АСК

агрегантной терапии должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае, после тщательной оценки риска развития ишемических событий и рецидивов кровотечения. Считается, что у больных с язвенным кровотечением из верхних отделов ЖКТ, имеющих жизненные показания к приему антиагрегантов, терапия может быть возобновлена под прикрытием внутривенного введения ИПП через 3-7 дней после успешно выполненного эндоскопического гемостаза [7]. У больных, перенесших кровотечение из нижних отделов ЖКТ, возможности медикаментозной профилактики рецидивов ограничены, поэтому назначение антиагрегантов должно быть отсрочено как минимум на 7–10 дней [7].

Широко распространено мнение, согласно которому при серьезных желудочно-кишечных осложнениях, особенно возникших в ответ на прием АСК, следует применять клопидогрель или тиклопидин, как препараты с менее выраженными ulcerогенными свойствами

[45]. Недавно были опубликованы результаты двух рандомизированных исследований [46-47], изучавших возможность назначения клопидогреля у больных, перенесших на фоне АСК эпизод язвенного кровотечения и, соответственно, имевших формальные противопоказания к продолжению терапии этим препаратом.

В исследование Chan et al. [46] вошло 320 больных с перенесенным кровотечением из верхних отделов ЖКТ, которым после заживления язв и эрадикации *H. pylori* был назначен клопидогрель 75 мг/сут либо возобновлена терапия АСК 80 мг/сут с добавлением эзомерпазола 20 мг/сут. Вероятность повторного язвенного кровотечения на протяжении 12 месяцев наблюдения у больных, получавших клопидогрель, оказалась в двенадцать раз выше, чем у больных, получавших минимально-эффективную дозу АСК под прикрытием противоязвенной терапии, соответственно: 8,6% (95% ДИ 4,1 – 13,1) против 0,7% (95% ДИ 3,4 – 12,4), $p=0,001$.

Практически идентичным по дизайну было небольшое исследование Lai et al. [47], в котором у 170 больных с язвенным кровотечением в анамнезе сравнивалась безопасность монотерапии клопидогрелем и комбинации АСК 100 мг/сут с эзомерпазолом 20 мг/сут. Серьезные желудочно-кишечные осложнения на протяжении 52 месяцев наблюдения отмечались только у больных, получавших клопидогрель: 13,6% против 0% в группе АСК / омерпазол, $p=0,002$.

Очень интересными представляются также результаты крупного популяционного исследования [48], включившего 2777 больных с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ и 5532 соответствующих им лиц из группы контроля. Относительный риск развития кровотечений у больных, получавших АСК и производные тиенопиридина, оказался одинаковым, соответственно, 2,8 (95% ДИ 1,9 – 4,2) и 2,7 (95% ДИ 2,0 – 3,6).

Таким образом, вопреки распространенному убеждению, клопидогрель нельзя считать безопасной альтернативой АСК. Существовавшие до недавнего времени рекомендации по замене АСК на клопидогрель у больных, которые не могут ее принимать по причине серьезных желудочно-кишечных расстройств, основываются, главным образом, на данных единственного рандомизированного исследования (CAPRIE, 1996 [49]), посвященного прямому сравнению эффективности и безопасности этих двух лекарственных средств. Частота желудочно-кишечных кровотечений за два года наблюдения оказалась несколько выше на фоне АСК в сравнении с клопидогрелем, однако абсолютные различия по этому показателю были минимальны и оставили всего 0,22%. К тому же, в исследовании использовалась достаточно высокая доза АСК 325 мг, не являющаяся по современным представлениям оптимальной с точки зрения безопасности.

Заключение

Повреждение слизистой оболочки ЖКТ является основным фактором, ограничивающим использование АСК у больных атеротромбозом.

На сегодняшний день самым доступным способом, позволяющим снизить риск развития желудочно-кишечных осложнений, остается прием АСК в минимально эффективной дозе, не превышающей 75–81 мг/сут.

По возможности следует избегать сочетанного применения АСК с другими антиагрегантами, антикоагу-

лянтами, НПВП и кортикостероидами.

Рутинное назначение противоязвенной терапии у больных, получающих АСК, не показано в связи с недостатком клинических исследований, подтверждающих эффективность такой тактики.

При наличии высокого риска серьезных осложнений (рис. 2) рекомендуется эрадикация *H. pylori* в сочетании с длительной профилактической терапией ингибиторами желудочной секреции, среди которых отдавать предпочтение следует ИПП.

Литература

- Weil J., Colin-Jones D., Langman M., et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ*. 1995;310(6983):827–30.
- Lanas A., Bajador E., Serrano P., et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2000;343(12):834–9.
- McDowell A., Engel A., Massey J.T., Maurer K. Plan and operation of the Second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976–1980. *Vital Health Stat* 1. 1981;(15):1–144.
- Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002;324:71–86.
- Беленков Ю.Н., Панченко Е.П. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH). *Кардиология* 2008;48(2):17–24.
- Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M. et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*;2006;295:180–9.
- ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(18):1502–17.
- Becker J.S., Domschke W., Pohl T. Current approaches to prevent NSAID-induced gastropathy – COX selectivity and beyond. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58(6):587–600.
- Cryer B. Gastrointestinal safety of low-dose aspirin. *Am J Manag Care*. 2002;8(22 Suppl):S701–8.
- Chan F.K., Graham D.Y. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications – review and recommendations based on risk assessment. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1051–61.
- Huang J.Q., Sridhar S., Hunt R.H. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*. 2002;359(9300):14–22.
- Weil J., Colin-Jones D., Langman M., et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ*. 1995;310(6983):827–30.
- Каратеев А.Е. Лечение и медикаментозная профилактика НПВП-гастропатии: основные положения. *Фарматека* 2006, 6 (121):37–45.
- Olivero J.J., Graham D.Y. Gastric adaptation to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in man. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1992;193:53–8.
- Ofman J.J., Maclean C.H., Straus W.L., et al. Meta-analysis of dyspepsia and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 2003;49(4):508–18.
- Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998;105(1B):315–385.
- Wolfe M., Lichtenstein D., Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888–99.
- Lanas A., Perez-Aisa M., Feu F., et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1685–93.
- Silverstein F.E., Graham D.Y., Senior J.R., et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:241–9.
- Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin – what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:897–908.
- Sorensen H.T., Mellemkjaer L., Blot W.J., et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2218–24.
- Cryer B., Chung A.D., Kelly K.C., Weideman R. Risks of diverticular bleeding with NSAIDs and low-dose aspirin [abstract]. *Gastroenterology*. 2002;122:87.
- Patrono C., Bachmann F., Baigent C., et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25(2):166–81.
- Patrono C., Baigent C., Hirsh J., Roth G.; American College of Chest Physicians. Antiplatelet Drugs. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):199S–233S.
- Weil J., Colin-Jones D., Langman M., et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ*. 1995;310:827–30.
- Henry D., Dobson A., Turner C. Variability in the risk of major gastrointestinal complications from non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 1993;105:1078–88.
- Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M., et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293–304.

- Hofsteezer J.W., Silvano G.R., Burks M., Ivey K.J. Comparison of the effects of regular and enteric-coated aspirin on gastroduodenal mucosa of man. *Lancet* 1980;2:609–12.
- Lanza F.L., Royer G.L. Jr., Nelson R.S. Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin, and enteric-coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. *N Engl J Med* 1980;303:136–38.
- Hawthorne A.B., Mahida Y.R., Cole A.T., Hawkey C.J. Aspirin-induced gastric mucosal damage: prevention by enteric-coating and relation to prostaglandin synthesis. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:77–83.
- Gilman A.G., Rall T.W., Nies A.S., eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed. New York: Pergamon Press, 1990.
- Kelly J.P., Kaufman D.W., Jurgelson J.M., et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996;348:1413–16.
- Garcia Rodriguez L.A., Hernandez-Diaz S., de Abajo F.J. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: Systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:563–71.
- Janssen M., Dijkmans B.A., Vandenbroucke J.P., et al. Achlorhydria does not protect against benign upper gastrointestinal ulcers during NSAID use. *Dig Dis Sci* 1994;39:362–5.
- Rostom A., Dube C., Wells G., et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD002296.
- Silverstein F.E., Graham D.Y., Senior J.R. et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:241–9.
- Graham D.Y., Agrawal N.M., Campbell D.R. et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002;162:169–75.
- Singh G., Ramey D.R., Morfeld D., Shi H., Hatoum H.T., Fries J.F. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 1996;156:1530–6.
- Yeomans N.D., Talassay Z., Juh sz L., et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:719–26.
- Pilotto A., Franceschi M., Leandro G. et al. Proton-pump inhibitors reduce the risk of uncomplicated peptic ulcer in elderly either acute or chronic users of aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1091–7.
- Wilder-Smith C.H., Rohss K., Nilsson-Pieschl C., et al. Esomeprazole 40 mg provides improved intragastric acid control as compared with lansoprazole 30 mg and rabeprazole 20 mg in healthy volunteers. *Digestion* 2003;68:184–8.
- Laine L. The role of proton pump inhibitors in NSAID-associated gastropathy and upper gastrointestinal symptoms. *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3 Suppl 4:S30–9.
- Yeomans N.D., Hawkey C.J., Jones R. et al. Esomeprazole provides effective control of NSAID-associated upper GI symptoms in patients continuing to take NSAIDs (abstract). *Gastroenterology* 2003;124 (Suppl. 1):A107.
- Sung J., Lau J., Ching J., et al. Can aspirin be reintroduced with PPI inhibitor INFUSION after endoscopic hemostasis: a double-blinded randomized controlled trial (abstract). *Gastroenterology*. 2008;130:A44.
- Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M., et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:e1–157.
- Chan F., Ching J., Hung L., et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238–44.
- Lai K., Chu K., Hui W., et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:860–5.
- Lanas A., Garcia-Rodriguez L.A., Arroyo M.T., et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006;55:1731–8.
- A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348:1329–39.

NYCOMED

КАРДИОМАГНИЛ®

Положа руку на сердце



Уникальная низкодозовая комбинация
ацетилсалициловой кислоты и гидроксида магния
для первичной и вторичной профилактики
тромбообразования

Первая комбинация ацетилсалициловой
кислоты и гидроксида магния в России

Антацидный компонент препарата –
гидроксид магния, устраняет ulcerогенное
действие кислоты на слизистую желудка

Специальные кардиологические дозировки –
75 мг и 150 мг, соответствующие
международным стандартам



ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»:
119049 г. Москва, ул. Шаболовка, 10, корпус 2, 4 этаж.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.cardiomagnyl.ru • www.nycomed.ru

Добутамин Гексал (добутамин)

**Мощное кардиотоническое
средство при:**

- Острой сердечной недостаточности
- Острой декомпенсации хронической
сердечной недостаточности
- Низком минутном объеме сердца



Рег. уд.: П N 012726/01

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

Товарный знак «Гексал» принадлежит компании «Сандоз»

 **SANDOZ**

СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИЯ С ДОБУТАМИНОМ: ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

М.А. Саидова*

Российский кардиологический научно-производственный комплекс.

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

Стресс-эхокардиография с добутамином: возможности клинического применения в кардиологической практике

М.А. Саидова*

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

В настоящее время стресс-эхокардиография, или, как ее еще называют, нагрузочная эхокардиография, является неотъемлемой частью алгоритма обследования пациентов для выявления скрытой ишемической болезни сердца (ИБС). Это один из наиболее высокоинформативных неинвазивных методов диагностики ИБС, оценки эффективности коронарной ангиопластики, хирургического и медикаментозного лечения ИБС. Использование добутамина в качестве стресс-агента при проведении нагрузочной эхокардиографии позволяет оценивать не только ишемию, но и жизнеспособность миокарда в зоне постинфарктного поражения, а также определять выраженность клапанных стенозов, легочной гипертензии и степень латентной обструкции выходного тракта левого желудочка. Представлены возможности метода, протоколы проведения пробы, основные показания и противопоказания к исследованию.

Ключевые слова: стресс-эхокардиография с добутамином, методика, показания, противопоказания.

РФК 2009;4:73-79

Dobutamine stress-echocardiography: possibility of clinical usage in cardiology practice

M.A. Saidova*

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

Currently stress-echocardiography or so-called burden echocardiography is essential method of patient examination to reveal latent ischemic heart disease (IHD). That is one of the mostly informative non-invasive methods of IHD diagnosis as well as efficacy evaluation of coronary angioplasty, surgical and pharmacological treatments of IHD. Dobutamine usage as a stress-agent at burden echocardiography allows evaluating not only ischemia but a myocardial vitality in post infarction area as well as clarify severity of valve stenosis, pulmonary hypertension and extent of latent obstruction of exhaust duct of the left ventricle. Method possibilities are presented as well as test protocol, main indications and contraindications.

Key word: dobutamine stress-echocardiography, method, indications, contraindication.

Rational Pharmacother. Card. 2009;4:73-79

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): a.saidova@gmail.com

Введение

Стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ) представляет собой соединение ультразвукового исследования сердца с нагрузочным тестом. В диагностике ИБС этот метод позволяет неинвазивно выявлять ишемию миокарда, детализировать бассейн стенозированной коронарной артерии, оценивать функциональную значимость поражения коронарного русла. Главной предпосылкой, лежащей в основе метода, является тот факт, что возникновение ишемии миокарда сопровождается нарушением сократительной функции левого желудочка. Длительное снижение или полное прекращение коронарного кровотока приводит к развитию острого инфаркта миокарда. Если же нарушение кровоснабжения миокарда носит преходящий характер, то появляющееся патологическое движение стенки левого желудочка служит маркером для определения локализации и выраженности ишемии миокарда. Нарушение сократимости левого желудочка развивается непосредственно после снижения кровотока и, как правило, до появления характерных изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) и приступа стенокардии. Этот ишемический каскад известен уже несколько десятилетий. Впервые его описали R. Tennant

и C.J. Wiggers в 1935 году [1]. Приблизительно в это же время А.М. Мастер разработал стандартный протокол оценки функциональной способности сердца в ответ на физическую нагрузку с одновременным мониторингом ЭКГ и гемодинамических параметров. Таким образом, современная стресс-ЭхоКГ является соединением этих двух исследований, каждому из которых более 60 лет.

В качестве различных видов нагрузки при проведении стресс-ЭхоКГ используются:

- физическая нагрузка (горизонтальная и вертикальная ВЭМ, тредмил-тест, изометрическая нагрузка);
- электрическая стимуляция предсердий (чреспищеводная и прямая — при имплантации ЭКС);
- фармакологическая нагрузка (проба с добутамином, дипиридамолом, аденозином, эргоновином, АТФ, комбинированные пробы);
- другие виды нагрузки (холодовая, ментальная, нагрузка гипервентиляцией).

Наиболее часто в клинической практике используются горизонтальная ВЭМ, тредмил тест, чреспищеводная стимуляция предсердий, а также фармакологические пробы с добутамином и дипиридамолом.

Стресс-ЭхоКГ с добутамином в диагностике ИБС

Показаниями к проведению стресс-ЭхоКГ с добутамином при ИБС являются:

- диагностика миокардиальной ишемии, гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий;
- контроль эффективности лечения;
- стратификация пациентов по степени риска периперационных осложнений;
- определение прогноза и перспективности реваскуляризационных процедур;
- определение жизнеспособного миокарда.

Противопоказания:

- острая фаза инфаркта миокарда;
- острый миокардит и перикардит;
- выраженные нарушения ритма высоких градаций;
- тяжелый аортальный стеноз;
- тяжелая анемия, острая инфекция;
- острое расслоение аорты;
- гипертиреоз.

Нужно оговориться, что эти противопоказания являются абсолютными при проведении стресс-ЭхоКГ с целью выявления ишемии миокарда. Если речь идет об оценке тяжести аортального стеноза или жизнеспособности миокарда у больных с выраженными нарушениями ритма, то проведение пробы с введением малых доз добутина возможно и решается в каждом конкретном случае индивидуально.

Первые зарубежные и отечественные работы, изучающие с помощью ЭхоКГ реакцию левого желудочка на физическую и фармакологическую нагрузки, появились в конце 70-х годов прошлого столетия [2]. Исследования продемонстрировали уникальные возможности метода в выявлении скрытой коронарной недостаточности. Однако, несмотря на оптимистические результаты, нагрузочная ЭхоКГ в то время не завоевала всеобщей популярности. Ее развитие в практической медицине значительно затормозили многочисленные технические ограничения, связанные в основном с невозможностью у большинства больных на фоне нагрузки достичь необходимого качества изображения структур сердца. С того времени методика претерпела значительные изменения. Появились более совершенные ультразвуковые приборы, оснащенные цифровой системой анализа изображений, с возможностью одновременного выведения на экран нескольких проекций сердца в режиме кинопетли, новые стресс-агенты, новые протоколы проведения нагрузочных проб. В настоящее время метод стресс-ЭхоКГ получил широкое распространение в клинической практике [3].

Сразу несколько причин обусловило необходимость возникновения нового диагностического мето-

да. В первую очередь, это невысокая прогностическая ценность рутинной нагрузочной ЭКГ. По сравнению с ней стресс-ЭхоКГ и перфузионная сцинтиграфия миокарда обладают значительно большей чувствительностью, специфичностью и точностью в выявлении скрытой коронарной недостаточности. В чувствительности стресс-ЭхоКГ несколько уступает перфузионной сцинтиграфии миокарда, в то время как специфичность ее выше — таким образом, точность этих методов сопоставима [4].

Во-вторых, в отличие от обычных нагрузочных проб, стресс-ЭхоКГ может быть использована при исходно измененной ЭКГ: блокадах ножек пучка Гиса, гипертрофии левого желудочка, постинфарктных изменениях, на фоне влияния лекарственных препаратов, а также в сомнительных и ложноположительных случаях нагрузочных тестов.

В-третьих, даже коронароангиография, являясь «золотым» стандартом диагностики ИБС, имеет ряд ограничений: невозможность оценки поражения дистального русла коронарных артерий, влияния экстракоронарных факторов (например, гипертрофии миокарда и др.), плохое выявление эксцентрических стенозов, общее описание коллатерального русла, относительные пороговые критерии стенозов.

И, наконец, сравнивая стоимость различных методов диагностики, нужно отметить, что стресс-ЭхоКГ существенно дешевле перфузионной сцинтиграфии миокарда и рентгеноконтрастной коронароангиографии.

Основными преимуществами стресс-ЭхоКГ являются:

- возможность получения множественных сечений сердца, визуализации каждого сегмента левого желудочка;
- оценка результатов исследования в реальном масштабе времени с прекрасным пространственным разрешением;
- большой выбор ЭхоКГ показателей региональной и глобальной сократительной функции сердца;
- мобильность современных ультразвуковых аппаратов;
- неинвазивность, безопасность исследования, хорошая переносимость больными;
- исключение ионизирующей радиации, возможность использования неограниченное число раз;
- стресс-ЭхоКГ является сравнительно недорогим методом диагностики.

Как и любой другой диагностический метод, нагрузочная ЭхоКГ имеет свои недостатки:

- ограничение в выполнении исследования у пациентов с плохим качеством визуализации структур сердца;
- большое значение субъективного фактора при обработке результатов;

- продолжительный период и высокая стоимость подготовки квалифицированного специалиста (рекомендации Американской и Европейской ассоциаций эхокардиографии).

Известно, что оценка локальных нарушений сократительной функции левого желудочка представляет собой одну из сложных для интерпретации задач в эхокардиографии. Выявление и сравнительный анализ патологического движения сердечной стенки в течение короткого периода времени (при нагрузке) повышает сложность исследования, поэтому, согласно рекомендациям Европейской ассоциации эхокардиографии [5], стресс-ЭхоКГ необходимо проводить только в специально оборудованных лабораториях опытными кардиологами, прошедшими длительный курс подготовки по данной проблеме.

Стресс-ЭхоКГ также помогает врачу в отборе пациентов с высоким и низким риском сердечно-сосудистых осложнений, в контроле эффективности лечебных и реабилитационных мероприятий. В ряде работ [6, 7] показано, что получение положительного результата при стресс-ЭхоКГ с добутамином приводит к ухудшению прогноза жизни больных (рис. 1).

Согласно концепции «порогового анализа», результаты диагностического теста имеют значение только тогда, когда они изменяют степень вероятности какого-либо диагноза настолько, что это влечет за собой изменение лечебной тактики. Очень важно, изучая данные анамнеза, факторы риска и объективного обследования пациента, подобрать ему тот вид нагрузки, который поможет довести пробу до диагностических критериев остановки, избегая побочных реакций и осложнений.

В табл. представлены рекомендованные виды нагрузок при различных клинических состояниях. Преимуществом физических нагрузок перед другими являются их физиологичность, хорошая переносимость пациентами, а также возможность оценки реакции сердечно-сосудистой системы на нагрузку, в том числе и в раннем постинфарктном периоде. Предпочтение среди них отдается пробе с горизонтальной ВЭМ. Не-

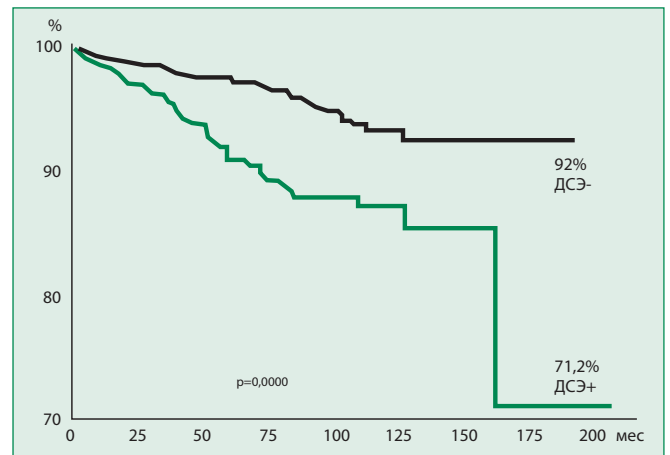


Рис. 1 Прогноз выживаемости пациентов в зависимости от результата стресс-ЭхоКГ с добутамином (адаптировано по данным R. Sicari et al. 2003)

ДСЭ – отрицательный результат добутиновой стресс-ЭхоКГ; ДСЭ + положительный результат добутиновой стресс-ЭхоКГ

достатком тредмил-стресс-ЭхоКГ является отсроченность во времени в проведении ультразвукового контроля, снижающая чувствительность пробы, а также использование ЭКГ, а не ЭхоКГ критериев остановки. Преимуществом ЧПЭСП является непродолжительность пробы и возможность ее быстрой остановки, а недостатком — невысокая специфичность и неудобства для больного. Главным преимуществом стресс-ЭхоКГ с добутамином является возможность выявления «спящего» или гибернирующего (жизнеспособного) миокарда в зоне постинфарктного поражения, оценка инотропного резерва сократимости у больных с низкой фракцией выброса левого желудочка, а также наиболее качественная визуализация сердца.

Среди всех видов нагрузки самой высокой и сопоставимой друг с другом диагностической точностью обладают стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой и стресс-ЭхоКГ с добутамином. Сравнение информативности стресс-ЭхоКГ в зависимости от вида нагрузки представлено на рис. 2.

Являясь синтетическим катехоламином, добута-

Таблица 1. Рекомендованные виды нагрузок при проведении стресс-ЭхоКГ

Цель исследования	Варианты нагрузок			
	Т	ВЭМ	ДСЭ	ЧПЭСП
Дифференциация болей в сердце	++	++	+	++
Скрининговое обследование пациентов с высоким риском ИБС	++	++	+	++
Определение функционального состояния миокарда при ИБС	±	++	++	±
Определение функционального состояния ССС после перенесенного инфаркта миокарда	++	++	++	±
Миокардиальная жизнеспособность	–	–	++	–
Дифференциация одышки, утомляемости	++	++	+	–

ССС – сердечно-сосудистая система; Т – стресс-ЭхоКГ с тредмилом; ВЭМ – стресс-ЭхоКГ с велоэргометрией; ДСЭ – добутиновая стресс-ЭхоКГ; ЧПЭСП – стресс-ЭхоКГ с чреспищеводной электростимуляцией предсердий; ++ – преимущественный; + – оптимальный; ± – возможный; – невозможный вид нагрузки

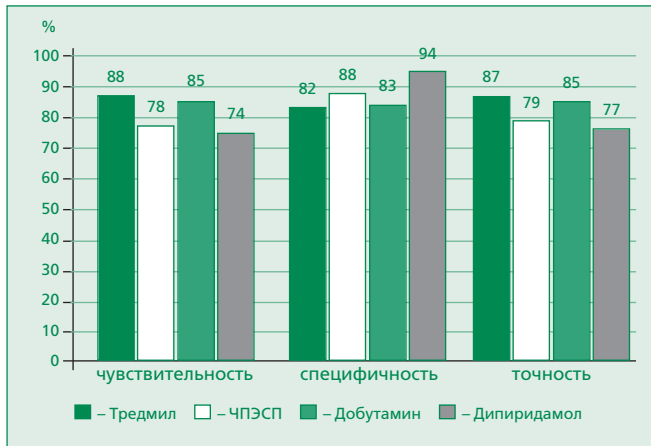


Рис. 2 Сравнительная оценка информативности различных видов нагрузок, используемых при стресс-ЭхоКГ

мин избирательно стимулирует β_1 рецепторы, усиливая инотропную и хронотропную активность сердца. Основанием к использованию добутамина в качестве стресс-агента послужило то, что гемодинамические эффекты его действия линейно коррелируют с плазменной концентрацией и дозой введения, а период полувыведения его равен всего 2 минутам. Большие дозы введения добутамина (более 30 мкг/кг/мин) вызывают тахикардию и рост систолического давления и выступают как аналог физической нагрузки.

Протокол проведения пробы с добутамином для выявления ишемии миокарда (рис. 3):

С помощью инфузомата ступенчато в/в вводится добутамин в возрастающих дозах от 5, 10, 20, 30 до 40 мкг/кг/мин с интервалом в 3 минуты. Если на третьей минуте введения максимальной дозы (40 мкг/кг/мин) не удастся достичь критериев прекращения пробы, тогда дополнительно вводят 1 - 1,5 мг атропина (по 0,25 - 0,3 мг в течение 4 мин) на фоне продолжающейся инфузии добутамина. Таким образом, длительность последней ступени (40 мкг/кг/мин) может составить до 7 мин при общей продолжительности пробы 19 мин. Атропин может быть введен и на предпоследней ступени пробы (30 мкг/кг/мин), если прирост ЧСС не-

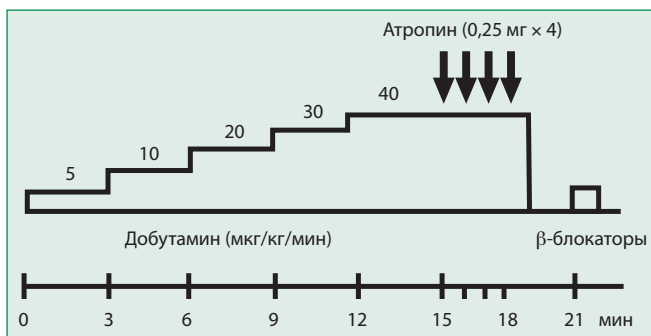


Рис.3 Схема протокола проведения стресс-ЭхоКГ с добутамином

лик. Для купирования действия добутамина используют инфузионные β -адреноблокаторы.

Подготовка больного к проведению нагрузочной пробы зависит от показаний к исследованию и вида нагрузки. Максимальная чувствительность достигается отменой антиангинальных препаратов, бета-блокаторов, антагонистов кальция, ограничением приема пищи до исследования.

Необходимо подчеркнуть, что при проведении стресс-ЭхоКГ приоритетным методом оценки ишемии или жизнеспособности миокарда является эхокардиографический метод.

Критерии прекращения пробы с добутамином и физической нагрузкой:

- достижение субмаксимальной ЧСС;
- повышение АД >240/120 мм рт.ст. или снижение АД более чем на 20 мм рт.ст. по сравнению с исходным;
- развитие интенсивного типичного приступа стенокардии;
- появление угрожающих нарушений сердечного ритма;
- появление нарушений проводимости;
- появление новых или ухудшение имеющихся нарушений локальной сократимости в двух соседних сегментах;
- развитие глобального снижения сократимости.

Возможные осложнения и побочные эффекты при проведении пробы с добутамином [8]:

- нарушения ритма сердца низких градаций (38%);
- желудочковая тахикардия (0,9%);
- фибрилляция желудочков (0,5%);
- суправентрикулярная тахикардия (12%);
- инфаркт миокарда (0,5%);
- ↓ САД > 20 мм рт. ст. (12%);
- ↑ САД > 220 мм рт. ст. (7%);
- одышка, головная боль (20%);
- другие (6 %).

Как уже говорилось, антагонистами добутамина являются β -адреноблокаторы, которые при внутривенном введении быстро устраняют неблагоприятные гемодинамические эффекты, кроме того, отключение инфузомата приводит к прекращению действия препарата в течение 2 мин.

Стресс-ЭхоКГ с добутамином в диагностике «жизнеспособного» миокарда

Состояния обратимой миокардиальной дисфункции, получившие названия «гибернации» («спячки») [9] и «оглушенности» миокарда [10] вызывают нарушения региональной и глобальной сократительной функции левого желудочка. Для характеристики этих потенциально обратимых состояний, обусловленных

различным анатомическим и физиологическим субстратом, был введен специальный термин «жизнеспособный миокард». Феномен «миокардиальной оглушенности» (stunning) возникает при острой транзиторной коронарной окклюзии с последующей реперфузией миокарда (при коронарном тромболлизе, баллонной ангиопластике, использовании аппарата искусственного кровообращения во время операций на сердце и др.). Продолжительность ее колеблется от 10-20 минут до нескольких дней. «Гибернация миокарда» (hibernation) — это адаптационный процесс длительного снижения метаболизма и сократительной функции миокарда в ответ на хроническое уменьшение коронарного кровотока. Изначально под гибернированным подразумевался гипо-, или акинетичный миокард у больных с выраженным стенозирующим поражением коронарного русла, у которых улучшение сократительной функции наблюдалось после успешной хирургической реваскуляризации [9, 11]. Однако в последующем было установлено, что развитие хронической сократительной дисфункции может возникать даже в случаях нормального или почти нормального миокардиального кровотока в покое, но при сниженном коронарном резерве. Частые повторяющиеся эпизоды индуцированной нагрузкой ишемии вызывают состояние прекондиционирования миокарда (precondition), что в дальнейшем может приводить к развитию гибернации. Типичный сценарий, по которому развивается «спящий» миокард при нетрансмуральном инфаркте миокарда или в случае хорошо развитого коллатерального кровоснабжения при окклюзии крупной коронарной артерии. Инотропная стимуляция гибернированного миокарда сопровождается увеличением его сократительной функции и усугублением метаболических нарушений. В «оглушенном миокарде» нарушений метаболизма в этом случае не происходит. Таким образом, инотропная стимуляция миокарда в комбинации с возможностью получения данных об его метаболизме может помочь не только выявить жизнеспособность дисфункционального миокарда, но и отличить «спящий миокард» от «оглушенного». Это имеет важное клиническое значение, так как указанные состояния часто сочетаются друг с другом, но требуют различного подхода к лечению. При нестабильной стенокардии, например, может выявляться как гибернация, обусловленная частыми повторяющимися эпизодами ишемии, так и «оглушенность», возникающая после длительного острого приступа стенокардии. Лечение гибернированного миокарда направлено на восстановление кровотока в плохо кровоснабжаемой ткани. При «оглушенном» миокарде специальных лечебных мероприятий не требуется, так как кровоток уже восстановлен и сократительная функция улучшается спонтанно.

Оценка жизнеспособности пораженного миокарда имеет особенное значение у больных с выраженной дисфункцией левого желудочка (ФВЛЖ < 35%) и недостаточностью кровообращения. Лечебные мероприятия у таких больных включают медикаментозную терапию, эндоваскулярную или хирургическую реваскуляризацию и трансплантацию сердца. Одним из ограничений последней является недостаток донорских сердец. Следовательно, для большинства из этих пациентов выбор должен быть сделан между медикаментозной терапией и реваскуляризацией. Сложность операций по реваскуляризации миокарда у них связана с повышенной периоперационной летальностью, однако улучшение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), функционального класса недостаточности кровообращения (ФКНК) и качества жизни оправдывает проведение этих мероприятий у больных с тяжелой левожелудочковой дисфункцией и выявленным жизнеспособным миокардом [12]. Малые дозы введения (до 10-15 мкг/кг/мин), увеличивая сократимость миокарда, не влияют на ЧСС, что позволяет выявлять жизнеспособность дисфункционального миокарда.

Для определения жизнеспособности миокарда используются два протокола:

- Короткий протокол — с внутривенным введением с помощью инфузомата малых доз добутина (5-15 мкг/кг/мин по 3 или 5 минут).
- Длинный протокол — включает определение как жизнеспособности, так и ишемии миокарда при возрастающей инфузии добутина (5, 10, 15, 20, 30 до 40 мкг/кг/мин по 3 мин.).

Гибернированный миокард подразумевает наличие значительного обструктивного поражения коронарных артерий, поэтому первоначальное увеличение систолического прироста миокарда в последующем сменяется ухудшением его сократимости на высоких дозах введения добутина вследствие несоответствия между потребностью и доставкой кислорода (рис. 4). Этот ответ является двухфазным и представляет собой оптимальный маркер жизнеспособного миокарда [13]. Другие ответы при проведении добутиновой стресс-ЭхоКГ включают длительное улучшение сократимости, длительное ухудшение и отсутствие изменений. Считается, что эти ответы не предсказывают миокардиальную жизнеспособность, так как систолическая функция в этих случаях не улучшается после реваскуляризации [14]. Если стеноз коронарных артерий выраженный, ишемия может возникать и на низких дозах введения добутина. При трансмуральном поражении миокарда с выраженным истончением стенки систолический прирост отсутствует на всех дозах введения добутина.

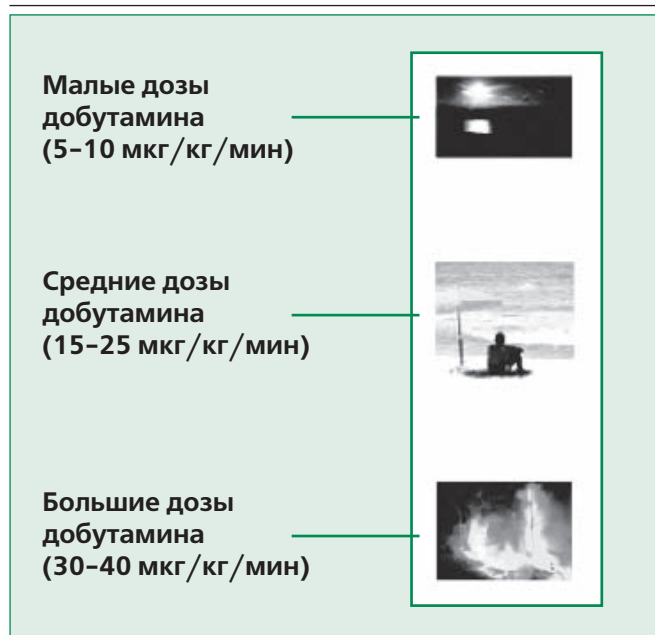


Рис. 4 Патофизиологические эффекты введения различных доз добутамина

Стресс-ЭхоКГ с добутамином в оценке выраженности клапанных стенозов, функции протезированных клапанов, латентной обструкции выходного тракта левого желудочка

В случае аортального стеноза проведение добутаминовой стресс-ЭхоКГ показано при несоответствии величины систолического градиента давления на клапане и площади аортального отверстия (по данным планиметрического измерения). Используются средние дозы добутамина (15-20 мкг/кг/мин), позволяющие определять прирост градиента давления при инотропной стимуляции. Если градиент давления возрастает более чем в два раза, то степень стеноза расценивается как выраженная или тяжелая и больному показано оперативное лечение [15]. В случае отсутствия прироста или снижения градиента давления операция больному не показана. По тем же критериям можно оценить степень латентной обструкции выходного тракта левого желудочка при гипертрофической кардиомиопатии и функцию протезированных клапанов.

Показания к стресс-ЭхоКГ с добутамином при аортальном стенозе:

- пациенты с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка (ФВЛЖ < 40%);
- средний систолический аортальный градиент давления < 40 мм рт.ст.;
- площадь аортального отверстия < 1,0 см².

Критерии остановки пробы:

- введение максимальной дозы 20 мкг/кг/мин (40 мкг/кг/мин);
- средний систолический аортальный градиент > 40 мм рт.ст., (пиковый систолический градиент > 20 мм рт.ст. от исходного);

- прирост сердечного выброса ≥ 50%;
- ЧСС > 140 ударов в мин;
- возникновение осложнений и побочных эффектов.

При митральном стенозе стресс-ЭхоКГ с добутамином проводится в случае расхождения данных эхокардиографического и клинического обследования, а также когда необходима оценка легочной гипертензии при нагрузке. Используется протокол с введением малых и средних доз добутамина (5-20 мкг/кг/мин) с оценкой количественных параметров диастолического градиента давления на митральном клапане и систолического давления в легочной артерии (СДЛА). Показания к операции аналогичны критериям при аортальном стенозе.

Стресс-ЭхоКГ с добутамином в оценке выраженности клапанных регургитаций и легочной гипертензии проводится также для определения показаний к оперативному лечению. Например, в случае сочетания митральной недостаточности с ИБС используется длинный протокол введения добутамина. Если на введении малых доз добутамина митральная регургитация не уменьшается, а при введении больших доз возрастает, то в совокупности с увеличением конечно-систолического размера левого желудочка (КСР ЛЖ) и отсутствием прироста ФВЛЖ имеются прямые показания к хирургическому лечению митральной недостаточности.

Показания к оперативному лечению митральной недостаточности:

- Индекс КСО ЛЖ > 45 мл/м².
- КСР ЛЖ > 40-45 мм.
- СДЛА > 64 мм рт.ст.
- Отсутствие прироста ФВЛЖ.

Использование добутамина в этих случаях предпочтительно перед физической нагрузкой, так как при этом достигается наилучшая визуализация сердца, позволяющая получать достоверные количественные показатели степени митральной регургитации, легочной гипертензии и сократительной функции левого желудочка.

Заключение

Стресс-ЭхоКГ, являясь относительно новым и перспективным методом исследования, продолжает совершенствоваться. Пути ее развития связаны с повышением качества визуализации, созданием новых технологий, новых ультразвуковых доступов (чреспищеводная ЭхоКГ, контрастная ЭхоКГ), внедрением новых стрессорных агентов, объективизацией обработки получаемой информации и т.д. Как уже отмечалось, возможности нагрузочной ЭхоКГ не ограничиваются только вопросами диагностики ишемической болезни сердца. Очень важным является определение прогноза реваскуляризационных мероприя-

тий, который во многом зависит от состояния жизнеспособности диссинергичного миокарда, от резерва сократимости левого желудочка, особенно у больных со сниженной фракцией выброса и проявлениями сер-

дечной недостаточности. Необходимо также более активно использовать возможности стресс-ЭхоКГ для определения выраженности клапанных поражений и показаний к хирургическому лечению.

Литература

1. Tennant R., Wiggers C.J. The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol.* 1935;112:351-61.
2. Forrester J.S., Wyatt H.L., Da Luz P.L., et al. Functional significance of regional ischemic contraction abnormalities. *Circulation* 1976;54:64-70.
3. Armstrong W.F. Stress Echocardiography: Introduction, History, and Methods. *Prog. Card. Dis.* 1997;39(6):499-522.
4. Olmos L.I., Dakik H., Gordon R., et al. Long-term prognostic value of exercise echocardiography compared with exercise TL-201, ECG, and clinical variables in patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 1998;98:2679-86.
5. Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A. et al. Stress echocardiography expert consensus statement European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2008;9:415-37.
6. Marcovitz P.A., Shayna V., Horn R.A. et al. The value of dobutamine stress echocardiography in determining the prognosis of patients with known or suspected coronary disease. *Am J Cardiol* 1996;78:404-8.
7. Marcovitz P.A.: Prognostic Issues in Stress Echocardiography. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;39(6):499-522.
8. Picano E., Mathias W.J., Pignitore A., et al. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, large scale, multicenter trial. *Lancet* 1994;344:1190-2.
9. Rahimtoola S.H. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation.* 1985 Dec;72(6 Pt 2):V123-35.
10. Braunwald E., Kloner R. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982;66:1146-9.
11. Eleftheriades J.A., Tolis G.Jr, Levi E. et al. Coronary artery bypass grafting in severe left ventricular dysfunction: excellent survival with improved ejection fraction and functional state. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1411-7.
12. Di Carli M., Davidson M., Little R. et al. Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1994;73:527-33.
13. Afridi I., Kleiman N.S., Rainzer A.E., Zoghbi W.A. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation. *Circulation* 1995;91:663-70.
14. Dilsizian V., Bonow R.O. Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium. *Circulation* 1993;87:1-20.
15. Nichimura R.A., Grantham J. A., Connolly H. M. et al. Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: the clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory. *Circulation* 2002;106:809-13.

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ: РОЛЬ СТАТИНОВ

С.Ю. Марцевич^{1,2*}, Н.П. Кутишенко¹

¹ Отдел профилактической фармакотерапии Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

² Кафедра доказательной медицины Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова. 119991 Москва, Большая Пироговская ул., 6

Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений: роль статинов

С.Ю. Марцевич^{1,2*}, Н.П. Кутишенко¹

¹ Отдел профилактической фармакотерапии Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

² Кафедра доказательной медицины Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова. 119991 Москва, Большая Пироговская ул., 6

В статье дается определение понятию первичной профилактики и анализируется роль статинов в предупреждении осложнений у лиц с отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний. Кратко упоминаются отдельные рандомизированные контролируемые исследования, в которых изучалась роль статинов в первичной профилактике. Затрагивается вопрос о соответствии дженериков статинов оригинальным препаратам.

Ключевые слова: первичная профилактика, сердечно-сосудистые осложнения, статины.

РФК 2009;4:80–84

Primary prevention of cardiovascular complications: value of statins

S.Y.Martsevich^{1,2*}, N.P.Kutishenko¹

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

² Chair of Evidence Based Medicine, Moscow Medical Academy named after I.M.Setchenov. Bolshaya Pirogovskaya ul. 6, Moscow, 119991 Russia

The definition of primary prevention of cardiovascular diseases is presented. Statins preventive value in patients without cardiovascular diseases is analyzed. Randomized controlled studies on primary prevention with statins are briefed. Therapeutic equivalence of statin generics with originator is discussed.

Key words: primary prevention, cardiovascular complications, statins.

Rational Pharmacother. Card. 2009;4:80–84

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

Предупреждение сердечно-сосудистых заболеваний является важнейшей государственной задачей, так как именно эти заболевания составляют основу смертности населения. Эту проблему решает профилактика, которая в самом общем виде определяется как «действие, направленное на предупреждение события» [1]. Современная медицинская наука пока еще не всегда способна однозначно определить конкретные причины основных сердечно-сосудистых заболеваний, однако ей хорошо известны те факторы, наличие которых свидетельствует о высокой вероятности развития заболевания. Эти факторы называются факторами риска (ФР), они далеко не всегда являются непосредственной причиной заболевания, однако совершенно четко доказано, что воздействие на них может дать значительный эффект в отношении риска развития заболевания и его осложнений [1, 2].

В зависимости от того, на каком этапе осуществляется профилактическое воздействие, выделяют различные уровни профилактики. Первичная профилактика предупреждает само развитие болезни, устраняя ее причины. Однако поскольку, как говорилось выше, основные причины большинства сердечно-сосудистых заболеваний до сих пор неясны, современная первичная профилактика в кардиологии направлена, в первую очередь, на борьбу с ФР этих заболеваний [2]. Первичная

профилактика часто осуществляется на государственном уровне, вне системы здравоохранения и подразумевает воздействие на все население в целом (популяционная стратегия). Примером может служить фторирование воды, борьба с курением и пр.

Однако первичная профилактика может быть направлена и более точно, на определенные группы людей, имеющих отдельные ФР или их набор, т.е. имеющих высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений (стратегия высокого риска). Обязательным этапом такой профилактики является скрининг — идентификация у человека не распознанного ранее заболевания или ФР. Дальнейшие действия заключаются в борьбе с установленными ФР. Такой вариант первичной профилактики в значительной степени осуществляется системой здравоохранения.

Для осуществления вторичной профилактики в первую очередь необходимо выявлять уже заболевших людей (в том числе лиц с доклиническими, ничем не проявляющимися себя признаками заболевания) и затем использовать весь комплекс мероприятий, направленных на замедление прогрессирования заболевания и снижение риска осложнений. Вторичная профилактика проводится в первую очередь органами здравоохранения, самое непосредственное участие в ней (в отличие от первичной профилактики) принимают

лечащие врачи.

Поскольку многие ФР могут быть скорректированы с помощью лекарственных препаратов, возникает вопрос, может ли длительное использование таких препаратов повлиять на течение заболевания, снизить риск развития осложнений и в конечном счете продлить жизнь больного. Эту проблему можно рассмотреть на примере классического ФР — повышенного уровня холестерина в крови — гиперлипидемии. В ряде крупных эпидемиологических исследований (в частности, во Фремингемском исследовании) было доказано, что в популяции существует прямая связь между смертностью населения (в первую очередь, от ишемической болезни сердца) и уровнем холестерина в крови [3]. Еще раньше было доказано, что повышенный уровень холестерина лежит в основе атеросклеротического процесса. Появилась вполне логичная идея снизить вероятность сердечно-сосудистых осложнений, понизив уровень холестерина в крови. Первоначально для этой цели использовались методы немедикаментозного воздействия (в первую очередь, диеты).

Такие исследования дали вполне обнадеживающий результат и в принципе подтвердили, что любое снижение уровня холестерина в крови способно положительно повлиять на вероятность сердечно-сосудистых осложнений. Наиболее убедительным из таких исследований было, по-видимому, Oslo Study, в котором было показано, что соблюдение строгой диеты в сочетании с отказом от курения приводило к снижению уровня холестерина в крови в среднем на 13%, что сопровождалось уменьшением вероятности инфаркта миокарда на 47% [4]. Очевидно, однако, что любые меры, связанные с достаточно радикальным изменением образа жизни внешне здорового человека, потребуют очень больших усилий для их реализации, пропаганда таких мер является не столько медицинской, сколько общегосударственной задачей.

Весьма привлекательным для решения задачи снижения уровня холестерина в крови с целью первичной профилактики стало назначение лекарственных препаратов самого различного механизма действия, начавших появляться с середины XX века. С этой целью использовали эстрогены, никотиновую кислоту, препараты, относящиеся к группе фибратов (клофибрат), препараты, тормозящие всасывание холестерина в кишечнике. В ряде этих исследований удавалось добиться определенных результатов в отношении снижения вероятности сердечно-сосудистых осложнений, однако нередко это было сопряжено с плохой переносимостью используемых гиполипидемических препаратов. Весьма поучительными оказались результаты исследования WHO (в нем участвовало более 15000 человек), в котором было показано, что назначение клофибрата существенно снижало уровень хо-

лестерина в крови, приводило к уменьшению вероятности развития инфаркта миокарда, однако достоверно повышало общую смертность, по-видимому, из-за побочных действий препарата [5]. Таким образом, несмотря на достаточную очевидность фактов, свидетельствующих о возможностях снижения уровня холестерина в крови как средства первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, практическое использование этих методов представлялось весьма проблематичным.

В конце XX века в клиническую практику были предложены так называемые статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А). В клинике их стали использовать задолго до того, как появились данные доказательной медицины, продемонстрировавшие способность этих препаратов существенно повлиять на показатели смертности больных. Это было сделано в первую очередь в исследованиях по вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений, классическим примером является исследование 4S. В дальнейшем в ряде рандомизированных контролируемых исследований и в крупных мета-анализах было убедительно показано, что назначение статинов в качестве вторичной профилактики может значительно улучшить прогноз жизни больного в самых различных ситуациях (при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда, после перенесенного нарушения мозгового кровообращения).

Пожалуй, первым исследованием, которое можно назвать изучением роли статинов в первичной профилактике, было исследование WOSCOPS, в которое включали мужчин в возрасте 45-64 лет с существенно повышенным уровнем холестерина в крови ($7,0 \pm 0,6$ ммоль/л) и отсутствием признаков перенесенного инфаркта миокарда [6]. Назначение правастатина в дозе 40 мг в течение 5 лет достоверно снижало риск смерти от ИБС и нефатального инфаркта миокарда на 35%. Интересно, что при дальнейшем наблюдении (уже в рамках нерандомизированного исследования) этих же больных в течение 10 лет различия в смертности от ИБС и частоте нефатального инфаркта миокарда сохранялись [7].

В исследование AFCAPS/TexCAPS включали лиц обоего пола (средний возраст 58 лет) с незначительным (по сегодняшним меркам) повышением уровня холестерина или даже нормальным уровнем холестерина, не имеющих признаков атеросклеротических заболеваний [8]. Через 5 лет назначения ловастатина в дозе 20-40 мг в дополнение к жесткой гиполипидемической диете наблюдали существенное снижение частоты фатального и нефатального инфаркта миокарда, внезапной смерти и нестабильной стенокардии (комбинированная первичная конечная точка). В исследовании ASCOT-LLA назначение аторвастатина в дозе 10 мг

(средняя продолжительность лечения 5,5 лет) лицам с артериальной гипертонией, нормальным или незначительно повышенным уровнем холестерина крови, а также наличием по крайней мере 3 других ФР привело к существенному снижению вероятности смерти от ИБС или нефатального инфаркта миокарда [9]. В исследование CARDS включали больных с сахарным диабетом 2-го типа и отсутствием признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Назначение аторвастатина в дозе 10 мг (средняя продолжительность лечения 4 года) привело к существенному снижению (на 37%) частоты основных коронарных событий [10]. В исследование MEGA включали лиц с гиперхолестеринемией (средний уровень холестерина липопротеидов низкой плотности 4,0 ммоль/л) и отсутствием признаков ИБС или инсульта в анамнезе [11]. Назначение правастатина в дозе 10-20 мг (низкая доза препарата объясняется тем, что исследование проводилось в Японии, население которой имеет повышенную чувствительность к статинам) в течение 5 лет приводило к достоверному снижению вероятности новых случаев ИБС.

Наконец, в исследование JUPITER включали лиц с нормальным уровнем холестерина и нормальным АД, не имевших признаков сердечно-сосудистых заболеваний (из всех упоминавшихся исследований это исследование включало наиболее здоровых лиц) [12]. Этим людям по существующим на сегодняшний день методам оценки риска трудно отнести даже к пациентам высокого риска, так как и другие ФР (в частности, курение) регистрировались у них нечасто. Наиболее часто встречающимся среди них изменяемым ФР было ожирение, а среди неизменяемых — возраст (средний возраст больных составил 66 лет). Главным критерием включения в исследование JUPITER был повышенный уровень С-реактивного белка, однако этот показатель, несмотря на доказанную в ряде клинических исследований его связь с тяжестью состояния больных, не может пока еще рассматриваться как классический ФР сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование JUPITER показало, что назначение розувастатина в дозе 20 мг в течение 1,9 лет приводило к достоверному уменьшению вероятности основных сердечно-сосудистых событий.

К оценке роли статинов в первичной профилактике обращались в ряде мета-анализов [13]. Они в целом благоприятно оценивали роль статинов в первичной профилактике, однако не выявляли их достоверного влияния на главные показатели — смертность от ИБС и общую смертность. Особый интерес представляют результаты совсем недавно опубликованного мета-анализа Brugts et al., наиболее полно охватившего накопленные на сегодняшний день данные доказательной медицины о влиянии статинов на вероятность сердечно-сосудистых осложнений у лиц без явных при-

знаков сердечно-сосудистых заболеваний [14], т.е. роль статинов в первичной профилактике. В этот мета-анализ вошли все перечисленные выше исследования, а также несколько исследований, в которых имелись подгруппы лиц без признаков сердечно-сосудистых заболеваний (PROSPER, HPS, ASPEN). Всего в этот мета-анализ вошли 10 исследований, в которых участвовали в общей сложности 70388 человек, женщины составили 34%. Отсутствие сахарного диабета отмечено у 23%. Средний период наблюдения составил 4,1 года.

Мета-анализ Brugts et al. показал, что назначение статинов существенно снижает риск смерти от любых причин, риск основных коронарных событий и риск основных цереброваскулярных событий. Не обнаружено увеличения частоты онкологических заболеваний при применении статинов. Интересно, что когда из этого мета-анализа исключили исследование JUPITER, то статины все равно давали благоприятный эффект на все упомянутые выше показатели.

Упомянутый выше мета-анализ позволяет сделать некоторые принципиальные выводы, касающиеся вопросов первичной профилактики с помощью статинов. Во-первых, он в целом подтвердил тенденции, наблюдавшиеся в каждом из исследований, в него включенных. Там, где в отдельных исследованиях присутствовала лишь тенденция, в мета-анализе она превратилась в статистически достоверный факт. Так случилось с показателем общей смертности — самым жестким критерием эффекта в доказательной медицине. Ни в одном из отдельных исследований не было показано значимого влияния статинов на общую смертность, в мета-анализе это влияние стало очевидным (коэффициент риска 0,88, доверительный интервал 0,81-0,96). Иными словами, есть все основания утверждать, что первичная профилактика с использованием статинов позволит снизить общую смертность лиц с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Мета-анализ еще раз подтвердил, что именно степень снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности должна являться главной мишенью терапии, при этом нет оснований утверждать, что какой-либо из статинов обладает определенными преимуществами перед другими препаратами этого класса: в исследованиях, включенных в мета-анализ, использовались практически все существующие на сегодняшний день препараты этой группы (за исключением флувастатина). Было еще раз подтверждено, что длительное применение статинов относительно безопасно и что нет явных оснований утверждать, что при применении статинов повышается вероятность онкологических заболеваний.

Таким образом, данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что, назначая статины внешне здоровым, но имеющим высокий риск сердечно-со-

судистых осложнений людям, мы можем существенно повлиять на их судьбу в дальнейшем. Безусловно, статины должны быть лишь частью терапии больных высокого риска (как медикаментозной, так и немедикаментозной), и назначение других лекарственных препаратов может иметь не меньшее значение.

Рассматривая вопрос о первичной профилактике с помощью лекарственных препаратов вообще и статинов в частности, нельзя не остановиться на тех проблемах, которые, безусловно, будут возникать в этой связи. Во-первых, это психологическая готовность населения принимать лекарства в отсутствие каких-либо жалоб. Хорошо известно, что и уже заболевшие люди, имеющие клинические признаки заболевания, часто неохотно принимают даже абсолютно необходимые им лекарственные препараты. Приверженность же терапии лекарственными препаратами, назначаемыми в качестве первичной профилактики, очевидно, будет очень невысокой. Во-вторых, это проблема доступности существующих препаратов для проведения первичной лекарственной профилактики, в частности статинов. Все исследования, о которых говорилось выше, проводились с использованием оригинальных препаратов, стоимость которых велика и которые никак не могут считаться доступными для большинства населения (особенно в нашей стране).

Проблема доступности статинов может в определенной степени быть решена с помощью дженериков — препаратов-копий, которые по стоимости значительно ниже оригинальных препаратов. Отчасти в этом убеждают результаты недавнего исследования TIPS с комплексным препаратом полипил, содержащим набор лекарственных препаратов, воздействующих на риск сердечно-сосудистых осложнений [15]. Все входившие в состав полипила препараты (аспирин, тиазидный диуретик, бета-блокатор, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента и статин) использовались в виде дженериков. Это исследование продемонстрировало, что применение полипила было весьма эффективным в плане достижения целевых цифр АД и липидов, при этом лечение было вполне безопасным.

На сегодняшний день в нашей стране дженерики существуют для большинства статинов (кроме розувастатина). Однако, несмотря на декларируемую терапевтическую эквивалентность дженериков оригинальным препаратам, есть достаточно оснований сомневаться в том, что эта терапевтическая эквивалентность свойственна всем существующим дженерикам — соответственно, есть основания сомневаться в том, будут ли дженерики при длительном применении так же влиять на риск сердечно-сосудистых осложнений, как это делали оригинальные препараты [16].

Проблема соответствия дженериков оригинальным препаратам и их взаимозаменяемости неодно-

кратно обсуждалась в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии». Для того чтобы судить о качестве конкретного дженерика, как минимум, должны быть доступны данные его доклинических испытаний, доказывающие его фармацевтическую и фармакокинетическую эквивалентность оригинальному препарату. Кроме того, большинство исследователей однозначно признают, что для суждения о качестве дженерика необходимо проведение ограниченных клинических испытаний. Анализ немногочисленных клинических исследований, проведенных с препаратами — дженериками статинов, показывает, что далеко не всегда они даже по основным фармакодинамическим характеристикам копируют оригинальный препарат. Так, некоторые дженерики симвастатина, обладая таким же, как оригинальный препарат, влиянием на общий холестерин, по-иному действуют на разные его фракции, в частности на холестерин липопротеидов высокой плотности [17]. Если оригинальный симвастатин достоверно повышает этот показатель (за счет чего снижается индекс атерогенности), то некоторые дженерики не влияют на него или даже снижают [18].

Не менее актуальна и проблема безопасности применения дженериков. К сожалению, статины не являются исключением. Так, например, для некоторых препаратов симвастатина описаны побочные действия (обострение язвенной болезни, возникновение язвенного кровотечения) [16, 18], не описанные вообще для оригинального препарата, что дает право утверждать, что эти побочные действия связаны не самим действующим веществом, а иными компонентами таблетки — примесями, наполнителями и т.д.

Все это свидетельствует о том, что для длительной профилактики (в том числе и первичной) допустимо использовать лишь дженерики, имеющие четкие данные доклинических испытаний, а также доказавшие клиническую эквивалентность оригинальному препарату в коротких, но грамотно спланированных сравнительных рандомизированных исследованиях с оригинальным препаратом. В качестве примера можно привести европейское исследование Inter-Ars, в котором сравнивалась эффективность оригинального аторвастатина и самого часто используемого в Европе его дженерика — аториса, продемонстрировавшее их эквивалентность. Необходимо отметить, что далеко не всегда такие исследования демонстрируют одинаковую эффективность и безопасность оригинального препарата и его дженерика [17].

Весьма интересным может оказаться обобщение результатов ряда исследований, проведенных с конкретным дженериком (примером может служить мета-анализ, обобщивший опыт оценки эффективности и безопасности наиболее часто используемого дженерика

симвастатина — вазилипа). В этом мета-анализе на 1637 больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений была продемонстрирована способность вазилипа снижать уровень холестерина липопротеидов низкой плотности до целевых значений, а также показана безопасность его применения [19].

Таким образом, данные доказательной медицины свидетельствуют о принципиальной возможности использования лекарственных препаратов вообще и статинов в частности для эффективной первичной

профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. При грамотном назначении такая профилактика может существенно снизить вероятность сердечно-сосудистых осложнений у лиц высокого риска, а значит, в конечном итоге продлить жизнь людей. Однако для того, чтобы такая профилактика стала реальностью, необходимо решить множество проблем, часть из которых связана непосредственно с лекарственными препаратами — доказанностью их действия и качеством.

Литература

1. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М. 1998.
2. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts), Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur Heart J 2007;28:2375-414.
3. Kannel W., Dawber T., Friedman G. et al. Risk factors in coronary heart disease: an evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease. The Framingham Study. Ann Intern Med 1964;61: 888-99.
4. Hjermann I., Velve Byre K., Holme I., Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomised trial in healthy men. Lancet 1981;2(8259):1303-10.
5. Oliver M.E. Cholesterol, coronaries, clofibrate and death. N Engl J Med 1978;299:1360-2.
6. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995;333: 1301-7.
7. Ford I., Murray H., Packard C.J. et al. Long-term follow-up of the West Scotland Coronary Prevention Study. N Engl J Med 2007;357:1477-86.
8. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998;279:1615-22.
9. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or low-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003;361:1149-58.
10. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:685-96.
11. Nakamura H., Arakawa K., Itakura H. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. Lancet 2006;368:1155-63.
12. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008;359:2195-207.
13. Thavandiranathan P., Bagai A., Brookhart M.A., Choudhry N.K. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy. A meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006;166: 2307-13.
14. Brugts J.J., Yetgin T., Hoeks S. et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009;338:b2376. doi:10.1136/bmj.2376.
15. The Indian Policap Study (TIPS), Yusuf S, Pais P, Afzal R, et al. Effects of a polypill (Policap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. Lancet 2009;373(9672):1341-51.
16. Марцевич С.Ю. Проблема лечения статинами в России: помогут ли дженерики? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2006;(2):57-60.
17. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Никитин Ю.П. и др. Эффективность и безопасность применения симло (симвастатина) у больных коронарной болезнью сердца с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). РМЖ 2003;11(19):1088-1092.
18. Марцевич С.Ю., Перова Н.В., Кутишенко Н.П. и др. Открытое клиническое исследование эффективности и безопасности нового дженерика симвастатина — симвастола. Клиническая фармакология и терапия 2005;14(3):55-7.
19. Reiner Ž, Barbič-Žagar B. Efficacy and safety of simvastatin (Vasilip) in high-risk patients with hyperlipidemia and with or without cardiovascular disease: the results of a meta-analysis. Liječ Vjesn 2005;127 Suppl 3:62-3.

Вазилип®. Ваш сердечный друг.

Вазилип – статин №1 в России (1)



Показания: Гиперлипидемия (первичная гиперхолестеринемия типов IIa и IIb). Ишемическая болезнь сердца. При лечении больных с ишемической болезнью сердца Вазилип показан для профилактики инфаркта миокарда, для уменьшения риска смерти, уменьшения риска сердечно-сосудистых нарушений (инсульт и транзиторные ишемические приступы), уменьшения риска процедур реваскуляризации. **Способ применения и дозы:** Вазилип принимают внутрь, однократно, вечером. Время приема препарата не следует связывать с приемом пищи. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10–20 мг. Максимальная суточная доза – 80 мг. **Форма выпуска:** только по рецепту врача. **Упаковка:** 14 и 28 таблеток, покрытых пленочной оболочкой по 10 мг, 20 мг и 40 мг.

РМНгипер. Россия. 07/2009. 2009-10228

1. ЦМИ Фармэксперт 2007

За более подробной информацией обращайтесь к производителю.

Представительство в РФ: 123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д 13, стр. 41, эт. 5.
Тел.: (495) 739-66-00, факс: (495) 739-66-01. E-mail: info@krka.ru www.krka.ru
Per уд. ПН№011803/01-2000 от 27.08.2003



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**

Регистрационное удостоверение: П №011426/01 от 02.09.2005



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва
119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8, тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

К 110-ЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ РЕНИНА. БИТВА ТИТАНОВ: ИНГИБИТОРЫ АПФ И САРТАНЫ

Л.Н. Малай*, А.Н. Мирошниченко, Б.В. Шарыкин, В.В. Конуровский

Медико-санитарная часть УФСБ России по Хабаровскому краю. 680018, Хабаровск, Полярная ул., 1

К 110-летию открытия ренина. Битва титанов: ингибиторы АПФ и сартаны

Л.Н. Малай*, А.Н. Мирошниченко, Б.В. Шарыкин, В.В. Конуровский

Медико-санитарная часть УФСБ России по Хабаровскому краю. 680018, Хабаровск, Полярная ул., 1

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов к ангиотензину (АРА) замедляют прогрессирование патологических изменений сердечно-сосудистой системы (ССС) и снижают риск летальности и угрожающих жизни осложнений при всех клинических проявлениях сердечно-сосудистого континуума. Поэтому очень часто возникает проблема выбора: что лучше применить в конкретной клинической ситуации – иАПФ или АРА? Авторы, сравнивая эти два класса лекарственных средств по целому ряду показателей (особенности механизма действия, зарегистрированные показания для каждой из групп препаратов, накопленная к настоящему времени доказательная база клинических исследований, стоимость и переносимость лечения), четко определяют место иАПФ и АРА в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Приводятся и анализируются результаты последних исследований, таких как ONTARGET, TRACEND, PROGRESS, I-PRESERVE, значительно проясняющих суть обсуждаемой проблемы.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов к ангиотензину, сердечно-сосудистые заболевания.

РФК 2009;4:85–92

To the 110-th anniversary of renin finding. Fight of Titans: angiotensin converting enzyme inhibitors and sartans

L.N. Malay*, A.N. Miroshnichenko, B.V. Sharykin, V.V. Konurovsky

Hospital of Federal Security Service of Russia in Khabarovsk Territory. Polyarnaya ul. 1, Khabarovsk, 680018 Russia

Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin II receptor blockers (ARB) slow down progression of cardiovascular diseases and reduce risk of mortality and life threatening complications. What it is better to prescribe for patient in a concrete clinical case – ACE inhibitors or ARB? Authors compare these drug classes (mechanism of action, indications, evidence base of clinical trials, treatment costs and safety). The place of ACE inhibitors and ARB in modern therapy of cardiovascular diseases is defined. Results of the recent trails (ONTARGET, TRACEND, PROGRESS, I-PRESERVE) are discussed.

Key words: angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, cardiovascular diseases.

Rational Pharmacother. Card. 2009;4:85–92

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lmalay@rambler.ru

«Прогресс состоит не в замене неверной теории на верную, а в замене одной неверной теории на другую неверную, но уточненную».

Стивен Уильям Хокинг

Введение

В 2008 году исполнилось 110 лет со дня открытия Robert Tigerstedt и его учеником Per Gunnar Bergman ренина, что послужило началом интереснейшего периода в истории физиологии. Это открытие привело к пониманию многих механизмов регуляции АД, процессов адаптации и дезадаптации в сердечно-сосудистой системе (ССС). После открытия в 1965 году S. Perreira ингибирующего фактора в составе яда южноамериканской змеи Bothrops jararaca истории разработки ингибиторов АПФ (иАПФ) и антагонистов рецепторов 1-го типа к ангиотензину (АРА) шли параллельными путями [1]. Первым был получен препарат класса АРА – саралазин, однако непредсказуемость его эффектов при клиническом применении затормозила процесс изучения АРА (сартанов), и первыми нашли свое место в практической кардиологии иАПФ. В 1971 году был синтезирован первый иАПФ – тепротид. В 1975 г. в лабораториях компании Squibb появился первый иАПФ для перорального приема – каптоприл. В 1978 году в журнале New England Journal of Medicine

опубликована первая работа по применению каптоприла у больных АГ [2]. Создание и активное клиническое применение новых классов лекарственных препаратов в последней четверти XX века позволили изменить течение и прогноз тяжелейших заболеваний ССС.

Прогностически неблагоприятные заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД), на начальном этапе развития представлены лишь факторами риска (ФР). Среди последних широко встречаются дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), которые запускают кардиоренальный континуум (примерный сценарий жизни и гибели пациента) [3].

Препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему

Одной из основных нейрогормональных систем, негативно влияющих на течение всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и определяющих поражение органов-мишеней, является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [3].

До недавнего времени использовались 3 класса лекарственных препаратов для подавления повышенной активности РААС – симпатолитики типа резерпина, агонисты центральных α_2 -адренорецепторов (клонидин) и блокаторы β -адренергических рецепторов (БАБ). В



Рисунок 1. Эффекты ангиотензина II

СНС – симпатическая нервная система,

РАI- ингибитор 1-го типа активатора плазминогена,

ГМ – гладкомышечные волокна

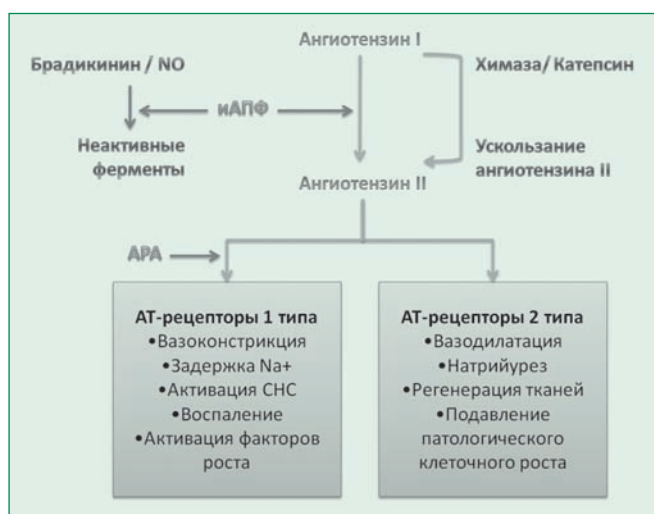


Рисунок 2. Блокада РААС при помощи АРА II и иАПФ

1982 г. японские исследования Y. Furukawa и соавт. показали, что производные имидазола могут действовать в качестве антагонистов прессорного действия ангиотензина II (цитируется по [4]).

Сегодня по крайней мере четыре класса препаратов, широко используемых в клинической практике, оказывают ингибирующее действие на РААС: БАБ; иАПФ, АРА и антагонисты альдостерона. Совсем недавно был синтезирован первый прямой ингибитор ренина – алискирен.

Логично предположить, что, заблокировав синтез и, соответственно, многочисленные биологические эффекты ангиотензина II (АII), реализуемые через рецепторы 1-го типа (АТ1), мы сможем добиться замедления развития ССЗ, а в ряде случаев и регресса их клинических проявлений (рис. 1).

Устранить все негативные эффекты АII в настоящий момент возможно двумя способами – нейтрализацией АПФ и блокадой рецепторов 1-го типа к АII, без нарушения синтеза АПФ (рис. 2). Первая цель достигается назначением иАПФ, которые почти за 30 лет из-

Таблица 1. Отличия АРА от иАПФ

АРА	иАПФ
• Полное блокирование негативного действия АII	• Неполная блокада синтеза АII
• Стимуляция защитных эффектов через АТ ₂	• Одновременное снижение защитных эффектов АII (через АТ ₂)
• Отсутствие влияния на брадикинин-калликреин-кининовую систему	• Нарушение деградации брадикинина (рост синтеза простаглицлина и оксида азота)
• Малое число побочных эффектов, сравнимое с плацебо	• В 5 – 7% случаев – кашель
• Высокая стоимость лечения	• Низкая стоимость лечения
• Меньшее количество зарегистрированных показаний к применению	• Более широкий спектр показаний к клиническому применению
• «Ускользание» нейгормонального действия менее выражено	• «Эффект ускользания» нейгормонального действия более выражен

учения и успешного клинического применения стали «золотым стандартом» лечения ХСН, препаратами первого ряда в лечении АГ, в том числе и симптоматической, заболеваний почек и СД. Вторая задача успешно решается с помощью АРА. История применения сартанов более сложна: препараты находятся в тени своих более изученных «коллег» – иАПФ [1]. И каждый раз возникает неизбежная проблема: что лучше применить в конкретной клинической ситуации – иАПФ или АРА?

Ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензиновых рецепторов: плюсы и минусы

Давайте попробуем взглянуть на эту проблему через особенности механизма действия, доказательную базу клинических исследований, накопленную к настоящему времени, безопасность и стоимость лечения этими препаратами (табл. 1).

Каждая группа препаратов имеет свои плюсы и минусы. Уникальность иАПФ состоит в том, что они дают «двойной» терапевтический эффект (см. рис. 2): ослабляют «агрессию» АII (прессорное звено) и усиливают защитное действие брадикинина (депрессорное звено). Но, как всякая медаль, которая имеет и обратную сторону, именно брадикининовый механизм действия иАПФ, играющий важную роль в ремоделировании сердца и сосудов, лежит в основе возникновения кашля (5-7% пациентов, длительно получающих иАПФ), что иногда заставляет прекращать лечение [5, 6].

Не исключают также дополнительный положительный эффект стимуляции незаблокированных рецепторов 2-го типа к АII повышенной концентрацией нейропептида вследствие основного механизма действия АРА. Последнее сопровождается вазодилатацией,

антипролиферацией и тормозит прогрессирование заболевания [7, 8].

Главной отличительной чертой АРА оказались высокая безопасность и малое число побочных эффектов, сравнимое с плацебо, очевидно, из-за отсутствия влияния на деградацию брадикинина. Отсутствие кашля и ничтожно малое количество аллергических реакций являются безусловными преимуществами сартанов над иАПФ: [6, 9].

В то же время, А.А. Скворцов и соавторы в своей статье «Место блокаторов рецепторов к ангиотензину II в лечении больных ХСН» делают совершенно другой вывод: «В идеально спланированных исследованиях VALLIANT и ONTARGET прослеживалась четкая тенденция к худшей переносимости больными терапии АРА, нежели иАПФ, что выражалось в более негативном влиянии на функцию почек и большем количестве эпизодов гипотонии. Иными словами, использование АРА в эффективных дозах оказывается менее безопасным для больных, нежели применение иАПФ в максимальных дозах с доказанной эффективностью, что лишает АРА их важнейшего аргумента в пользу того, чтобы стать альтернативой АПФ» [5].

«Эффект ускользания» действия иАПФ

Что еще могут «инкриминировать» АРА и АПФ? Этот пресловутый «эффект ускользания» действия иАПФ, а значит развивающаяся со временем их неэффективность. Все ли так просто, как выглядит на первый взгляд?

Действительно, в норме около 75 % АII образуется не-АПФ-зависимым путем при помощи химаз и некоторых других ферментов. При кратковременной терапии иАПФ блокируется АПФ-зависимый путь образования АII и, следовательно, его эффекты, направленные на вазоконстрикцию, патологическое ремоделирование органов и синтез альдостерона [9]. Вместе с тем, при длительном применении иАПФ (месяцы и годы) постепенно начинает активироваться не-АПФ-зависимый путь синтеза АII с частичным восстановлением его эффектов (рис. 3).

Указанный механизм и может приводить к «ускользанию» части нейрогормональных эффектов иАПФ при длительном лечении больных с ССЗ (на примере ХСН). При длительной терапии иАПФ не способны стабильно контролировать концентрацию альдостерона, который вызывает развитие фиброза в миокарде и сосудах, что лежит в основе их ремоделирования. Этот эффект получил название «феномен выскальзывания блокады альдостерона иАПФ» [5,6]. Характерен ли выше названный эффект только для иАПФ? Нет, «ускользание» нейрогормонального действия есть и у АРА. Дело в том, что в организме, помимо АII-зависимого синтеза альдостерона, имеются и другие ме-

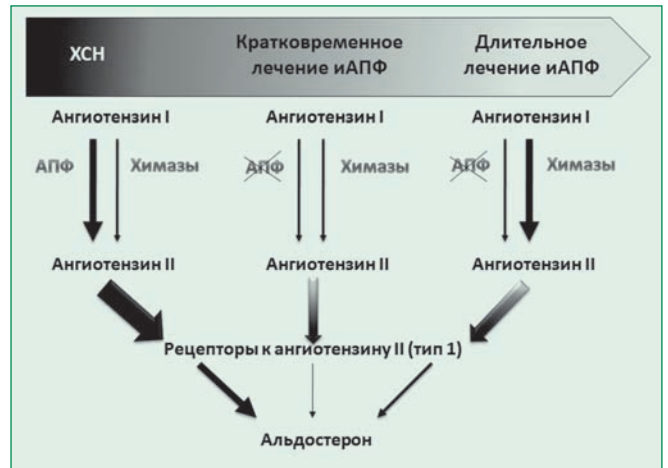


Рисунок 3. Изменение активности РАСС при лечении ХСН иАПФ (адаптировано из [6])

ханизмы, влияющие на синтез альдостерона. К ним относятся эндотелин, антидиуретический гормон (АДГ), калий, магний, гистамин, кортикотропин и др. При длительном применении иАПФ блокируют синтез альдостерона, стимулируемый АII, при этом компенсаторно увеличивается роль вторичных стимуляторов альдостерона, перечисленных выше. В связи с этим никакие самые активные комбинации препаратов, блокирующих не только образование, но и эффекты АII, не способны полностью влиять на содержание альдостерона на различных стадиях кардиоренального континуума (рис. 4).

Доказательством того, что и у сартанов присутствует эффект «ускользания» нейрогормонального действия, являются результаты исследования RESOLVD, в котором изучалось влияние на уровень альдостерона как иАПФ (эналаприл), так и АРА (кандесартан) и их комбинации [6]. После 17 недель терапии создавалась иллюзия, что двойное действие на синтез и эффекты

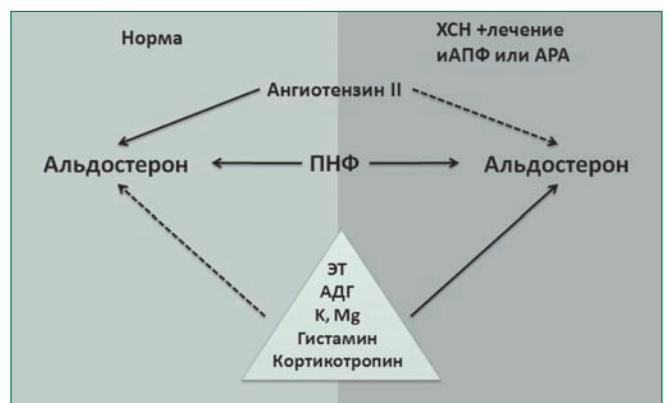


Рисунок 4. Схема синтеза альдостерона в норме и при ХСН (адаптировано из [6])

ПНФ - предсердный натрийуретический фактор;
ЭТ - эндотелин; АДГ - антидиуретический гормон;
К, Mg - ионы калия и магния.

АПФ позволяет достоверно снижать уровень альдостерона. Однако к концу года наблюдения этот эффект «ускользал» как у эналаприла, так и у кандесартана (в меньшей степени, чем у эналаприла), а также на фоне комбинации эналаприл + кандесартан.

Каковы на сегодняшний день официально зарегистрированные показания для применения каждого из двух классов лекарственных средств?

Показания для применения иАПФ

Показаниями для назначения иАПФ являются ХСН, АГ, СД, ИБС, в том числе острый инфаркт миокарда (ИМ), а также высокий сердечно-сосудистый риск [10].

Хроническая сердечная недостаточность

Всем пациентам с ХСН любой этиологии, стадии процесса и сократительной способностью миокарда показано назначение иАПФ при отсутствии противопоказаний, то есть они являются препаратами первой линии. К благоприятным клиническим эффектам препаратов этой группы относят снижение смертности, частоты повторных госпитализаций и прогрессирования ХСН (польза несколько меньше у женщин).

Больным с бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса менее 40–45%) также рекомендуют назначать иАПФ при отсутствии противопоказаний (исследование SOLVD [11]).

Ингибиторы АПФ рекомендованы к применению и у больных с признаками сердечной недостаточности и сохранной систолической функцией ЛЖ из-за положительных эффектов этих препаратов, хотя принципы лечения этого вида ХСН еще окончательно не установлены из-за недостатка клинических исследований. Альтернативой могут служить АРА, о чем свидетельствует эффективность кандесартана у данной группы пациентов в исследовании CHARM-Preserved [12].

Ингибиторы АПФ используются как в острую стадию (первые 36 ч после развития ИМ), так и в более поздние сроки (через 48 ч) от начала ИМ и для длительной терапии в постинфарктном периоде (AIRE [13], AIREX [14], SMILE [15], GISSI-3 [16], SAVE [17]). Благоприятный эффект в этой клинической ситуации был более выражен у пациентов в группе высокого риска, например, у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), перенесшим ИМ, сопутствующим СД.

Ишемическая болезнь сердца

Способность иАПФ за счет своих антиатеросклеротических свойств снижать риск сердечно-сосудистых событий у больных ИБС без ХСН изучали в ряде исследований: HOPE [18], EUROPA [19], PEACE [20], ONTARGET [21]. Эти исследования в сочетании с ре-

зультатами исследований у больных с ХСН и ИМ убедительно доказали вазо- и кардиопротективное действие рамиприла и периндоприла у больных ИБС и другими формами атеросклероза [22].

В мета-анализе 4-х плацебо-контролируемых исследований по использованию иАПФ у 12 124 пациентов с ИБС установлено снижение риска развития инсульта на 30%, ИБС — на 20% и основных сердечно-сосудистых исходов — на 21% [10].

Артериальная гипертензия

Ингибиторы АПФ — препараты первой линии в лечении пациентов с АГ, как осложненной, так и неосложненной [10,23].

Профилактика внезапной сердечной смерти (ВСС)

В некоторых исследованиях лечение иАПФ больных с бессимптомной дисфункцией ЛЖ, умеренной и выраженной СН приводило к снижению риска возникновения ВСС от 20 до 54% [24].

Вторичная профилактика у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском

Длительная терапия иАПФ у пациентов без СН эффективна при наличии ССЗ или СД, а также некоторых других факторов риска. Исследования HOPE (рамиприл) [18,25] и EUROPA (периндоприл) [19] убедительно доказали пользу применения препаратов этой группы у больных коронарным атеросклерозом или у пациентов группы высокого риска в качестве меры вторичной профилактики [10].

Сахарный диабет

Ингибиторы АПФ оказывают благоприятное влияние при диабетической нефропатии за счет снижения системного АД и внутриклубочковой гипертензии [26]. Длительное применение иАПФ сопровождается уменьшением частоты осложнений СД, а также может привести к снижению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у этих больных — MICRO-HOPE, EUCLID, BRILLIANT [18,27,28]. Кроме того, длительное применение иАПФ сопровождается уменьшением частоты возникновения СД (HOPE) [18]. Однако исследование DREAM [29], в котором оценивали эффект иАПФ рамиприла у 5269 пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, к сожалению, выявило лишь тенденцию к меньшей частоте СД и замедлению по времени развития СД по сравнению с группой плацебо [30].

Показания для применения АРА

Для АРА зарегистрированными на сегодняшний день являются такие показания, как АГ, ХСН (валсартан, кан-

десартан), нефропатия при СД 2-го типа, протеинурия другой этиологии [10].

Артериальная гипертензия

Сартаны можно использовать в качестве препаратов первой линии. Преимущественно они показаны пациентам с СД 2-го типа, при гипертрофии ЛЖ (LIFE) [31], для вторичной профилактики инсульта (после перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки, а также для снижения АД в остром периоде инсульта) — MOSES, SCOPE, OSCAR, JIKEY HEART Study [32,33]. Недавно проведенный мета-анализ G. Reboli et al. [34], включивший в себя 6 исследований и 49 900 пациентов, позволил рассматривать группу АРА как основную для вторичной профилактики мозгового инсульта (МИ). Однако в последнем и самом крупном на сегодняшний день исследовании PROFESS [35] (более 20 000 пациентов, продолжительность 2,5 года) по вторичной профилактике МИ не было зарегистрировано статистически значимого влияния телмисартана на вероятность возникновения МИ. Более того, в первые 6 мес наблюдения количество случаев МИ в группе телмисартана достоверно увеличивалось. Можно предположить, что на результаты исследования PROFESS повлияли свойства конкретного препарата, у которого могут быть существенные отличия от других АРА.

Хроническая сердечная недостаточность

К сожалению, АРА появились в клинике уже в «эру иАПФ», когда лечение пациентов с декомпенсацией ХСН без применения этих лекарств считалось неэтичным. Именно поэтому долгое время плацебо-контролируемых исследований с АРА не проводили [5,36]. Эффективность и влияние на прогноз оценивали в двух вариантах: АРА в сравнении с иАПФ или АРА плюс к иАПФ в сравнении с одним иАПФ.

Первым исследованием, в котором напрямую сравнивалась эффективность иАПФ и сартана, был протокол ELITE [37], закончившийся в 1997 году. В этом исследовании было показано, что общая смертность у пожилых больных с ХСН, получавших лозартан, была статистически значимо ниже, чем у больных, получавших каптоприл. Следует отметить, что изучение влияния на смертность не было изначально основной задачей исследования ELITE [5]. Кроме того, лозартан, по данным этого исследования, статистически значимо реже давал побочные эффекты, чем каптоприл.

Цель исследования ELITE II [38] состояла в сравнении влияния лозартана и каптоприла на такие критерии оценки, как общая смертность, риск ВСС и тяжелых осложнений ХСН. В результате не было получено достоверных различий в частоте наступления ни одной из конечных точек исследования. Анализ вы-

живаемости в подгруппах также продемонстрировал, что применение иАПФ каптоприла предпочтительнее, чем применение лозартана, а комбинация иАПФ + БАБ достоверно лучше, чем комбинация лозартан + БАБ [5,39].

Тем не менее, окончательно место АРА в лечении пациентов с ХСН определило знаковое исследование CHARM [12,40,41]. По сути, это была попытка оценить эффективность и безопасность АРА на примере кандесартана сразу во всех группах пациентов с ХСН, имеющих:

- непереносимость иАПФ (CHARM-Alternative) [40];
- сохранную систолическую функцию ЛЖ — фракцию выброса (ФВ) более 40% (CHARM-Preserved) [12];
- предшествующую терапию иАПФ (CHARM-Added) [41].

Все три исследования в рамках CHARM позволили прийти к выводам, что применение кандесартана улучшает течение ХСН у больных со сниженной ФВ (снижение риска смерти на 15% в комбинации). Однако он не влияет на риск летального исхода, но достоверно снижает число госпитализаций у пациентов с сохранной ФВ. Кроме того, кандесартан можно назначать в дополнение к иАПФ, спиронолактону и БАБ у пациентов со сниженной ФВ [9].

Полученные результаты (CHARM-Preserved) [12] согласуются с данными недавно окончившегося исследования I-PRESERVE [42]. У больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ терапия ирбесартаном в течение, в среднем, 4-х лет не привела к снижению риска смерти и госпитализации по сердечно-сосудистой причине, а также не улучшила какой-либо из вторичных конечных точек, включая качество жизни.

По результатам исследований ELITE II [38], Val-HeFT [43], CHARM [12,40,41], I-PRESERVE [42] были сформулированы выводы, определившие место АРА в лечении ХСН: АРА абсолютно показаны пациентам с ХСН при невозможности назначения иАПФ. Наиболее изучены в лечении ХСН лозартан, валсартан, кандесартан, ирбесартан.

Таким образом, при лечении ХСН опыт применения АРА в сравнении с иАПФ оказался в определенной степени разочаровывающим: «новый» класс препаратов не превосходил «старый» ни по влиянию на клинические признаки, ни по способности улучшать прогноз, демонстрируя радикальные преимущества лишь в отношении переносимости.

Нефропатия, протеинурия

Нефропротективный эффект АРА продемонстрирован в основном для лозартана и ирбесартана [26]. В исследовании IRMA, IDNT [44,45] ирбесартан снижал риск терминальной ХПН, смертность, степень

микроальбуминурии (МАУ). В исследовании RENAAL [46] было продемонстрировано нефропротективное действие лозартана у больных с СД 2-го типа. В исследованиях MARVAL, DROP, SMART [47], включавших пациентов с диабетической микроальбуминурией, показан нефропротективный эффект валсартана.

Сахарный диабет

Клинические исследования продемонстрировали, что АРА, как и иАПФ, могут предупреждать развитие новых случаев СД 2-го типа: на 25% в сравнении с ателнололом (LIFE) [31], в сравнении с диуретиком/БАБ (ALPINE) [48] и на 23% в сравнении с метаболически нейтральным антагонистом кальция амлодипином (VALUE) [49]. Данное наблюдение было также подтверждено результатами крупномасштабного ретроспективного анализа, показавшего уменьшение риска новых случаев СД при применении валсартана на 21% по сравнению с амлодипином [10]. Более того, для некоторых АРА (телмисартан, олмесартан) доказан эффект стимуляции PPAR γ -рецепторов, что обеспечивает прямое повышение чувствительности к инсулину на уровне клетки [30]. Однако назначение телмисартана у пациентов с недавно перенесенным ишемическим инсультом в исследовании PROFESS [35] не повлияло и на вероятность появления новых случаев СД (вторичная конечная точка).

Таким образом, показания для применения иАПФ в настоящее время гораздо шире, чем у сартанов. Хочется также отметить их ценовую доступность по сравнению с представителями АРА.

До настоящего времени вопросов относительно клинического применения, эффективности иАПФ и сартанов было гораздо больше, чем ответов.

На часть этих вопросов ответило исследование ONTARGET, результаты которого были представлены 31 марта 2008 г на 57-й ежегодной научной сессии Американской коллегии кардиологов.

Исследование ONTARGET

Обоснование и цель исследования

В исследовании ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) сравнивалась эффективность лечения пациентов с сосудистыми заболеваниями или с СД высокого риска, не имеющих СН, с использованием иАПФ (рамприл), АРА (телмисартан) или комбинацией обоих препаратов [50].

В исследовании ONTARGET проверялись две гипотезы:

1. Телмисартан не хуже рамприла?
2. Комбинация телмисартан + рамприл лучше рамприла?

Результаты

Отмечено более выраженное снижение среднего артериального давления в группе лечения телмисартаном (на 0,9/0,6 мм рт. ст.) и в группе комбинированной терапии (на 2,4/1,4 мм рт. ст.), чем в группе лечения рамприлом.

Первичная конечная точка (смерть от сердечно-сосудистых причин + инфаркт миокарда + инсульт + госпитализация по поводу СН» [50]) через 56 месяцев лечения зарегистрирована у 16,5% пациентов в группе лечения рамприла, у 16,7% — в группе телмисартана и у 16,3% — в группе комбинированного лечения (ОШ 1,01, 95% ДИ 0,94-1,09).

По сравнению с группой рамприла в группе лечения телмисартаном реже встречался кашель (1,1% против 4,2%, $p < 0,001$) и ангионевротический отек (0,1% против 0,3%, $p < 0,01$), но чаще отмечались симптомы гипотонии (2,6% против 1,7%, $p < 0,001$). Другими словами, 30 из 1000 пациентов не могут принимать иАПФ из-за кашля и только двое из 1000 — из-за ангионевротического отека, то есть 968 пациентов из 1000 хорошо переносят иАПФ. Частота синкопальных состояний была одинаковой в двух группах лечения (2%) [21,50].

В группе комбинированной терапии в сравнении с группой рамприла чаще встречались симптомы артериальной гипотонии (4,8% против 1,7%, $p < 0,001$), синкопальные состояния (0,3% против 0,2%, $p = 0,03$) и дисфункция почек (13,5% против 10,2%, $p < 0,001$).

В итоге телмисартан был эквивалентен рамприлу у больных с сосудистыми заболеваниями или СД высокого риска и сочетался с меньшей частотой кашля и ангионевротического отека. Комбинация этих двух препаратов не увеличивала эффективности лечения (не было достигнуто дополнительного протективного эффекта) по сравнению с монотерапией рамприлом, но сопровождалась большей частотой нежелательных событий.

Результаты настоящего исследования подтверждают данные предшествующих работ (VALLIANT [51]) о значительном увеличении частоты побочных эффектов при сочетании сартанов и иАПФ в полноразовых комбинациях [52].

Следовательно, прямое сравнение иАПФ и АРА в исследовании ONTARGET не подтвердило предполагаемой клинической пользы 1) блокады деградации брадикинина при использовании иАПФ и 2) положительного значения стимуляции AT-2 рецепторов и преимуществ блокирования химазного пути образования АII при использовании АРА.

Результаты исследования TRANSCEND [53], представленные осенью 2008 года, вернули и теоретиков и практиков к истокам спора о преимуществах иАПФ или АРА. По результатам исследования TRANSCEND при-

менение телмисартана по сравнению с плацебо у пациентов с высоким ССР, которые не переносят иАПФ, не привело к значительному снижению количества случаев сердечно-сосудистой смерти, острого ИМ, или инсультов, или госпитализаций по причине СН. Получается, что итоги ONTARGET в отношении органопротекции телмисартана, сопоставимой с таковой у иАПФ рамиприла, кардинально отличаются от результатов TRANSCEND. Этот факт, безусловно, требует детального анализа результатов указанных исследований или, еще лучше, организации специальных исследований [54].

Заключение

Таким образом, в арсенале кардиологов появился еще один класс эффективных лекарственных средств для лечения ССЗ — сартаны, которые обоснованно заняли равноправное место среди других классов анти-

гипертензивных препаратов. За 4 года, прошедшие с момента издания предыдущей версии Европейских рекомендаций по лечению АГ, показания к АРА существенно расширились. К ранее имевшимся (нефропатия при СД 2-го типа, диабетическая МАУ, протеинурия, ГЛЖ, кашель при приеме иАПФ) добавились такие позиции, как ХСН, перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, метаболический синдром и СД [55]. Поэтому представления практических врачей о сартанах как о препаратах, назначаемых лишь при непереносимости иАПФ, должны быть существенно пересмотрены. Сдадут ли свои позиции иАПФ, ставшие «золотым» стандартом в кардиологии и доступные по цене, или, наоборот, докажут свои неоспоримые преимущества над АРА, покажут практика и новые специально спланированные рандомизированные клинические исследования.

Литература

1. Davis J.O. The second Volhard Lecture: The use of blocking agents to define the functions of the renin-angiotensin system. Clin Sci Mol Med Suppl 1975;2:3s-14s.
2. Gavras H., Brunner H.R., Turini G.A., et al. Antihypertensive effect of the oral angiotensin converting-enzyme inhibitor SQ 14225 in man. N Engl J Med. 1978;298(18):991-5.
3. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). Circulation 2006;114(25):2850-70.
4. Преображенский Д.В., Патарая С.А. Кандесартан — блокатор АТ1-ангиотензиновых рецепторов длительного действия: особенности фармакологии и опыт клинического применения. Consilium medicum 2006;8(11):3-10.
5. Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Место блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении больных ХСН. Сердце 2008;5:275-83.
6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
7. Horiuchi M., Akishita M., Dzau V.J. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. Hypertension 1999;33(2):613-21.
8. Akishita M., Yamada H., Dzau V.J., Horiuchi M. Increased vasoconstrictor response of the mouse lacking angiotensin II type 2 receptor. Biochem Biophys Res Commun 1999;261(2):345-9.
9. Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Место антагонистов рецепторов к ангиотензину II в современных рекомендациях. Сердце 2008;5:270-4.
10. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., редакторы. Кардиология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
11. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325(5):293-302.
12. Yusuf S., Pfeffer M., Swedberg K. et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003;362(9386):777-81.
13. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Lancet 1993;342:821-8.
14. Hall A.S., Murray G.D., Ball S.G. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. Acute Infarction Ramipril Efficacy. Lancet 1997;349(9064):1493-97.
15. Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. N Engl J Med 1995;332(2):80-5.
16. Zuanetti G., Latini R., Maggioni A.P. et al. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. Circulation 1997;96(12):4239-45.
17. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moy L.A. et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med 1992;327(10):669-77.
18. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet 2000;355(9200):253-9.
19. Fox K.M.; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362(9386):782-8.
20. Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E. et al.; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004;351(10):2058-68.
21. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al.; ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. N Engl J Med 2008;358(15):1547-59.
22. Карпов Ю.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и лечение стабильной ишемической болезни сердца: послесловие к рекомендациям Европейского общества кардиологов. Кардиология 2007;(9):34-40.
23. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Современные клинические рекомендации по артериальной гипертензии. Сердце 2008; 3(41): 136-138.
24. Teo K.K., Mitchell L.B., Pogue J. et al.; HOPE Investigators. Effect of ramipril in reducing sudden deaths and nonfatal cardiac arrests in high-risk individuals without heart failure or left ventricular dysfunction. Circulation 2004;110(11):1413-7.

25. Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А., Пересыпко М.К. Антиатерогенные эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с точки зрения доказательной медицины. Часть II. Кардиология 2007;(5):73-86.
26. Перелеч Н.Б. Нефропротекция у больных с артериальной гипертензией: выбор средств защиты. Сердце 2008;3:157-63.
27. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. Lancet 1997;349(9068):1787-92.
28. Agardh C.D., Garcia-Puig J., Charbonnel B. et al. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. J Hum Hypertens 1996;10(3):185-92.
29. DREAM Trial Investigators, Bosch J., Yusuf S., Gerstein H.C. et al. The DREAM Trial Investigators. Effects of Ramipril on the Incidence of Diabetes. N Engl J Med 2006;355(15):1551-62.
30. Глезер М.Г. Антигипертензивная терапия и сахарный диабет. Проблемы женского здоровья 2007; 3 (2):45-67.
31. Lindholm L.H., Ibsen H., Dahl f B. et al.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002;359(9311):1004-10.
32. Schrader J., L ders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke 2005;36(2):1218-1226.
33. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 2003;21(5):875-886.
34. Reboldi G., Angeli F., Cavallini C. et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptors blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. J Hypertens 2008; 26(7): 1282-9.
35. Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L. et al. Telmisartan to Prevent Recurrent Stroke and Cardiovascular Events. N Engl J Med 2008;359(12):1225-1237.
36. Лопатин Ю.М. Комбинированная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: сочетание ингибитора АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II. Сердце 2008;5:256-60.
37. Pitt B., Segal R., Martinez F.A. et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). Lancet 1997;349 (9054):747-52.
38. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. et al. Effect of losartan compared with catopril on mortality in patients with symptomatic heart failure; randomized trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000;355(9215):1582-7.
39. Розанов А.В. От факторов риска к сердечной недостаточности. Возможности применения антагонистов рецепторов ангиотензина II для замедления прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Проблемы женского здоровья 2007;4(2):61-70.
40. Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. et al. CHARM Investigators and Commitees. Effects of candersartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet 2003;362(9386):759-66.
41. McMurray J., Ostergren J., Pfeffer M. et al. CHARM committees and investigators. Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure; baseline characteristics of patients in the Candersartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. Eur J Heart Fail 2003;5(3):261-70.
42. Massie B.M., Carson P.E., McMurrey J.J. et al. Irbersartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med 2008;359(23):2456-67.
43. Cohn J.N., Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001;345(23):1667-75.
44. Parving H.H., Lehnert H., Br chner-Mortensen J. et al. The effects of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with types 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345(12):870-8. (IRMA).
45. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345(12):851-60.
46. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345(12): 861-9.
47. Viberti G., Wheeldon N.M. MicroAlbuminuria Reduction With Valsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type II diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. Circulation 2002;106(6):672-8.
48. Lindholm L.H., Persson M., Alaupovic P. et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). J Hypertens 2003;21(8):1563-74.
49. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcome in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomised trial. Lancet 2004;363(9426):2022-31.
50. Teo K., Yusuf S., Sleight P. et al. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/ Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. Am Heart 2004;148(1):52-61.
51. Pfeffer M., McMurray J., Velasquez E. et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003; 349(20): 1893-1906.
52. Phillips C.O., Kashani A., Ko D.K. et al. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. Arch Intern Med 2007;167(18):1930-1936.
53. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. Lancet 2008; 372(9644): 1174-83.
54. Бойцов С.А., Колос И.П. К вопросу о месте блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2008;(4): 69-75.
55. Mancia G., Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007;25(9):1751-1762.

РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 2008 ГОДА



Рабочая группа Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности в сотрудничестве с Ассоциацией сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов и Европейским обществом интенсивной медицины

Авторы (члены рабочей группы): Kenneth Dickstein — Председатель (Норвегия)*, Alain Cohen-Solal (Франция), Gerasimos Filippatos (Греция), John J.V. McMurray (Великобритания), Piotr Ponikowski (Польша), Philip Alexander Poole-Wilson (Великобритания), Anna Stromberg (Швеция), Dirk J. van Veldhuisen (Нидерланды), Dan Atar (Норвегия), Arno W. Hoes (Нидерланды), Andre Keren (Израиль), Alexandre Mebazaa (Франция), Markku Nieminen (Финляндия), Silvia Giurliana Priori (Италия), Karl Swedberg (Швеция)

Члены Комитета ESC по практическим рекомендациям (Committee for Practice Guidelines) (CPG): Alec Vahanian — Председатель (Франция), 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: Michal Tendera — Координатор от CPG (Польша), Angelo Auricchio (Швейцария), Jeroen Bax (Нидерланды), Michael Böhm (Германия), Ugo Corra` (Италия), Paolo della Bella (Италия), Perry M. Elliott (Великобритания), Ferenc Follath (Швейцария), Mihai Gheorghiade (США), Yonathan Hasin (Израиль), Anders Hernborg (Швеция), Tiny Jaarsma (Нидерланды), Michel Komajda (Франция), Ran Kornowski (Израиль), Massimo Piepoli (Италия), Bernard Prendergast (Великобритания), Luigi Tavazzi (Италия), Jean-Luc Vachery (Бельгия), Freek W. A. Verheugt (Нидерланды), Jose Luis Zamorano (Испания), Faiez Zannad (Франция)

*Автор, которому следует направлять корреспонденцию: University of Bergen, Cardiology Division, Stavanger University Hospital, N-4011 Stavanger, Norway. Tel: +47 51519453, Fax: +47 51 519921. Email: kenneth.dickstein@med.uib.no

Оригинальный текст опубликован на сайте Европейского Общества Кардиологов 30 августа 2008, а также в журнале European Journal of Heart Failure, doi:10.1016/j.ejheart.2008.08.005.

Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) опубликованы исключительно для использования в личных и образовательных целях. Коммерческое использование не допускается. Ни одна часть Рекомендаций ЕОК не может быть переведена или воспроизведена в любой форме без письменного согласия ЕОК. Для получения разрешения следует направить письменный запрос в Oxford University Press издателю the European Heart Journal, который уполномочен выдавать подобные разрешения от имени ЕОК.

Отказ от ответственности: Рекомендации ЕОК отражают мнение ЕОК, которое составлено на основе тщательного анализа имеющихся данных на момент написания. Профессорам в области здравоохранения рекомендуется руководствоваться им в полной мере при вынесении клинических заключений. Следование рекомендациям, однако, не отменяет индивидуальной ответственности врача при принятии решений, касающихся каждого отдельно взятого пациента, учитывая информацию, полученную от самого пациента и, когда это уместно и необходимо, от его опекунов. Также ответственностью врача является следование действующим на момент назначения правилам и предписаниям в отношении препаратов и оборудования.

© Европейское общество кардиологов 2008. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов

Перевод: М.О. Евсеев

(Окончание, начало в предыдущем номере)

Хирургические методы лечения

Реваскуляризация, операции на клапанах и желудочке

- При наличии симптомов СН необходимо исключить заболевания, требующие хирургического вмешательства.

- Коронарная болезнь сердца — основная причина СН. Она имеется у 60-70% больных СН и сниженной ФВ [132, 133]. При СН с сохранной ФВ коронарную болезнь сердца выявляют реже, однако ее доля может до-

стигать 50% [39]. Ишемическая этиология ассоциируется с более высоким риском осложнений и смерти.

Реваскуляризация у больных сердечной недостаточностью

У части больных СН ишемической этиологии могут быть выполнены АКШ или ЧКВ. Выбор вмешательства зависит от сопутствующих заболеваний, риска процедуры, анатомии коронарных артерий, площади жизнеспособного миокарда в области реваскуляризации, функции левого желудочка и наличия гемодинамически значимого порока клапана.

Основные доказательства

Влияние реваскуляризации на симптомы СН в многоцентровых исследованиях не изучалось. Однако результаты исследований, проводившихся в отдельных центрах, показали, что реваскуляризация при СН ишемической этиологии может привести к уменьшению симптомов и, возможно, к улучшению функции сердца. В настоящее время проводятся исследования с целью изучения влияния вмешательства на клинические исходы [134].

Диагностика коронарной болезни сердца у больных сердечной недостаточностью

Широкое применение коронарной ангиографии не рекомендуется. У больных с низким риском ИБС показания к ангиографии определяются на основании неинвазивных методов (проба с нагрузкой, стресс-эхокардиография, скинтиграфия миокарда).

Коронарная ангиография

- Рекомендуется при наличии высокого риска ИБС для подтверждения диагноза и выбора плана лечения.

Класс I, уровень доказательств C

- Рекомендуется больным СН при наличии признаков гемодинамически значимого порока клапана.

Класс I, уровень доказательств C

- Может быть выполнена больным СН, у которых наблюдается стенокардия, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию.

Класс IIa, уровень доказательств C

Выявление жизнеспособного миокарда

При жизнеспособном миокарде может быть выполнена реваскуляризация, поэтому необходимо учитывать целесообразность его выявления при обследовании больных СН ишемической этиологии. С этой целью могут быть использованы несколько методов, характеризующихся сопоставимой диагностической точностью (эхокардиография с добутамином, SPECT или ПЭТ, МРТ с добутамином и/или контрастными веществами, КТ с контрастными веществами) [135].

Класс IIa, уровень доказательств C

Операции на клапанах

- Пороки клапанов могут быть причиной СН, а также способствовать ухудшению ее течения.
- Рекомендации ESC по ведению больных клапанными пороками распространяются на большинство больных СН [136]. Хотя низкая ФВ — важный фактор риска пери- и послеоперационной смертности, хирургическое вмешательство может быть выполнено больным СН и низкой функцией левого желудочка.

- Перед операцией необходимо проводить адекватное лечение СН и сопутствующих состояний. По возможности следует избегать неотложных операций.

- Дать специальные рекомендации по хирургическому лечению больных клапанными пороками и СН трудно. Решение следует принимать на основании тщательной оценки клинических и эхокардиографических данных, а также сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний. Решение об оперативном лечении гемодинамически значимого аортального стеноза, аортальной регургитации или митральной регургитации принимают с учетом мотивации, биологического возраста и профиля риска пациента.

Операции на аортальном клапане

Аортальный стеноз

Медикаментозное лечение не должно задерживать оперативное лечение. Вазодилататоры (ингибиторы АПФ, БРА и нитраты) могут вызвать выраженную гипотонию у больных тяжелым аортальным стенозом, поэтому их применяют крайне осторожно.

Операция

- Рекомендуется при наличии симптомов СН и тяжелого аортального стеноза.

Класс I, уровень доказательств C

- При отсутствии симптомов рекомендуется больным тяжелым аортальным стенозом и сниженной ФВ (<50%).

Класс I, уровень доказательств C

- Возможна у больных с резким снижением площади клапанного отверстия и дисфункцией левого желудочка.

Класс IIb, уровень доказательств C

Аортальная регургитация

Операция

- Рекомендуется больным тяжелой аортальной недостаточностью, у которых имеются симптомы СН.

Класс I, уровень доказательств B

- При отсутствии симптомов рекомендуется больным тяжелой аортальной недостаточностью и умеренно сниженной ФВ (≤50%).

Класс IIa, уровень доказательств C

Основные доказательства

Функция левого желудочка обычно улучшается после операции. В одном нерандомизированном исследовании выявлено значительное увеличение выживаемости по сравнению с контролем [137]. С другой стороны, риск операции самый высокий у больных с наиболее выраженной дисфункцией левого желудочка [136].

Операции на митральном клапане

Митральная регургитация

Операция

• У больных СН и тяжелой митральной регургитацией после операции в некоторых случаях отмечалось уменьшение симптомов. Оперативное лечение у больных тяжелой митральной недостаточностью следует обсуждать, если возможна реваскуляризация коронарных артерий. Хирургическая коррекция клапана — привлекательный метод лечения у тщательно подобранных пациентов [136].

Органическая митральная регургитация

• У больных тяжелой органической митральной регургитацией, обусловленной структурными изменениями или повреждением митрального клапана, развитие СН — важное показание к операции.

Операция

- Рекомендуются больным с ФВ > 30%.

Класс I, уровень доказательств C

• Возможна у больных тяжелой митральной регургитацией и ФВ < 30%; лечение начинают с фармакотерапии. Операция целесообразна, если симптомы не уменьшаются после медикаментозного лечения, а риск низкий.

Класс IIb, уровень доказательств C

Функциональная митральная регургитация

Операция

• Возможна у части больных с тяжелой функциональной митральной недостаточностью и выраженным снижением функции левого желудочка, у которых сохраняются симптомы, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию.

Класс IIb, уровень доказательств C

• Ресинхронизация сердца у отдельных больных может привести к улучшению геометрии левого желудочка, уменьшению диссинхронии папиллярных мышц и митральной регургитации.

Класс IIa, уровень доказательств B

Ишемическая митральная регургитация

Операция

• Операции на клапане рекомендуются больным с тяжелой митральной регургитацией, ФВ > 30%, которым планируется АКШ.

Класс I, уровень доказательств C

• Операции на клапане возможны при умеренной митральной регургитации у больных, которым проводится АКШ.

Класс IIa, уровень доказательств C

Трикуспидальная регургитация

• Функциональная трикуспидальная недостаточность очень часто встречается у больных с дилатацией обоих желудочков, систолической дисфункцией и легочной гипертензией. Симптомы правожелудочковой недостаточности с застоем крови в большом круге кровообращения плохо поддаются агрессивной диуретической терапии, которая может вызвать усиление симптомов, таких как утомляемость и непереносимость физической нагрузки. Хирургическое лечение изолированной функциональной трикуспидальной недостаточности не показано.

Класс III, уровень доказательств C

Резекция аневризмы левого желудочка

• Показана больным СН, у которых имеется крупная аневризма левого желудочка.

Класс IIb, уровень доказательств C

Кардиомиопластика

• Кардиомиопластика и частичная резекция левого желудочка (операция Батисты) не рекомендуются для лечения СН или как альтернатива трансплантации сердца.

Класс III, уровень доказательств C

Наружная реконструкция левого желудочка

• Наружная реконструкция левого желудочка не рекомендуется для лечения СН.

Класс III, уровень доказательств C

Водители ритма

Стандартные показания к имплантации водителя ритма у больных с нормальной функцией левого желудочка распространяются и на больных СН. У больных СН и синусовым ритмом могут иметь особое значение сохранение нормального хронотропного ответа и координация сокращений предсердий и желудочков с помощью DDD водителя ритма [138].

При наличии показаний к имплантации постоянного водителя ритма (первый водитель ритма или замена существующего) у больных СН II-IV функционального класса, ФВ ≤ 35% или дилатацией левого желудочка возможно проведение ресинхронизации с функцией водителя ритма. У таких пациентов стимуляция правого желудочка может вызвать появление или нарастание диссинхронии [139].

Класс IIa, уровень доказательств C

Ресинхронизация сердца (РС) (табл. 23)

• РС с функцией водителя ритма вызывает снижение заболеваемости и смертности у больных СН III-IV функционального класса (при сохранении симптомов, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию),

сниженной ФВ ($\leq 35\%$) и удлинением QRS (≥ 120 мс).

Класс I, уровень доказательств A

- РС с функцией дефибриллятора рекомендуется применять для снижения заболеваемости и смертности больных СН III-IV функционального класса (при сохранении симптомов, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию), сниженной ФВ ($\leq 35\%$) и удлинением QRS (≥ 120 мс).

Класс I, уровень доказательств A

- Влияние РС с функциями водителя ритма или дефибриллятора на выживаемость в адекватных исследованиях не сравнивалось. Учитывая подтвержденную эффективность имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов в профилактике внезапной сердечной смерти, РС с функцией дефибриллятора обычно применяют в клинической практике при наличии показаний к этому методу лечения и предполагаемым хорошим функциональным состоянием в течение более 1 года.

Основные доказательства

- РС проводят для синхронизации межжелудочкового и внутрижелудочкового сокращений у больных СН, у которых имеются признаки электрической диссинхронии (QRS ≥ 120 мс). В нескольких наблюдательных исследованиях, проводившихся в отдельных центрах, было установлено, что показатели механической диссинхронии позволяют предсказать эффективность РС. Хотя РС проводили больным без ЭКГ-признаков электрической диссинхронии (QRS < 120 мс) на основании эхокардиографических данных, польза такого подхода в клинических исследованиях не доказана [139]. Недавно опубликованное исследование PROSPECT не подтвердило пользу эхокардиографических признаков механической диссинхронии и тканевой доплерографии в отборе пациентов [140].

- В первых клинических исследованиях было показано, что РС у больных СН III-IV функционального класса, сниженной ФВ и широким QRS улучшает функциональный класс, переносимость нагрузки и качество жизни [141-145].

- Влияние РС на общую смертность больных СН III-IV функционального класса и диссинхронией изучалось в двух крупных исследованиях. В исследовании COMPANION [142] РС с функциями водителя ритма и дефибриллятора сопровождалась снижением общей смертности и частоты госпитализаций по любым причинам на 20% ($p < 0,01$). РС с функцией дефибриллятора привела к значительному снижению общей смертности ($p = 0,003$), в то время как при РС с функцией водителя ритма снижение смертности было недостоверным ($p = 0,059$). Следует отметить, что статистическая доказательность исследования была недо-

статочной для анализа влияний на общую смертность или сравнения РС с функциями водителя ритма или дефибриллятора. Убедительные сравнительные данные для этих методов отсутствуют.

- В исследовании CARE-HF [143] РС с функцией водителя ритма привела к снижению суммарной частоты смерти от любых причин и госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний на 37% ($p < 0,001$) и общей смертности на 36% ($p < 0,002$). По данным недавно проведенного мета-анализа, снижение общей смертности составило 29% [144]. Следует отметить, что мета-анализ не подтвердил улучшение выживаемости при применении РС с функцией дефибриллятора по сравнению с имплантацией дефибриллятора (0,82, 0,57-1,18) или простой РС (0,85, 0,60-1,22).

- Натрийуретические пептиды — надежные маркеры повышенного сердечно-сосудистого риска. РС вызывает значительное снижение уровня NT-proBNP, которое ассоциируется с улучшением исходов [145]. У больных со значительно повышенной концентрацией NT-proBNP относительная польза РС была несколько меньшей, однако абсолютный эффект оказался сопоставимым за счет более высокого риска.

Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) (см. табл. 23)

- Применение ИКД с целью вторичной профилактики рекомендуется больным, перенесшим фибрилляцию желудочков, а также пациентам с документированной желудочковой тахикардией, сопровождающейся нарушением гемодинамики и/или обмороками, ФВ $\leq 40\%$ (на фоне оптимальной медикаментозной терапии), если ожидаемая длительность сохранения адекватного функционального состояния превышает 1 год.

Класс I, уровень доказательств A

- Применение ИКД для первичной профилактики рекомендуется с целью снижения смертности у больных с дисфункцией левого желудочка после ИМ (по крайней мере, через 40 дней), ФВ $\leq 35\%$ и СН II-III функционального класса, получающих оптимальную медикаментозную терапию, если ожидаемая длительность сохранения адекватного функционального состояния превышает 1 год.

Класс I, уровень доказательств B

Основные доказательства

- Примерно половина случаев смерти больных СН происходит внезапно. В связи с этим снижение доли больных, умирающих от аритмий, имеет большое значение для снижений общей смертности в этой популяции.

Таблица 23. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора и ресинхронизация сердца у больных с систолической дисфункцией левого желудочка: рекомендации I класса

Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы	
Остановка сердца в анамнезе	Класс I, уровень A
Ишемическая этиология и >40 дней после ИМ	Класс I, уровень A
Неишемическая этиология	Класс I, уровень B
Ресинхронизация сердца	
Функциональный класс III/IV и QRS>120 мс	Класс I, уровень A
Для уменьшения симптомов и профилактики госпитализаций	Класс I, уровень A
Для снижения смертности	Класс I, уровень A

Лечение аритмогенного субстрата при СН

Фармакотерапия у больных СН вызывала значительное снижение заболеваемости и смертности. Снижение риска внезапной смерти — важная цель при планировании стратегии лечения больных СН.

Вторичная профилактика остановки сердца

В клинических исследованиях у больных, перенесших остановку сердца после инфаркта миокарда, применение ИКД оказалось более эффективным в профилактике внезапной сердечной смерти, чем антиаритмическая терапия [146-148]. При мета-анализе исследований, в которых изучалась эффективность первичной профилактики, было показано, что положительное влияние ИКД на выживаемость наиболее высоко у больных после ИМ со сниженной систолической функцией левого желудочка (ФВ≤35%) [149]. Эффективность у больных с неишемической этиологией дисфункции левого желудочка, перенесших остановку сердца, не изучалась.

Первичная профилактика остановки сердца

Результаты исследований, проводившихся в 80-х [150] и 90-х гг. [151-156], не подтвердили эффективность антиаритмических препаратов I и III классов. В исследовании SCD-HeFT [157] лечение амиодароном не влияло на выживаемость больных СН II-III функционального класса и ФВ≤35% независимо от этиологии СН.

В большинстве исследований, в которых изучалась эффективность ИКД в первичной профилактике внезапной сердечной смерти, принимали участие пациенты с СН ишемической этиологии [158-162] и сниженной ФВ. К сожалению, в различных исследованиях применяли разные критерии снижения ФВ (≤30%, ≤35% или ≤40%). Эта неоднородность определяет разницу рекомендаций, подготовленных различными группами экспертов [163]. Необходимо подчеркнуть несоответствие между значениями ФВ, служившими критериями включения больных в рандомизированные ис-

следования, и фактическими средними значениями этого показателя в выборках пациентов. Результаты вмешательства лучше всего изучены у больных СН II-III функционального класса.

Роль ИКД в лечении больных дилатационной кардиомиопатией неишемической этиологии изучена недостаточно [164-166]. В исследование SCD-HeFT [157] включали пациентов с дилатационной кардиомиопатией и ишемической дисфункцией левого желудочка. В этом исследовании смертность снизилась на 23%. При мета-анализе исследований, проводившихся только у больных с дилатационной кардиомиопатией неишемической этиологии, выявлено снижение смертности при применении ИКД на 25% ($p=0,003$) [167]. Эти данные свидетельствуют о том, что этиология СН, по-видимому, не имеет значения для выбора стратегии первичной профилактики внезапной сердечной смерти. Алгоритм отбора пациентов для РС и ИКД отображен на рис. 2.

Трансплантация сердца, механические вспомогательные устройства и искусственное сердце

Трансплантация сердца

Трансплантация сердца — общепринятый метод лечения терминальной СН. Хотя контролируемые исследования не проводились, существует общее мнение, что этот метод лечения значительно увеличивает выживаемость, переносимость физической нагрузки, трудоспособность и качество жизни по сравнению со стандартной терапией.

Класс I, уровень доказательств C

Основные положения

У больных тяжелой СН и неблагоприятным прогнозом возможна трансплантация сердца, если альтернативные методы лечения отсутствуют. Разработка новых методов лечения и более эффективных лекарственных средств привели к значительному изменению прогностических показателей, которые традиционно использовали для отбора кандидатов на трансплантацию сердца (пиковый VO_2). Пациент должен быть адекватно информирован, эмоционально стабилен и способен придерживаться интенсивной медикаментозной терапии.

Помимо недостатка донорских органов, основной проблемой в трансплантологии является профилактика отторжения трансплантата, которое служит причиной значительного числа случаев смерти в течение первого года после операции. Отдаленные результаты операции ограничиваются последствиями длительной иммуносупрессивной терапии (инфекции, артериальная гипертензия, почечная недостаточность, злокачественные опухоли и коронарная болезнь сердца).

Трансплантация сердца обоснована у мотивированных больных терминальной СН, у которых отсутствуют серьезные сопутствующие заболевания и невозможны альтернативные методы лечения. Противопоказания включают злоупотребление алкоголем и/или наркоманию, нежелание сотрудничать, серьезные психические расстройства, леченый рак (длительность наблюдения менее 5 лет), системные заболевания с поражением различных органов, активные инфекции, выраженную почечную недостаточность (клиренс креатинина менее 50 мл/мин), высокое сопротивление легочных сосудов (6-8 единиц по Wood и средний градиент более 15 мм рт.ст.), недавно перенесенные тромбоэмболические осложнения, обострение язвенной болезни, признаки значительного нарушения функции печени и другие серьезные заболевания с неблагоприятным прогнозом.

Механические вспомогательные устройства и искусственное сердце

Наблюдается быстрый прогресс в разработке подобных устройств. Учитывая особенности целевой популяции, результаты рандомизированных контролируемых исследований ограничены. В настоящее время не существует общего мнения по поводу показаний к применению механических вспомогательных устройств. В ближайшем будущем технология этого метода лечения может значительно измениться, что потребует изменения и существующих рекомендаций [168,169].

- В настоящее время механические вспомогательные устройства и искусственное сердце используют в качестве промежуточного метода перед трансплантацией сердца и при лечении больных тяжелым острым миокардитом.

Класс IIa, уровень доказательств C

- Хотя опыт их применения ограничен, они могут быть использованы в течение длительного срока.

Класс IIb, уровень доказательств C

Основные доказательства

Гемодинамическая поддержка с помощью механических устройств позволяет предупредить или задержать ухудшение клинического состояния перед трансплантацией и снизить смертность больных тяжелым острым миокардитом. При длительном применении повышается риск осложнений, включая инфекции и эмболии.

Ультрафильтрация

Ультрафильтрация может быть использована для уменьшения застоя крови (в легких и/или периферических отеков) у отдельных пациентов и для кор-

рекции гипонатриемии у больных, рефрактерных к диуретикам.

Класс IIa, уровень доказательств B

Основные доказательства

Хотя первые исследования демонстрировали только временный эффект ультрафильтрации, в последних исследованиях он был более стойким [170]. Четкие показания к ультрафильтрации отсутствуют. Однако технологический прогресс облегчает проведение ультрафильтрации, поэтому можно ожидать накопление опыта в этой области.

Мониторирование состояния больного на расстоянии

Наблюдение за пациентом на расстоянии позволяет непрерывно получать информацию о его состоянии. Для получения этой информации может потребоваться участие пациента, например, измерение массы тела, АД, регистрация ЭКГ и анализ симптомов. Имплантируемые устройства позволяют получать информацию о частоте сердечных сокращений, аритмиях, внутрисердечном давлении без непосредственного участия пациента.

Постоянный контроль указанных показателей может иметь значение для модификации терапии и улучшения результатов лечения. Наблюдение на расстоянии может привести также к снижению частоты госпитализаций по поводу СН, хотя это не доказано. Польза подобного подхода изучается в клинических исследованиях.

Класс IIb, уровень доказательств C

Аритмии при сердечной недостаточности

Рекомендации ACC/AHA/ESC по лечению аритмий [124] распространяются и на больных СН. В этом разделе обсуждаются наиболее важные аспекты лечения больных СН.

Фибрилляция предсердий (табл. 24)

ФП — самая распространенная аритмия у больных СН. Ее развитие может привести к ухудшению симптомов, повышению риска тромбоэмболических осложнений и ухудшению отдаленного прогноза. Выделяют первый эпизод ФП, пароксизмальную, персистирующую или постоянную ФП.

- Необходимо выявлять факторы и сопутствующие заболевания, способствующие развитию ФП (электrolитные нарушения, гипертиреоз, злоупотребление алкоголем, митральный порок клапана, острая ишемия, операция на сердце, острое заболевание легких, инфекция, неконтролируемая гипертония), и по возможности устранять их.

- Необходимо оценить и оптимизировать лечение

Таблица 24. Ведение больных СН и фибрилляцией предсердий

Общие рекомендации

- Необходимо выявлять факторы, способствующие развитию ФП, и сопутствующие заболевания
- Необходимо оптимизировать лечение СН

Контроль ритма

- Немедленная электрическая кардиоверсия рекомендуется больным с впервые развившейся ФП и ишемией миокарда, симптоматической гипотонией, симптомами застоя крови в легких или тахисистолией, не контролируемой лекарственными средствами

Контроль ЧСС

- Рекомендуется применение дигоксина в отдельности или в комбинации с бета-блокатором

Профилактика тромбоэмболий

- При отсутствии противопоказаний назначают антитромботические средства
- Выбор метода лечения зависит от степени риска. При высоком риске инсульта (инсульт, транзиторная ишемическая атака или системные эмболии в анамнезе) показано лечение антагонистом витамина К

по поводу СН.

- Цели лечения ФП у больных СН включают контроль частоты сердечных сокращений, восстановление синусового ритма и профилактику тромбоэмболий [171].
- Большинству больных СН назначают бета-блокаторы, поэтому необходимо соблюдать осторожность при назначении антиаритмических средств.

Следующие рекомендации, в первую очередь, касаются больных СН:

Фармакологический контроль частоты сердечных сокращений при ФП (см. раздел Фармакотерапия)

- Для контроля частоты сердечных сокращений в покое у больных СН и дисфункцией левого желудочка рекомендуется применение бета-блокатора или дигоксина.

Класс I, уровень доказательств B

- Для контроля частоты сердечных сокращений в покое и при нагрузке возможна комбинированная терапия дигоксином и бета-блокатором.
- У больных с систолической дисфункцией левого желудочка и нестабильной гемодинамикой лечение рекомендуется начинать с дигоксина.
- Для контроля частоты сердечных сокращений у больных ФП и СН, у которых отсутствуют дополнительные пути проведения, рекомендуется внутривенное введение дигоксина или амиодарона.

Класс I, уровень доказательств B

- У больных СН и сохранной ФВ для контроля частоты сердечных сокращений в покое и при нагрузке целесообразно использовать недигидропиридиновый антагонист кальция (по отдельности или в комбинации с дигоксином).

Класс IIa, уровень доказательств C

- Если другие меры оказываются неэффективными или противопоказаны, для контроля частоты сердечных сокращений могут проводиться абляция атрио-вентрикулярного узла и электрокардиостимуляция.

Класс IIa, уровень доказательств B**Профилактика тромбоэмболий (см. раздел Фармакотерапия)**

- При отсутствии противопоказаний всем больным с ФП рекомендуется антитромботическая терапия для профилактики тромбоэмболий.

Класс I, уровень доказательств A

- У больных с высоким риском инсульта (тромбоэмболии, инсульт, транзиторная ишемическая атака или системные эмболии в анамнезе) необходимо применение пероральных антагонистов витамина К (целевое МНО 2,0-3,0 при отсутствии противопоказаний).

Класс I, уровень доказательств A

- Антикоагуляция рекомендуется при наличии >1 фактора риска: возраст ≥ 75 лет, артериальная гипертония, СН, нарушенная функция левого желудочка (ФВ $\leq 35\%$) и сахарный диабет.

Класс I, уровень доказательств A

- При отсутствии дополнительных факторов риска для первичной профилактики тромбоэмболий возможно лечение аспирином 81-325 мг/сут или антагонистом витамина К.

Класс IIa, уровень доказательств A**Контроль ритма**

Преимущества восстановления ритма перед контролем частоты сердечных сокращений в профилактике заболеваемости и смертности у больных персистирующей ФП и СН не доказаны [172].

- Электрическая кардиоверсия рекомендуется, если лекарственные средства не позволяют быстро добиться контроля частоты желудочкового ритма, а также у больных ФП, вызывающей ишемию миокарда, симптоматическую гипотонию или симптомы застоя в легких. Необходимо выявлять и устранять факторы, способствующие развитию аритмии. Для исключения тромба в предсердии может потребоваться чреспищеводная эхокардиография.

Класс I, уровень доказательств C

- Если больным необходима неотложная кардиоверсия в связи с нестабильностью гемодинамики, рекомендуется придерживаться следующих мер профилактики тромбоэмболий.

Если ФП сохраняется ≥ 48 ч или длительность ее неизвестна, вводят гепарин внутривенно в виде болюса,

а затем продолжают непрерывную инфузию. Альтернативой могут служить подкожные инъекции низкомолекулярного гепарина. Может потребоваться чреспищеводная эхокардиография.

Класс I, уровень доказательств C

- У больных с ФП и СН и/или сниженной функцией левого желудочка для контроля синусового ритма следует применять только амиодарон.

Класс I, уровень доказательств C

- У больных СН и персистирующей ФП возможна электрическая кардиоверсия, хотя ее эффективность зависит от длительности аритмии и размера левого предсердия.

Класс IIa, уровень доказательств C

- Внутривенное введение амиодарона — обоснованный метод фармакологической кардиоверсии, особенно если не требуется быстрое восстановление синусового ритма. Больным следует проводить антикоагуляцию.

Класс IIa, уровень доказательств A

- Катетерная абляция (выделение легочной вены) может быть выполнена рефрактерным больным, однако эффективность этого метода не изучалась в клинических исследованиях.

Класс IIa, уровень доказательств C

Желудочковые аритмии

Желудочковые аритмии часто развиваются у больных СН, особенно при наличии дилатации и снижения ФВ левого желудочка. При амбулаторном мониторинге ЭКГ желудочковые экстрасистолы обнаруживают практически у всех пациентов с СН. Часто отмечаются также бессимптомные эпизоды нестойкой желудочковой тахикардии. Сложные желудочковые аритмии ассоциируются с неблагоприятным прогнозом.

На основании имеющихся данных, включенных в последние рекомендации АСС/АНА/ESC по лечению желудочковых аритмий и профилактике внезапной смерти [163], следующие меры имеют особое значение для больных СН и желудочковыми аритмиями:

- Необходимо выявлять и по возможности корректировать все факторы, способствующие развитию желудочковых аритмий. Рекомендуется применение блокаторов нейрогуморальных систем, в том числе бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, БРА и/или антагонистов альдостерона.

Класс I, уровень доказательств A

- Причиной желудочковой аритмии при СН может быть ишемия миокарда, что обосновывает агрессив-

ную терапию. У больных высокого риска необходимо проводить обследование для исключения коронарной болезни сердца и обсуждать возможность реваскуляризации.

Класс I, уровень доказательств C

- Широкое профилактическое применение антиаритмических средств у больных бессимптомной нестойкой желудочковой аритмией не рекомендуется. У больных СН не следует применять препараты Ic класса.

Класс III, уровень доказательств B

Больные СН и симптоматическими желудочковыми аритмиями

- Больным, перенесшим фибрилляцию желудочков или желудочковую тахикардию, сопровождающуюся нарушением гемодинамики или обмороком, с низкой фракцией выброса (<40%) и ожидаемой продолжительностью жизни более 1 года показана имплантация ИКД.

Класс I, уровень доказательств A

- Если после имплантации ИКД сохраняются симптоматические желудочковые аритмии, показано лечение амиодароном.

Класс I, уровень доказательств C

- Если после имплантации ИКД наблюдаются рецидивирующие симптоматические пароксизмы желудочковой аритмии, которые не удается устранить путем перепрограммирования или фармакотерапии, показана катетерная абляция [173].

Класс I, уровень доказательств C

- Амиодарон может быть альтернативой ИКД при лечении симптоматической желудочковой тахикардии у больных СН, получающих оптимальное лечение.

Класс IIb, уровень доказательств C

- Амиодарон может быть использован у больных СН с имплантированным ИКД при наличии рецидивирующих пароксизмов симптоматической желудочковой тахикардии с частыми шоками.

Класс IIb, уровень доказательств C

- Больным СН и серьезными желудочковыми аритмиями, рефрактерными к лечению, могут быть проведены электрофизиологическое обследование и катетерная абляция.

Класс IIb, уровень доказательств C

Брадикардия

Показания к кардиостимуляции у больных СН сходны с таковыми у других пациентов. Эти рекомендации

обсуждаются в руководстве ESC [138] и выше. Особого внимания заслуживают следующие обстоятельства:

- Физиологическая электрокардиостимуляция с помощью DDD-системы, обеспечивающей адекватный хронотропный ответ и поддерживающей координацию сокращений предсердий и желудочков, предпочтительна VVI-стимулятора у больных СН.
- Перед имплантацией водителя ритма у больных с нарушением атрио-вентрикулярной проводимости необходимо оценить показания к имплантации ИКД или РС с функциями водителя ритма или дефибриллятора.
- Стимуляция правого желудочка может вызвать диссинхронию и ухудшить симптомы [174].
- Проведение стимуляции, чтобы обеспечить возможность назначения или титрования доз бета-блокаторов, при отсутствии стандартных показаний не рекомендуется.

Сопутствующие заболевания и особые группы

Артериальная гипертензия, ИБС и дисфункция клапанов — частые причины СН, которые могут сочетаться с другими причинами. Необходимо обсудить некоторые аспекты этих состояний, которые могут оказать влияние на диагностику, лечение и прогноз у больных СН.

Артериальная гипертензия (табл. 25)

Лечение артериальной гипертензии значительно снижает риск развития СН. Оптимальные значения АД не установлены, однако в соответствии с последними рекомендациями ESH/ESC [175]: (1) целевое АД у всех больных артериальной гипертензией составляет, по крайней мере, 140/90 мм рт.ст. или ниже (при хорошей переносимости); (2) целевое АД составляет <130/80 мм рт.ст. у больных диабетом и других пациентов группы высокого риска, в частности с признаками поражения органов-мишеней (инсульт, ИМ, дисфункция почек, протеинурия).

Таблица 25. Лечение артериальной гипертензии у больных СН

У больных артериальной гипертензией с признаками дисфункции левого желудочка:

- Следует тщательно контролировать систолическое и диастолическое АД и добиваться их снижения до $\leq 140/90$ мм рт.ст. или $\leq 130/80$ мм рт.ст. у больных сахарным диабетом и пациентов высокого риска
- Предпочтительно применение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (ингибиторы АПФ или БРА)

У больных артериальной гипертензией и СН с нормальной ФВ

- Рекомендуется агрессивное лечение (часто несколько препаратов, имеющих дополняющие друг друга механизмы действия)
- Препаратами первой линии считают ингибиторы АПФ и/или БРА

Класс I, уровень доказательств A

Сахарный диабет

Основные положения

- Сахарный диабет — основной фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и СН [176,177].
- Ингибиторы АПФ и БРА могут быть использованы у больных СД для профилактики поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений, а также снижения риска СН.

Класс IIa, уровень доказательств A для ингибиторов АПФ и БРА

- Сахарный диабет часто сочетается с СН (у 20-30% больных) [178]. Сахарный диабет может ухудшить естественное течение СН, особенно у больных ишемической кардиомиопатией. СН и ишемическая болезнь сердца могут ускорить прогрессирование дисфункции миокарда, СН и ухудшить прогноз [179,180].
- Хотя у больных СД установлена связь между повышенными уровнями глюкозы и более высоким риском СН, прямое благоприятное влияние контроля гликемии на риск СН убедительно не доказано [181].

Лечение сахарного диабета у больных СН

Рекомендации ESC/EASD по лечению сахарного диабета распространяются на большинство больных СН [181]. У больных СН особого внимания заслуживают следующие аспекты:

- Все больные должны получить рекомендации по модификации образа жизни.

Класс I, уровень доказательств A

- Необходимо добиваться жесткого контроля гликемии.

Класс IIa, уровень доказательств A

- Пероральную противодиабетическую терапию подбирают индивидуально.

Класс I, уровень доказательств B

- У больных с избыточной массой тела и сахарным диабетом 2-го типа без существенной дисфункции почек (СКФ > 30 мл/мин) препаратом первой линии считают метформин.

Класс IIa, уровень доказательств B

- Тиазолидиндионы могут вызвать появление периферических отеков и симптомов СН. Риск развития отеков при лечении тиазолидиндионами зависит от дозы и выше у больных, получающих инсулин. Эти препараты противопоказаны больным СН III-IV функционального класса, однако их можно применять у больных СН I-II функционального класса. Необходимо тщательно контролировать признаки задержки жидкости.

Класс IIb, уровень доказательств B

- Если не удастся добиться снижения гликемии до целевых значений, возможно назначение инсулина.

Класс IIb, уровень доказательств C

- Препараты, обладающие доказанной эффективностью, такие как ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, БРА и диуретики, дают, по крайней мере, такой же эффект, как у пациентов с СН без сахарного диабета.

Класс I, уровень доказательств A

- Ранняя реваскуляризация может иметь особое значение у больных ишемической кардиомиопатией и сахарным диабетом.

Класс IIa, уровень доказательств C

Дисфункция почек

Основные положения

- Дисфункция почек часто наблюдается у больных СН. Увеличению ее частоты способствуют тяжесть СН, возраст, артериальная гипертензия и сахарный диабет.
- При СН почечная дисфункция тесно связана с повышенной заболеваемостью и смертностью [182].
- Во всех случаях необходимо исключать обратимые причины почечной дисфункции, такие как гипотонию, дегидратацию, ухудшение функции почек под влиянием ингибиторов АПФ, БРА или других препаратов (например, НПВП) и стеноз почечной артерии [7].

Лечение сердечной недостаточности у больных с дисфункцией почек

Подходы к лечению СН у больных с дисфункцией почек в рандомизированных контролируемых исследованиях не изучались. Заслуживают внимания следующие аспекты:

- Лечение ингибитором АПФ или БРА обычно сопровождается небольшим ухудшением функции почек, в том числе увеличением уровней азота мочевины крови и креатинина и снижением расчетной СКФ. Эти изменения часто преходящи и обратимы. Риск их появления выше у больных с почечной недостаточностью или стенозом почечной артерии. Если дисфункция почек продолжает нарастать, необходимо исключить другие причины, такие как избыточный диурез, стойкая гипотония, применение других нефротоксических препаратов, поражение почечной артерии.
- Абсолютный уровень креатинина, при котором нельзя назначать ингибиторы АПФ или БРА, не определен. Однако если уровень креатинина в сыворотке превышает 250 мкмоль/л (2,5 мг%), рекомендуется наблюдение специалиста. У больных с уровнем креатинина более 500 мкмоль/л (5 мг%) для контроля задержки жидкости и лечения уремии могут потребоваться

гемофильтрация или диализ.

- Антагонисты альдостерона следует применять осторожно у больных с дисфункцией почек, так как они могут вызвать выраженную гиперкалиемию.
- У больных СН с дисфункцией почек часто развивается выраженная задержка соли и жидкости, поэтому им требуется более интенсивная диуретическая терапия. У больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин тиазидные диуретики неэффективны, поэтому следует назначать петлевые диуретики.
- Почечная дисфункция сопровождается нарушением клиренса многих лекарств (например, дигоксина). Чтобы избежать токсичности, необходимо снижать поддерживающие дозы таких препаратов и контролировать их уровни в плазме.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

Основные положения

- ХОБЛ часто наблюдается у больных СН (у 20-30%) [183-185]. У пациентов нередко выявляют рестриктивные и обструктивные нарушения функции легких.
- У больных ХОБЛ значительно повышен риск СН, а ХОБЛ — надежный и независимый фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [186]. При наличии ХОБЛ прогноз больных СН ухудшается [187].
- Диагностика СН у больных ХОБЛ представляет трудности. Симптомы этих состояний сходны, а чувствительность рентгенографии, ЭКГ, эхокардиографии и спирометра относительно низкая [184].
- Может оказаться полезным определение уровней натрийуретических пептидов (BNP или NT-proBNP), однако результаты часто оказываются неоднозначными. Наиболее прогностически информативным является отрицательное значение [184].
- Точная оценка роли заболеваний сердца и легких в нарушении трудоспособности пациента затруднительна, хотя она может быть ключом к оптимальному лечению [184]. Необходимо выявлять и лечить застой крови в легких.
- Больным с сопутствующим заболеванием легких рекомендуются препараты, влияние которых на заболеваемость и смертность доказано, такие как ингибиторы АПФ, бета-блокаторы и БРА [184].
- Большинство больных СН и ХОБЛ переносят лечение бета-блокаторами. Терапию рекомендуется начинать с низкой дозы, которую постепенно увеличивают. Небольшое нарушение функции легких и нарастание симптомов не должно быть основанием для немедленного прекращения лечения. Если симптомы нарастают, может потребоваться снижение дозы или отмена приема. Предпочтительно применение селективных бета-блокаторов [188-190].

- Бронхиальная астма в анамнезе — противопоказание к применению любого бета-блокатора. Пациенты с ХОБЛ должны пользоваться ингаляционными агонистами бета-рецепторов по потребности [191].

- Сочетание ХОБЛ и СН может привести к резкому ухудшению переносимости физической нагрузки [192]. Для улучшения силы скелетных мышц и уменьшения утомляемости могут быть использованы контролируемые программы реабилитации.

Анемия

- По данным исследований, частота анемии у больных СН варьируется от 4 до 70%, что отражает отсутствие общепринятого определения анемии у таких пациентов. Увеличению частоты анемии способствуют тяжесть СН, пожилой возраст, женский пол, поражение почек и другие сопутствующие заболевания [193,194].

- Анемия у больных СН часто сопровождается значительным снижением самочувствия, качества жизни и выраженной утомляемостью [193,194]. Кроме того, она является независимым фактором риска госпитализации и смерти. Основные причины анемии включают гемодилюцию, дисфункцию почек, нарушение питания, хроническое воспаление, нарушение функции костного мозга, дефицит железа и лекарственную терапию [192-196].

- Анемия может способствовать прогрессированию СН за счет ухудшения функции миокарда, активации нейрогуморальных систем, ухудшения функции почек и нарастания циркуляторной недостаточности [193,194].

- Коррекция анемии не является общепринятым методом лечения при СН. Гемотрансфузии для лечения анемии при СН не рекомендуются. Эффективность других методов, таких как лечение стимуляторами эритропоэза в сочетании с препаратами железа, недостаточно изучена [197-200].

Кахексия

- Снижение массы тела — серьезное осложнение СН, которое наблюдается у 10-15% больных. Кахексия характеризуется потерей массы всех тканей, включая скелетные мышцы, жировую ткань (источник энергии) и костную ткань (остеопороз) [201]. Кахексией можно считать спонтанное снижение массы тела, по крайней мере, на 6% от исходной в течение 6-12 месяцев (не связанное с потерей жидкости) [80].

- Патогенез кахексии при СН недостаточно изучен. Определенное значение могут иметь плохое питание, мальабсорбция, нарушение баланса калорий и белков, гормонорезистентность, провоспалительные изменения, изменения активности нейрогуморальных систем [201].

- Кахексия обычно сочетается с выраженными одышкой и слабостью и низким качеством жизни.

Она указывает на крайне неблагоприятный прогноз. Смертность больных СН и кахексией выше смертности больных злокачественными заболеваниями [202].

- Необходимость профилактики и лечения кахексии, осложняющей СН, не установлена. Возможные подходы включают в себя гиперкалорийное питание, стимуляторы аппетита, физические тренировки и анаболические агенты (инсулин, анаболические стероиды) [202].

Подагра

- Больные СН предрасположены к развитию гиперурикемии в результате лечения петлевыми диуретиками и дисфункции почек. Гиперурикемия — неблагоприятный прогностический фактор при СН. При острой подагре возможно кратковременное лечение колхицином для подавления боли и воспаления. Применения НПВП следует избегать. Для профилактики рецидивов рекомендуется профилактическая терапия ингибитором ксантиноксидазы (аллопуринолом).

Взрослые с врожденными пороками сердца

- У детей СН чаще всего развивается на фоне состояний, сопровождающихся высоким выбросом, таких как внутрисердечное шунтирование крови. У взрослых эти состояния встречаются реже. Сложные пороки, сопровождающиеся цианозом на фоне нарушенной перфузии легких, затрудняют диагностику СН. У таких пациентов следует регулярно измерять уровни натрийуретических пептидов. Особую проблему представляют пациенты с пороком Эйзенменгера, у которых развиваются правожелудочковая недостаточность и снижение преднагрузки левого желудочка при нагрузке. У многих пациентов эффективно снижение посленагрузки даже до появления симптомов СН [203,204].

Пожилые люди

- В большинство исследований включали пациентов среднего возраста (в среднем около 61 года); 70% пациентов были мужчинами. В общей популяции половина больных СН — это лица старше 75 лет; мужчины преобладают только среди пациентов более молодого возраста. СН с сохранной ФВ левого желудочка чаще встречается у пожилых людей и женщин.

- СН в пожилом возрасте часто остается недиагностированной, так как основные признаки плохой переносимости физической нагрузки связывают со старением, сопутствующими заболеваниями и плохим состоянием здоровья. Основными сопутствующими заболеваниями, которые могут оказать влияние на ведение пациентов, являются почечная недостаточность, сахарный диабет, инсульт, когнитивные нарушения и ХОБЛ.

- Одновременное назначение многих фармаколо-

гических средств повышает риск нежелательных взаимодействий и побочных эффектов, что может снизить приверженность лечению. Необходимо учитывать возможность изменения фармакокинетических и фармакодинамических свойств лекарственных препаратов. Нарушение функции почек — естественный спутник старения. В связи с этим может потребоваться снижение доз ингибиторов АПФ, БРА, спиронолактона и дигоксина.

- У пожилых людей с СН, страдающих когнитивными расстройствами, может оказаться полезным мультидисциплинарный подход, улучшающий приверженность лечению и снижающий риск госпитализации.

- В пожилом возрасте следует тщательно взвешивать показания и противопоказания к диагностическим процедурам и вмешательствам.

Острая сердечная недостаточность

Определение

Острая сердечная недостаточность (ОСН) — неотложное состояние, которое характеризуется быстрым появлением или нарастанием симптомов СН. ОСН может быть как впервые развившейся, так и проявлением декомпенсации хронической СН. У больных может развиваться острый отек легких.

Нарушение функции сердца может быть следствием ишемии, нарушений ритма, дисфункции клапанов, поражения перикарда, повышения давления наполнения или системного сопротивления. Эти состояния часто взаимодействуют друг с другом. В табл. 26 перечислены основные причины и факторы, способствующие развитию ОСН. Их выявление и лечение имеет большое значение.

ОСН обычно сопровождается застоем крови в легких, хотя у некоторых пациентов в клинической картине преобладают признаки сниженного сердечного выброса и гипоперфузии тканей. Развитию ОСН способствуют многочисленные сердечно-сосудистые и другие со-

стояния [4]. Основные варианты включают (1) повышение посленагрузки на фоне системной или легочной гипертензии; (2) повышение преднагрузки в результате перегрузки объемом или задержки жидкости; (3) циркуляторная недостаточность, например, при высоком сердечном выбросе (инфекция, анемия или тиреотоксикоз). К другим причинам относят низкую приверженность лечению СН, прием НПВП или ингибиторов циклооксигеназы, тиазолидиндионов. Тяжелая ОСН может привести к полиорганной недостаточности (см. табл. 26).

Симптомы СН могут ухудшиться под влиянием других заболеваний, таких как ХОБЛ или терминальное поражение органов-мишеней, а особенно дисфункция почек.

Необходима адекватная стартовая и длительная терапия. По возможности следует устранять причину ОСН, например, провести протезирование клапана или реваскуляризацию, которые могут предупредить развитие новых эпизодов острой декомпенсации или улучшить отдаленный прогноз.

Клиническая классификация

ОСН — неоднородное состояние, поэтому любая классификация имеет определенные ограничения. Можно выделить 6 вариантов ОСН. Клинические проявления могут включать или не включать отек легких. Рис. 3 иллюстрирует возможный перекрест этих состояний [205].

- Нарастание или декомпенсация хронической СН (периферические отеки/застой): в анамнезе обычно имеется картина нарастающей хронической СН и признаки застоя в большом и малом круге кровообращения. Низкое АД обычно ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

- Отек легких: выраженная одышка, тахипноэ и ортопноэ, по всем полям легких выслушиваются влажные

Таблица 26. Причины и факторы, способствующие развитию ОСН

Ишемическая болезнь сердца • Острый коронарный синдром • Механические осложнения острого ИМ • Инфаркт правого желудочка Нарушение функции клапанов • Стеноз • Недостаточность • Эндокардит • Расслоение стенки аорты Миопатии • Послеродовая кардиомиопатия • Острый миокардит Гипертония/аритмии • Гипертония • Острая аритмия	Циркуляторная недостаточность • Септицемия • Тиреотоксикоз • Анемия • Шунты • Тампонада • Тромбоз эмболия легочной артерии Декомпенсация хронической СН • Низкая приверженность • Перегрузка жидкостью • Инфекции, особенно пневмония • Нарушение мозгового кровообращения • Хирургическое вмешательство • Дисфункция почек • Астма, ХОБЛ • Лекарства • Употребление алкоголя
--	--

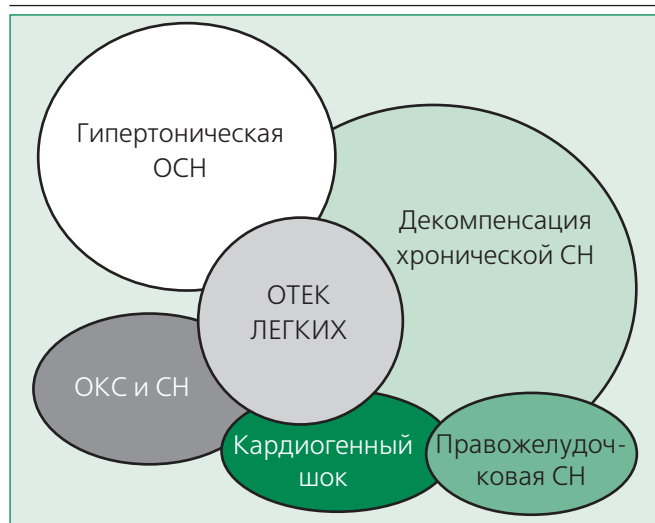


Рисунок 3. Клиническая классификация ОСН [205]

хрипы. Насыщение артериальной крови кислородом обычно менее 90%.

- Гипертоническая СН: симптомы СН сочетаются с высоким АД и обычно сохранной систолической функцией левого желудочка. Имеются признаки повышения активности симпатической системы с тахикардией и вазоконстрикцией. Объем циркулирующей крови не увеличен или увеличен незначительно. Часто определяются признаки застоя в малом круге кровообращения без признаков застоя в большом круге. Пациенты быстро реагируют на лечение, а госпитальная летальность — низкая.

- Кардиогенный шок сопровождается признаками гипоперфузии тканей после адекватной коррекции преднагрузки и аритмий. Гемодинамические критерии диагностики отсутствуют. В типичных случаях кардиогенный шок характеризуется низким систолическим АД (<90 мм рт.ст. или снижение среднего АД более чем на 30 мм рт.ст.) и олигурией или анурией (<0,5 мл/кг/ч). Часто встречаются нарушения ритма. Быстро развиваются признаки гипоперфузии органов и отек легких.

- Изолированная правожелудочковая недостаточность характеризуется низким выбросом при отсутствии застоя в легких и наличии повышенного югулярного венозного давления. Возможна гепатомегалия, регистрируется низкое давление наполнения левого желудочка.

- ОКС и СН: у многих больных ОСН наблюдаются клиническая картина и лабораторные признаки острого коронарного синдрома (ОКС) [206]. Примерно у 15% больных ОКС имеются симптомы СН. Частой причиной ОСН являются аритмии (брадикардия, ФП, желудочковая тахикардия).

В отделениях интенсивной терапии применяют различные классификации ОСН. Классификация Killip [57] основывается на клинических симптомах, возникающих после острого ИМ. Классификация Forrester [58]



Рисунок 4. Оценка острой декомпенсированной хронической СН

также основывается на клинических проявлениях и гемодинамических нарушениях после острого ИМ. На рис. 4 изображена клиническая классификация на основе классификации Forrester.

Прогноз

Опубликованы результаты нескольких регистров и исследований у больных ОСН, таких как EuroHeart Failure Survey II [206], ADHERE в США [207,208] и эпидемиологические исследования в Италии [209], Франции [210] и Финляндии [211]. Многие больные, включенные в эти регистры, были людьми пожилого возраста, страдавшими серьезными сопутствующими заболеваниями и имевшими неблагоприятный ближайший и отдаленный прогноз. ОКС — самая частая причина вновь развившейся ОСН. Госпитальная летальность особенно высокая у больных с признаками кардиогенного шока (40-60%). Напротив, у больных острой гипертонической СН госпитальная летальность низкая, а после выписки симптомы часто отсутствуют.

Медиана длительности пребывания больных ОСН в стационаре в исследовании EuroHeart Survey II составила 9 дней. Регистры свидетельствуют о том, что почти половина больных, госпитализированных с ОСН, в течение 12 месяцев поступают в стационар повторно, по крайней мере, однократно. Суммарная частота смерти или повторной госпитализации в течение 60 дней колеблется от 30 до 50%. Неблагоприятные прогностические факторы сходны с таковыми при хронической СН (см. табл. 17) [212].

Диагноз острой сердечной недостаточности

Диагноз ОСН основывают на клинических симптомах (см. Определение и диагноз) и подтверждают данными анамнеза, ЭКГ, рентгенографии грудной клетки, эхокардиографии и лабораторных исследований (газы крови и специфические биомаркеры). Алгоритм ди-



Рисунок 5. Обследование больных ООН

агностики сходен при развитии ООН de novo и при декомпенсации хронической СН (см. Методы диагностики и рис. 5).

Первоначальное обследование

Большое значение имеет клиническая картина, в том числе анамнез и результаты физического обследования, а также оценка перфузии периферических тканей, температуры кожи и венозного давления наполнения. При аускультации сердца могут быть выявлены систолический и диастолический шумы, а также III и IV тоны. В острую фазу очень часто встречается митральная недостаточность. Необходимо исключить выраженные аортальный стеноз или недостаточность. Признаками застоя крови в легких являются влажные хрипы в нижних отделах легких и проявления бронхиальной обструкции, указывающие на увеличение давления наполнения левого желудочка. Давление наполнения правых отделов сердца оценивают по югулярному венозному давлению. При декомпенсированной хронической СН часто развивается плевральный выпот.

Больным ООН рекомендуют проведение следующих исследований. Эти рекомендации отражают мнение экспертов (класс I, уровень доказательств C, если не указано иное).

Электрокардиография

ЭКГ позволяет получить важную информацию о частоте сердечных сокращений, ритме, проводимости и этиологии. На ЭКГ могут быть выявлены ишемические изменения сегмента ST, характерные для инфаркта миокарда. Зубцы Q указывают на перенесенный инфаркт. Могут наблюдаться признаки гипертрофии миокарда, блокада ножки пучка Гиса, электрическая диссинхрония, удлинение интервала QT, аритмии или признаки перимиеокардита.

Рентгенография грудной клетки

Всем больным ООН сразу после поступления следует провести рентгенографию грудной клетки для оценки застоя крови в легких и состояния сердца (кардиомегалия, выпот или инфильтраты).

Анализ газов артериальной крови

Определение газов крови позволяет оценить оксигенацию (pO_2), функцию легких (pCO_2) и кислотно-щелочное равновесие (pH). Их следует определять у всех больных с тяжелым респираторным дистрессом. Ацидоз, связанный с низкой перфузией тканей или накоплением CO_2 , ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Пульс-оксиметрия часто заменяет анализ газов артериальной крови, однако она не позволяет судить о pCO_2 или кислотно-щелочном равновесии и является ненадежным методом при низком сердечном выбросе или вазоконстрикции.

Лабораторные тесты

Необходимо выполнить общий анализ крови, определить уровни натрия, калия, мочевины, креатинина, глюкозы, альбумина, печеночных ферментов и МНО. Низкий уровень натрия и высокие уровни мочевины и креатинина в сыворотке — неблагоприятные прогностические факторы у больных ООН. Даже при отсутствии ОКС может наблюдаться небольшое повышение уровней сердечных тропонинов. Повышенный уровень сердечного тропонина, соответствующий диагнозу ОКС, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [213].

Натрийуретические пептиды

Уровни натрийуретических пептидов (BNP и NT-proBNP) в острую фазу имеют приемлемое отрицательное предсказательное значение в диагностике СН, хотя их роль при этом состоянии изучена хуже, чем при хронической СН. Общего мнения по поводу нормальных уровней натрийуретических пептидов у больных ООН нет. При отеке легких или острой митральной недостаточности они могут быть нормальными при поступлении. Повышение уровней натрийуретических пептидов при поступлении и перед выпиской имеет важное прогностическое значение [59, 214].

Эхокардиография

Эхокардиография с доплеровским методом позволяет оценить функциональные и структурные изменения, лежащие в основе или ассоциирующиеся с ОСН. Всем больным ОСН следует как можно быстрее провести эхокардиографию. Полученные результаты часто позволяют выбрать стратегию лечения. Эхокардиографию/доплерографию следует использовать для оценки и мониторинга глобальной и региональной систолической функции левого и правого желудочка, диастолической функции, состояния и функции клапанов, патологии перикарда, выявления механических осложнений острого ИМ и признаков диссинхронии. Неинвазивный полуквантитативный анализ давления наполнения правого и левого желудочков, ударного объема и давления в легочных артериях может оказать влияние на стратегию лечения. Повторная эхокардиография во время госпитализации часто позволяет отказаться от инвазивного мониторинга.

Мониторирование больных ОСН

Мониторирование следует начинать как можно раньше после поступления в отделение интенсивной терапии. Одновременно проводят диагностические исследования для уточнения первичной этиологии, а также оценки ответа на лечение.

Неинвазивное мониторирование

У всех больных следует контролировать температуру тела, частоту дыхания и сердечных сокращений, АД, оксигенацию крови, диурез и ЭКГ. При оксигенотерапии необходимо постоянно проводить пульс-оксиметрию.

Инвазивное мониторирование

Артерии

Показаниями к установке артериального катетера являются необходимость постоянного контроля АД в связи с нестабильностью гемодинамики или частыми анализами крови.

Класс IIa, уровень доказательств C

Центральные вены

С помощью центрального венозного катетера вводят растворы и лекарственные средства и мониторируют центральное венозное давление и насыщение венозной крови кислородом, которое позволяет оценить потребление/доставку кислорода.

Класс IIa, уровень доказательств C

Легочная артерия

Введение катетера в легочную артерию для диагностики ОСН обычно не требуется. Катетеризация легочной артерии позволяет дифференцировать заболевания сердца и легких у больных с сопутствующими

заболеваниями, особенно если трудно провести эхокардиографию/доплерографию. Введение катетера в легочную артерию может быть показано у гемодинамически нестабильных больных, которые не реагируют на традиционное лечение.

Частота осложнений при введении катетера в легочную артерию увеличивается при длительной катетеризации. Необходимо иметь четкие показания к катетеризации легочной артерии. Давление заклинивания легочных капилляров не является точным отражением конечного диастолического давления в левом желудочке у больных митральным стенозом, аортальной регургитацией, поражением вен легких, высоким давлением в дыхательных путях и низкой податливостью левого желудочка. При трикуспидальной регургитации, которая часто наблюдается у больных ОСН, измерение сердечного выброса с помощью термодилуции не дает надежных результатов.

Класс IIb, уровень доказательств B

Коронарная ангиография

Коронарная ангиография показана больным с ОСН и признаками ишемии, такими как нестабильная стенокардия или ОКС. При приемлемом риске следует оценить целесообразность реваскуляризации, если она технически возможна. Успешная реперфузия улучшала прогноз [215].

Класс I, уровень доказательств B

Большинство больных с ОСН страдают коронарной болезнью сердца, диагностика которой имеет большое значение для выбора методов лечения (блокаторы IIb/IIIa рецепторов, пероральные антитромбоцитарные средства, статины, реваскуляризация).

Организация лечения ОСН

Непосредственные цели лечения — уменьшение симптомов и стабилизация гемодинамики (табл. 27, рис. 6). При лечении госпитализированных больных ОСН необходимо иметь четкий план и реалистичные цели. Многие больные нуждаются в длительной терапии, так как острые эпизоды приводят к развитию хронической СН. После купирования ОСН необходимо продолжать лечение хронической СН в соответствии с рекомендациями, изложенными выше.

Класс I, уровень доказательств B

Лечение

Для лечения ОСН применяют многочисленные препараты, хотя опыт их изучения в клинических исследованиях ограничен, поэтому лечение в основном проводят эмпирически. Данные об отдаленных результатах лечения отсутствуют. Большинство препаратов улучшают гемодинамику, однако их влияние на смертность не

установлено. Возможными ограничениями клинических исследований являются неоднородность выборок и задержка начала лечения при госпитализации.

Ниже обсуждаются методы лечения, которые считаются адекватными при ОСН. Эти рекомендации в основном отражают мнение экспертов, а не результаты рандомизированных клинических исследований (уровень доказательств С, если не указано иное).

Кислород

Больным с гипоксией следует как можно быстрее начать введение кислорода, чтобы увеличить насыщение артериальной крови до $\geq 95\%$ ($>90\%$ у больных ХОБЛ). Необходимо соблюдать осторожность у больных с серьезными обструктивными заболеваниями легких, чтобы избежать гиперкапнии.

Класс I, уровень доказательств С

Неинвазивная вентиляция

Показания

Неинвазивную вентиляцию легких проводят с помощью маски, а не эндотрахеальной трубки. Неинвазивная вентиляция с положительным давлением в конце выдоха (РЕЕР) показана всем больным с острым кардиогенным отеком легких и гипертонической ОСН, так как этот метод улучшает клинические показатели, включая респираторный дистресс, а также функцию левого желудочка за счет снижения постнагрузки. Неинвазивную вентиляцию следует проводить осторожно у больных кардиогенным шоком и недостаточностью правого желудочка.

Класс IIa, уровень доказательств B

Основные положения

- Результаты трех последних мета-анализов показали,

Таблица 27. Цели лечения ОСН

• Непосредственные Купирование симптомов Восстановление оксигенации Улучшение перфузии органов и гемодинамики Ограничение поражения сердца/почек Уменьшение длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии • Среднесрочные (в стационаре) Стабилизация состояния и оптимизация стратегии лечения Назначение лекарственных средств, улучшающих прогноз При необходимости инструментальные вмешательства Уменьшение длительности пребывания в стационаре • Долгосрочные (перед выпиской) План наблюдения Обучение и модификация образа жизни Адекватная вторичная профилактика Профилактика ранних повторных госпитализаций Улучшение качества жизни и выживаемости

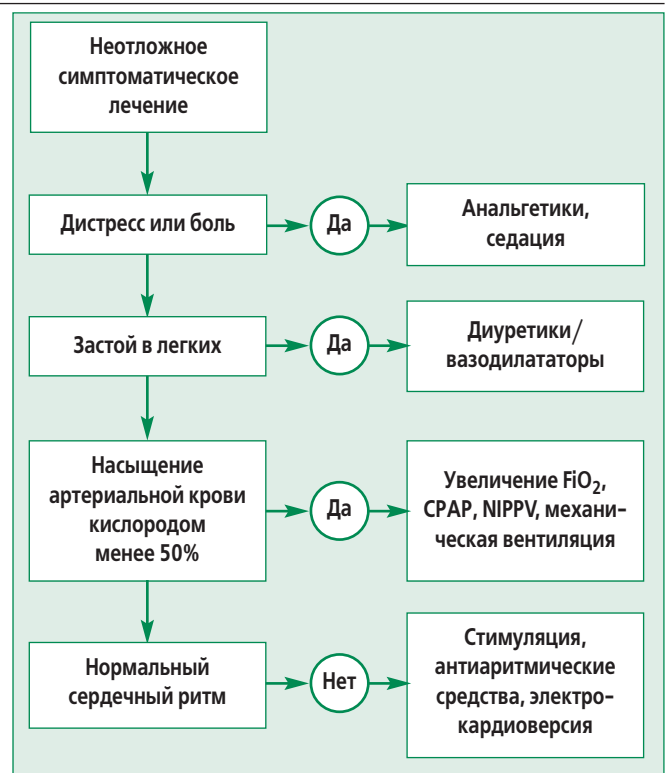


Рисунок 6. Алгоритм начального лечения ОСН

что неинвазивная вентиляция легких у больных острым кардиогенным отеком легких снижает необходимость в интубации и летальность. Однако в крупном рандомизированном исследовании ЗСРО неинвазивная вентиляция легких улучшала клиническое состояние, но не влияла на смертность [216-219].

- Интубация и механическая вентиляция обоснованы только в том случае, если не удастся обеспечить доставку кислорода с помощью маски или неинвазивной вентиляции, а также у больных с нарастающей дыхательной недостаточностью.

Противопоказания

- Отсутствие сознания, тяжелые когнитивные расстройства, тревога.
- Необходимость в интубации в связи с прогрессирующей гипоксией, угрожающей жизни.
- Осторожно у больных с тяжелыми обструктивными заболеваниями дыхательных путей.

Как проводится неинвазивная вентиляция

Начало вентиляции

- Вентиляцию начинают при РЕЕР 5-7,5 см вод. ст. Затем давление увеличивают с учетом клинического эффекта до 10 см вод. ст. FiO_2 должно составлять $\geq 0,40$.

Длительность

- Обычно проводят по 30 мин/ч до уменьшения одышки и увеличения насыщения крови кислородом без CPAP.

Возможные нежелательные эффекты

- Нарастание тяжелой правожелудочковой недостаточности.
- Сухость слизистых оболочек при длительном лечении.
- Гиперкапния.
- Тревога или клаустрофобия.
- Пневмоторакс.
- Аспирация.

Морфин и его аналоги при ОСН

Применение морфина возможно на начальном этапе лечения у больных тяжелой ОСН, особенно при наличии беспокойства, одышки, тревоги или боли в груди [220-222]. Морфин уменьшает одышку и другие симптомы и может облегчить проведение неинвазивной вентиляции. Данные в пользу применения морфина при ОСН ограничены.

- Сразу после установки внутривенного катетера можно ввести болюс 2,5-5 мг. При необходимости введение препарата повторяют.
- Необходимо контролировать дыхание.
- Часто наблюдается тошнота, поэтому может потребоваться назначение противорвотных средств.
- Следует соблюдать осторожность у больных с артериальной гипотонией, брадикардией, выраженной атрио-вентрикулярной блокадой или гиперкапнией.

Петлевые диуретики

Показания

- Внутривенное введение диуретиков рекомендуется при наличии признаков застоя и перегрузки объемом (табл. 28).

Класс I, уровень доказательств B

Основные положения

- Симптоматический эффект и широкое применение диуретиков при ОСН послужили основанием для отказа от их изучения в крупных рандомизированных клинических исследованиях [223-226].
- У больных с артериальной гипотонией (систолическое АД < 90 мм рт.ст.), выраженной гипонатриемией или ацидозом вероятность реакции на диуретическую терапию низкая.
- В высоких дозах диуретики могут вызвать гиповолемию и гипонатриемию и повышают вероятность развития гипотонии при лечении ингибиторами АПФ или БРА.
- Альтернативные методы лечения, такие как внутривенное введение вазодилататоров, могут снизить необходимость в применении высоких доз диуретиков.

Как применять петлевые диуретики при ОСН

- При поступлении рекомендуется внутривенно

ввести фуросемид в виде болюса 20-40 мг (0,5-1 мг буметанида, 10-20 мг торасемида). На начальном этапе необходимо регулярно оценивать диурез. Желательно введение катетера в мочевой пузырь для контроля диуреза и быстрой оценки реакции на лечение.

- У больных с признаками перегрузки объемом доза фуросемида (внутривенно) может быть увеличена с учетом функции почек и опыта перорального применения диуретиков. После введения стартовой дозы возможна непрерывная инфузия. Общая доза фуросемида должна составлять менее 100 мг в первые 6 ч и 240 мг в первые 24 ч.

Комбинация с другими диуретиками

В случае резистентности к диуретикам возможно применение петлевых диуретиков в комбинации с тиазидами. При перегрузке объемом к петлевым диуретикам можно добавить гидрохлортиазид 25 мг внутрь или антагонисты альдостерона (спиронолактон, эплеренон 25-50 мг внутрь). Комбинированная терапия низкими дозами часто более эффективна и реже вызывает нежелательные реакции, чем применение одного препарата в высокой дозе.

Возможные нежелательные эффекты петлевых диуретиков

- Гипокалиемия, гипонатриемия, гиперурикемия.
- Гиповолемия и дегидратация, необходимо часто контролировать диурез.
- Активация нейрогуморальных систем.
- Возможно нарастание гипотонии после назначения ингибиторов АПФ или БРА.

Антагонисты вазопрессина

Установлено существование нескольких типов рецепторов вазопрессина. V1a рецепторы опосредуют вазоконстрикцию, тогда как стимуляция V2 рецепторов в почках усиливает реабсорбцию воды. Наиболее изученными антагонистами вазопрессина являются кониваптан (двойной антагонист V1a/V2 рецепторов) при гипонатриемии и толваптан (пероральный селективный антагонист V2 рецепторов) при ОСН. В исследовании EVEREST толваптан уменьшал симптомы ОСН и усиливал снижение массы тела в острую фазу, но не снижал заболеваемость и смертность в течение 1 года [227].

Вазодилататоры

Вазодилататоры рекомендуют назначать на раннем этапе лечения ОСН при отсутствии симптоматической гипотонии (<90 мм рт.ст.) или выраженного стеноза клапанов. Рекомендуемые дозы приведены в табл. 29.

Класс I, уровень доказательств B

Показания

Таблица 28. Показания и дозы диуретиков при ОСН

Задержка жидкости	Диуретик	Суточная доза, мг	Комментарии
Умеренная	Фуросемид	20-40	Внутрь или в/в с учетом симптомов
	Буметанид	0,5-1	Титровать дозу под контролем ответа
	Торасемид	10-20	Мониторировать калий, натрий, креатинин, АД
Тяжелая	Фуросемид	40-100	Внутривенно
	Инфузия фуросемида	5-10 мг/ч	Лучше, чем введение болюса в очень высокой дозе
	Буметанид	1-4	Внутрь или внутривенно
	Торасемид	20-100	Внутрь
Рефрактерность к петлевым диуретикам	Добавить гидрохлортиазид	50-100	Комбинация лучше, чем введение петлевых диуретиков в очень высокой дозе
	или метолазон	2,5-10	Более эффективен при клиренсе креатинина <30 мл/мин
	или спиронолактон	25-50	Выбор спиронолактона оптимален при отсутствии почечной недостаточности и нормальном или низком уровне калия
Алкалоз	Ацетазоламид	0,5	Внутривенно
Рефрактерность к петлевым диуретикам и тиазидам	Добавить дофамин (почечная вазодилатация) или добутамин	–	Возможны ультрафильтрация или гемодиализ при наличии почечной недостаточности Гипонатриемия

Таблица 29. Показания и дозы внутривенных вазодилататоров при ОСН

Вазодилататор	Показания	Дозы	Основные побочные эффекты	Другие
Нитроглицерин	Застой в легких/отеки, систолическое АД >90 мм рт.ст.	10-20 мкг/мин, увеличить до 200 мкг/мин	Гипотония, головная боль	Толерантность при постоянном введении
Изосорбида динитрат	Застой в легких/отеки, систолическое АД >90 мм рт.ст.	1 мг/ч, увеличить до 10 мг/ч	Гипотония, головная боль	Толерантность при постоянном введении
Нитропруссид	Гипертоническая СН, застой/отеки, систолическое АД >90 мм рт.ст.	0,3 мкг/кг/мин, увеличить до 5 мкг/кг/мин	Гипотония, отравление изоцианатом	Чувствительность к свету
Незиритид	Застой в легких/отеки, систолическое АД >90 мм рт.ст.	Болюс 2 мкг/кг+ инфузия 0,015-0,03 мкг/кг/мин	Гипотония	

Внутривенное введение нитратов и натрия нитропруссиды рекомендуется больным ОСН, у которых систолическое АД превышает 110 мм рт.ст. Их следует применять осторожно, если систолическое АД составляет 90 – 110 мм рт.ст. Эти препараты снижают систолическое АД, давление наполнения левого и правого желудочка и системное сосудистое сопротивление и уменьшают одышку. Коронарный кровоток обычно не ухудшается, если не снижается диастолическое АД [228,229].

Основные положения

- Вазодилататоры уменьшают застой крови в легких и обычно не снижают ударный объем и не увеличивают потребность миокарда в кислороде при ОСН, особенно у больных с ОКС.
- Антагонисты кальция не рекомендуется применять при ОСН.
- Применения любых вазодилататоров следует избегать при снижении систолического АД до менее 90 мм рт.ст., так как они могут вызвать ухудшение перфузии органов.
- Следует избегать артериальной гипотонии, особенно у больных с дисфункцией почек.

- У больных аортальным стенозом после внутривенного введения вазодилататоров возможно развитие выраженной гипотонии.

Как применять вазодилататоры при ОСН

Нитраты (нитроглицерин, изосорбида мононитрат и изосорбида динитрат), натрия нитропруссид и незиритид вводят в виде непрерывной инфузии. При ОСН чаще всего применяют нитроглицерин внутривенно, что оказывает выраженное расширяющее действие на вены. Нитропруссид – мощный вазодилататор, снижающий преднагрузку и посленагрузку. Незиритид – рекомбинантный натрийуретический пептид В типа, оказывающий расширяющее действие на вены и артерии и обладающий умеренной диуретической и натрийуретической активностью.

- Лечение ОСН рекомендуют начать с внутривенного введения нитроглицерина. Затем можно продолжить его непрерывную инфузию, применять спрей нитроглицерина по 400 мкг каждые 5-10 минут, буккальный нитрат (изосорбида динитрат 1 или 3 мг) или нитроглицерин сублингвально по 0,25-0,5 мг.

- Стартовая доза нитроглицерина составляет 10-20 мкг/мин внутривенно, при необходимости ее уве-

личивают ступенями по 5-10 мкг/мин каждые 3-5 минут.

- Рекомендуется медленное титрование доз нитратов и частое мониторирование АД, чтобы избежать резкого снижения систолического АД. Введение катетера в артерию обычно не требуется, однако оно облегчает титрование дозы у больных с пограничным АД.

- Внутривенное введение нитропруссидов следует проводить осторожно. Инфузию начинают со скоростью 0,3 мкг/кг/мин, которую увеличивают до 5 мкг/кг/мин. Рекомендуется введение катетера в артерию.

- Внутривенное введение незириотида можно начать с болюса. Скорость инфузии составляет от 0,015 до 0,03 мкг/кг/мин. Обычно достаточно неинвазивного контроля АД. Комбинация с другими внутривенными вазодилататорами не рекомендуется. Незириотид не зарегистрирован в большинстве стран Европы.

Возможные нежелательные эффекты

При введении нитратов часто наблюдается головная боль. Через 24-48 ч нередко отмечается тахифилаксия, которая вынуждает увеличивать дозу. Нитропруссид следует вводить осторожно больным с ОКС, учитывая риск резкого снижения АД. Гипотония может также развиваться при внутривенном введении нитроглицерина или незириотида.

Инотропные средства (табл. 30)

Применение инотропных средств обоснованно при низком сердечном выбросе, при сохранении признаков гипоперфузии или застоя, несмотря на лечение вазодилататорами и/или диуретиками. На рис. 7 изображен алгоритм лечения с учетом систолического АД, а на рис. 8 — алгоритм лечения с учетом давления наполнения и перфузии.

Класс IIa, уровень доказательств B

Показания для инотропной терапии

Инотропные средства следует использовать только

при низком систолическом АД или низком сердечном индексе у больных с признаками гипоперфузии или застоя [230-237]. Признаки гипоперфузии включают холодные влажные на ощупь кожные покровы. Из-за вазоконстрикции у больных развивается ацидоз, нарушение функции почек, печени, мыслительных процессов. Терапию следует иметь в виду у больных с расширением и гипокинезом желудочков.

При необходимости инотропные средства должны назначаться как можно раньше и отменяться сразу после восстановления адекватной перфузии органов и/или уменьшении застоя. Хотя инотропные средства реально улучшают гемодинамику и клиническое состояние больного с ОСН, они могут стимулировать патофизиологические механизмы повреждения миокарда и привести к повышению ближайшей и отдаленной смертности.

В некоторых случаях при кардиогенном шоке инотропные средства могут поставить больного с риском прогрессивного гемодинамического коллапса перед необходимостью более трудной терапии с помощью механической поддержки циркуляции крови и сократимости желудочков, пересадки сердца. Инфузия большинства инотропов связана с повышением частоты предсердной и желудочковой аритмии. У больных с мерцательной аритмией добутиамин и дофамин могут ускорить предсердно-желудочковую проводимость и привести к тахикардии. Требуется постоянный клинический и ЭКГ-телеметрический контроль.

Добутиамин

Добутиамин — инотропное средство, стимулирующее β_1 -рецепторы и вызывающее дозозависимое положительное инотропное и хронотропное действие. Инфузию начинают со скоростью 2-3 мкг/кг/мин без нагрузочной дозы. Затем скорость инфузии может меняться в зависимости от симптоматики и диуреза. Поскольку эффект добутиамина дозозависим, скорость его введения может быть увеличена до 15 мкг/кг/мин. Сле-

Таблица 30. Дозы инотропных средств при ОСН

Препараты	Болюс	Скорость инфузии
Добутиамин	Нет	2-20 мкг/кг/мин ($\beta+$)
Дофамин	Нет	<3 мкг/кг/мин: влияние на почки ($\delta+$) 3-5 мкг/кг/мин: инотропное действие ($\beta+$) >5 мкг/кг/мин: ($\beta+$), вазопрессорное действие ($\alpha+$)
Милринон	25-75 мкг/кг в течение 10-20 мин	0,375-0,75 мкг/кг/мин
Эноксимон	0,25-0,75 мг/кг	1,25-7,5 мкг/кг/мин
Левосимендан*	12 мкг/кг в течение 10 мин**	0,1 мг/кг/мин; можно снизить дозу до 0,05 или увеличить до 0,2 мкг/кг/мин
Норадреналин	Нет	0,2-10 мкг/кг/мин
Адреналин	Болюс: 1 мг можно ввести в/в во время реанимации. Повторяют каждые 3-5 мин	0,05-0,5 мкг/кг/мин

* препарат обладает вазодилатирующими свойствами

** у больных с гипотонией (<100 мм рт.ст.) введение болюса не рекомендуется



Рисунок 7. Алгоритм лечения ОСН с учетом систолического АД

дует мониторировать АД инвазивно или неинвазивно. У больных, получающих терапию бета-блокаторами, скорость инфузии может достигать 20 мкг/кг/мин для достижения необходимого инотропного эффекта [234]. Выведение лекарства происходит быстро после прекращения введения. Завершение инфузии требует внимательности. Скорость введения снижают постепенно (по 2 мкг/кг/мин) с параллельной оптимизацией пероральной терапии.

Класс IIa, уровень доказательств B Дофамин

Дофамин — инотропный препарат, который прямо и опосредованно стимулирует бета-адренорецепторы и вызывает увеличение сократимости миокарда и сердечного выброса. Инфузия низких доз дофамина (≤ 2 –3 мкг/кг/мин) стимулирует дофаминергические рецепторы, но оказывает небольшое влияние на диурез. Более высокие дозы дофамина могут применяться для поддержания систолического АД, однако лечение увеличивает риск тахикардии, аритмий и стимуляции альфа-адренорецепторов с вазоконстрикцией. Дофамин и добутамин следует применять осторожно у больных с частотой сердечных сокращений более 100 в минуту [232]. Стимуляция альфа-адренорецепторов при введении более высоких доз может вызвать вазоконстрикцию и повышение периферического сосудистого сопротивления. Дофамин в низких дозах часто сочетают с более высокими дозами добутамина.

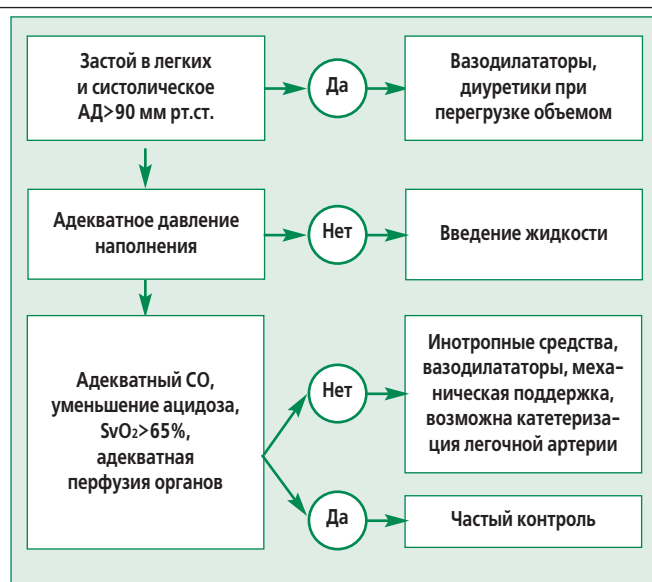


Рисунок 8. Алгоритм лечения ОСН с учетом давления наполнения левого желудочка

Класс IIb, уровень доказательств C Милринон и эноксимон

Милринон и эноксимон — ингибиторы фосфодиэстеразы III, которые используются в клинической практике. Они ингибируют разрушение цАМФ, оказывают инотропное и вазодилатирующее действие и вызывают увеличение сердечного выброса и ударного объема и снижение давления в легочной артерии, давления заклинивания легочных капилляров и сопротивления периферических и легочных сосудов. Препараты действуют дистальнее бета-адренорецепторов, поэтому их эффекты сохраняются при сопутствующей терапии бета-блокаторами [236]. Милринон и эноксимон вводят путем непрерывной инфузии, которой может предшествовать введение болюса при достаточно высоком АД. Необходимо соблюдать осторожность при применении ингибиторов фосфодиэстеразы у больных ИБС, учитывая риск увеличения смертности [231].

Класс IIb, уровень доказательств B Левосимендан

Левосимендан — сенситайзер кальция, который улучшает сократимость сердца за счет связывания с тропонином С в кардиомиоцитах. Он оказывает выраженное вазодилатирующее действие, опосредованное АТФ-чувствительными калиевыми каналами и обладает небольшой ингибирующей активностью в отношении фосфодиэстеразы. Инфузия левосимендана у больных с острой декомпенсацией СН увеличивает сердечный выброс и ударный объем и снижает давление заклинивания в легочной артерии, периферическое сосудистое сопротивление и сопротивление легочных сосудов. Гемодинамический эффект левосимендана сохраняется в течение нескольких дней. Левосимендан

эффективен у больных декомпенсированной хронической СН. Его инотропный эффект не зависит от стимуляции бета-адренорецепторов, поэтому препарат может быть альтернативой при лечении бета-блокаторами. Лечение левосименданом сопровождается небольшим увеличением частоты сердечных сокращений и снижением АД, особенно при введении нагрузочной дозы [235,237].

Левосимендан можно вводить в виде болюса (3-12 мкг/кг) в течение 10 минут, а затем непрерывной инфузии (0,05-0,2 мкг/кг/мин в течение 24 ч). Скорость инфузии можно увеличить при стабильном состоянии больного. У больных с систолическим АД менее 100 мм рт.ст. не следует вводить болюс, чтобы избежать гипотонии.

Класс IIbа, уровень доказательств В Вазопрессорные средства

Вазопрессорные агенты (норадреналин) рекомендуется применять только при кардиогенном шоке, когда введение инотропных средств и жидкости не увеличивает систолическое АД более 90 мм рт.ст., а перфузия внутренних органов остается неадекватной, несмотря на увеличение сердечного выброса. Введение вазопрессорных средств может потребоваться больным сепсисом, осложнившим ОСН. Кардиогенный шок обычно сопровождается высоким периферическим сосудистым сопротивлением, поэтому все вазопрессорные агенты следует применять осторожно и отменять как можно быстрее. При кардиогенном шоке норадреналин можно назначать в комбинации с любыми указанными выше инотропными средствами; его лучше всего вводить через центральный катетер. Следует соблюдать осторожность при сочетанном применении дофамина, который сам по себе оказывает вазопрессорное действие. Адреналин не рекомендуется применять в качестве инотропного или вазопрессорного средства при кардиогенном шоке. Его вводят только при остановке сердца.

Класс IIb, уровень доказательств С Сердечные гликозиды

При ОСН сердечные гликозиды вызывают небольшое увеличение сердечного выброса и снижение давления наполнения. Они могут применяться для замедления сердечного ритма при тахисистолической форме ФП.

Класс IIb, уровень доказательств С Алгоритм лечения ОСН

Всем пациентам целесообразно назначать кислород и неинвазивную вентиляцию легких. Цель лечения на догоспитальном этапе — улучшение оксигенации тканей и оптимизация гемодинамики с целью уменьшения

симптомов и облегчения дальнейших вмешательств (см. рис. 6). Стратегию лечения выбирают с учетом типа ОСН:

- Декомпенсированная хроническая СН: рекомендуется применение вазодилататоров в сочетании с петлевыми диуретиками. Возможно применение более высоких доз диуретиков при дисфункции почек или их длительном применении. Инотропные средства показаны при наличии артериальной гипотонии и признаков гипоперфузии органов.

- Отек легких: обычно необходимо введение морфина, особенно если одышка сопровождается болью и тревогой. Вазодилататоры следует вводить при нормальном или высоком АД, а диуретики — при перегрузке объемом или задержке жидкости. Инотропные средства необходимы при наличии гипотонии и признаков гипоперфузии органов. Для адекватной оксигенации могут потребоваться интубация и механическая вентиляция.

- Гипертоническая СН: рекомендуется применение вазодилататоров под контролем гемодинамики, а при перегрузке объемом и отеке легких — диуретиков в низких дозах.

- Кардиогенный шок: введение жидкости при наличии клинических показаний (250 мл/10 мин), а затем применение инотропных средств, если систолическое АД остается ниже 90 мм рт.ст. Если инотропная терапия не приводит к увеличению систолического АД и перфузии органов, можно осторожно добавить норадреналин. Возможны интрааортальная баллонная контрпульсация и интубация. При наличии потенциально обратимых причин ОСН может проводиться механическая поддержка.

- Правожелудочковая СН: введение жидкости обычно неэффективно. Следует избегать механической вентиляции. Инотропные средства необходимы при наличии признаков гипоперфузии органов. Следует исключить тромбоэмболию легочной артерии и ИМ правого желудочка.

- ОСН и ОКС: при наличии признаков ОСН всем больным ОКС следует провести эхокардиографию для определения систолической и диастолической функции желудочка, функции клапанов и исключения других заболеваний сердца и механических осложнений ИМ.

Класс I, уровень доказательств С

При ОКС, осложнившемся ОСН, ранняя реперфузия может улучшить прогноз. Если нельзя быстро выполнить ЧКВ или АКШ, то больным ИМ с подъемом сегмента ST рекомендуется ранняя тромболитическая терапия. При наличии механических осложнений ИМ необходимо неотложное хирургическое вмешательство. При кардиогенном шоке, вызванном ОКС, необходимо начать интрааортальную баллонную контрпульсацию, провести коронарную ангиографию и как можно быстрее реваскуляризацию (первичное ЧКВ).

Класс I, уровень доказательств C**Лечение больных с острой декомпенсацией хронической СН на фоне терапии бета-блокаторами и ингибиторами АПФ/БРА**

Ингибиторы АПФ не следует применять для ранней стабилизации состояния у больных с ОСН. Однако у таких больных имеется высокий риск развития хронической СН, поэтому ингибиторы АПФ и БРА играют важную роль в лечении больных ОСН и острым ИМ, особенно при наличии СН и/или признаков систолической дисфункции левого желудочка. Эти препараты замедляют ремоделирование и снижают заболеваемость и смертность. Общего мнения по поводу сроков назначения ингибиторов АПФ/БРА больным ОСН нет. В целом, лечение рекомендуется начинать перед выпиской из стационара. Если больные получали ингибиторы АПФ/БРА до декомпенсации СН, то лечение по возможности следует продолжить.

Класс I, уровень доказательств A

У больных с острой декомпенсацией СН может потребоваться временное снижение дозы или отмена бета-блокатора, хотя в целом лечение прекращать не следует, если отсутствуют признаки нестабильности и снижения сердечного выброса. Прекращение лечения или снижение дозы обоснованы при наличии осложнений (брадикардии, выраженная атрио-вентрикулярная блокада, бронхоспазм или кардиогенный шок), тяжелой ОСН или недостаточной реакции на начальную терапию. У больных острым ИМ, СН или дисфункцией левого желудочка лечение бета-блокаторами следует начинать на раннем этапе и предпочтительно перед выпиской. У больных с ОСН лечение бета-блокаторами может быть начато после стабилизации состояния на фоне приема ингибитора АПФ или БРА предпочтительно перед выпиской из стационара.

Класс IIa, уровень доказательств B**Организация лечения**

Во многих странах Европы на лечение СН затрачивается более 2% бюджета здравоохранения. Доля госпитализаций в структуре этих затрат достигает 70% [238]. Пациенты часто получают неоптимальную терапию, даже во время госпитализации. Планирование лечения и наблюдения после выписки нередко неадекватное, поэтому пациенты не получают необходимую поддержку, а лечение оказывается субоптимальным. Нередко отмечают низкую приверженность лечению и несоблюдение диеты [70,71], что может быть причиной более трети госпитализаций. Подходы к улучшению результатов лечения включают в себя структурированное наблюдение, обучение пациентов, оптимизацию медикаментозной терапии, психологическую поддержку и увеличение доступности медицинской помощи.

При ведении больных с СН следует уделять внимание не только эпизодам декомпенсации заболевания, но и обеспечивать адекватную помощь в хроническую фазу. В табл. 31 приведены цели лечения на различных этапах ведения больного.

Программы лечения сердечной недостаточности

- Программа лечения СН рекомендуется недавно госпитализированным больным СН и другим пациентам высокого риска.

Класс I, уровень доказательств A

Мультидисциплинарная структурированная программа позволяет скоординировать помощь, оказываемую больным СН в рамках различных структур системы здравоохранения. В лечении больных СН могут принимать участие медсестры, кардиологи, врачи общей практики, физиотерапевты, диетологи, социальные работники, фармацевты, геронтологи и другие медицинские работники. Содержание и структура программ ведения больных СН значительно отличаются в разных странах; их следует подбирать с учетом особенностей местной системы здравоохранения [239].

Во многих программах основное внимание уделяется госпитализированным больным с СН, которые характеризуются неблагоприятным прогнозом и более высоким риском повторной госпитализации. Вскоре после выписки рекомендуется встретиться с больным, чтобы оценить его клиническое состояние, определить цели дальнейшего ведения и разработать эффективную стратегию лечения. Хотя может показаться очевидным, что интенсивные программы более эффективны, чем менее интенсивные схемы, тем не менее, результаты клинических исследований однозначно не подтверждают снижение частоты госпитализаций в первом случае [240,241]. При этом низкоинтенсивные вмешательства улучшали выживаемость по сравнению с группой пациентов, которым не проводили структурированное наблюдение [242,243].

По возможности пациенты должны научиться распознавать симптомы и принимать участие в лечении. Медсестры часто участвуют в титровании дозы препаратов. При этом необходимо использовать протоколы титрования и алгоритмы лечения [244]. Необходимо создавать также программы для пациентов с имплантированными устройствами. Регулярные звонки медсестре позволяют пациенту обсудить симптомы, лечение, побочные эффекты. Пациент может быть «подключен» к программе во время госпитализации, перед выпиской, в первые недели после выписки.

Рекомендуемые компоненты программы лечения больных СН перечислены в табл. 32. Необходимое условие — обучение пациента [245,246]. Наблюдение на расстоянии — это новый подход к лечению, который поз-

Таблица 31. Цели и стратегии лечения больного на различных этапах его ведения

Фаза	Стратегия диагностики	Меры	Цели	Специалисты
Острая	Оценить клиническое состояние Установить причину симптомов	Начать лечение и добиться стабилизации состояния Проводить мониторинг Определить необходимые вмешательства	Стабилизация состояния и госпитализация в соответствующее отделение	Парамедики Врачи общей практики Врачи отделений интенсивной терапии Медсестры Кардиологи
Подострая	Оценить функцию сердца Установить этиологию и сопутствующие заболевания	Начать длительную терапию Провести дополнительные исследования Выполнить необходимые вмешательства	Сократить госпитализацию План ведения после выписки	Врачи стационаров Кардиологи Медсестры
Хроническая	Купирование симптомов, приверженность, улучшение прогноза Раннее выявление декомпенсации	Оптимизация медикаментозной и немедикаментозной терапии Участие пациента в лечении Мониторирование на расстоянии	Уменьшение заболеваемости и смертности	Врачи общей практики Специалисты по лечению сердечной недостаточности Кардиологи
Терминальная	Выявить симптомы и проблемы	Симптоматическое лечение План длительного ведения	Паллиативная терапия Поддержка больного и его близких	Врачи, занимающиеся паллиативной терапией

воляет обеспечить индивидуализированную помощь пациентам, не имеющим доступа к традиционным программам.

Формой наблюдения на расстоянии могут быть регулярные телефонные контакты с медсестрой или врачом или создание специальной телефонной службы, куда пациенты могут обращаться при появлении у них вопросов или ухудшении клинического состояния. Телемониторирование — еще один вариант наблюдения за симптомами, которые пациенты и/или их близкие оценивают самостоятельно на дому; благодаря этому пациент остается под постоянным тщательным наблюдением [247]. С помощью телемониторирования можно контролировать АД, частоту сердечных сокращений, ЭКГ, насыщение крови кислородом, массу тела, симптомы, приверженность лечению, работу имплантированных устройств. Кроме того, может быть установлено оборудование для видеоконсультаций. В настоящее время нет общего мнения по поводу того, какие показатели лучше всего контролировать. Кроме того, разрабатывается новое более сложное оборудование, позволяющее измерять дополнительные параметры [247].

Реабилитация, предполагающая разноплановые и мультидисциплинарные вмешательства, улучшала функциональное состояние пациентов и их эмоциональное состояние и снижала частоту повторных госпитализаций [248].

Таблица 32. Рекомендуемые компоненты программы ведения больных с СН

- Мультидисциплинарный подход, который часто предполагает ведущую роль медсестер в сотрудничестве с врачами и другими специалистами
- Первый контакт во время госпитализации, повторные контакты вскоре после выписки (визиты в клинику или посещение на дому, телефонные контакты, наблюдение на расстоянии)
- Основное внимание уделяется пациентам высокого риска
- Увеличение доступности медицинской помощи (телефон, мониторинг на расстоянии и наблюдение)
- Увеличение доступности медицинской помощи при декомпенсации
- Оптимизированное медикаментозное лечение
- Доступ к современным методам лечения
- Обучение пациента; особое внимание следует уделять приверженности и самолечению
- Пациенты должны контролировать симптомы и гибко менять дозы диуретиков
- Психосоциальная поддержка пациентам и их родственникам

Основные доказательства

• В нескольких мета-анализах (более 8000 пациентов) изучались эффекты мультидисциплинарных программ наблюдения и обучения в сочетании с оптимизированной медикаментозной терапией. Полученные данные показали, что подобное наблюдение снижает частоту повторных госпитализаций. Снижение риска составляло от 16 до 21%. Кроме того, отмечено значительное снижение смертности.

• В крупном многоцентровом исследовании при изучении эффекта обучения и интенсивной программы поддержки со стороны специализированных медсестер на фоне частых визитов к кардиологу не было выявлено снижение суммарной частоты госпитализаций по поводу СН и смерти [241].

• Программы ведения больных СН должны быть экономически выгодными, так как они снижают частоту госпитализаций и не требуют большого бюджета [97].

• Оптимальная модель помощи не установлена. Программы, основывающиеся на визитах в клинику или визитах на дому, по-видимому, характеризуются равной эффективностью [249]. Личные контакты со специализированными медсестрами оказывали значительное влияние на исходы [250]. При выборе модели следует учитывать региональные особенности. Преимущества и недостатки каждой модели приведены в табл. 33.

• По данным мета-анализа исследований, в которых сравнивались программы, основанные на телефонных и личных контактах, было показано, что последние более эффективно снижают риск повторных госпитализаций по любым причинам и смерти [97]. При мета-анализе 14 рандомизированных исследований сложных систем мониторингирования на расстоянии у 4264 пациентов было выявлено снижение частоты госпитализаций по поводу СН и общей смертности на 21 % и 20 %, соответственно [247].

• Программа помощи больным СН должна быть организована с учетом потребностей пациентов, финансовых ресурсов, доступного персонала и административной политики. Системы здравоохранения отличаются в разных странах Европы, поэтому структурированную помощь следует адаптировать к регио-

нальным приоритетам и инфраструктуре.

Паллиативная помощь больным СН

• У пациентов с тяжелой СН, рефрактерной к оптимальной терапии, прогноз неблагоприятен, поэтому им показана структурированная паллиативная помощь. Необходимо купировать психологические проблемы, такие как тревогу.

Класс I, уровень доказательств C

Этапы паллиативной помощи рассматриваются в табл. 34.

При тяжелой СН выживаемость в течение 1 года очень низкая, а прогноз хуже, чем при распространенных злокачественных опухолях [34]. Однако в большинстве стран Европы пациенты с терминальной СН нечасто получают специализированную паллиативную помощь. Часто бывает трудно решить, когда следует начинать такую помощь. Лечение должно быть направлено на улучшение качества жизни, контроль симптомов, раннее выявление и купирование эпизодов обострения заболевания.

Необходимо обеспечивать связь между специалистами, оказывающими помощь больным СН и занимающимися паллиативной помощью. Пациентов могут наблюдать врач общей практики, кардиолог, медсестра, специалист по паллиативному лечению, психолог/психотерапевт, физиотерапевт, диетолог и духовник. Хотя прогноз и тяжесть состояния могут отличаться, основные компоненты эффективной программы паллиативного лечения в целом сходны с таковыми программы лечения СН [251, 252].

Таблица 33. Преимущества и недостатки различных программ ведения больных СН

	Преимущества	Недостатки
Визиты в клинику	• Удобство — доступны помощь специалистов и необходимое оборудование • Облегчают обследование и коррекцию терапии	• Ослабленные неамбулаторные пациенты не могут находиться под амбулаторным наблюдением
Помощь на дому	• Возможность наблюдения пациентов, не способных посещать клинику • Более надежная оценка потребностей пациента, его возможностей и приверженности лечению в обычной для него обстановке • Удобная форма наблюдения вскоре после выписки из стационара	• Затраты времени для специалистов • Необходимы транспорт и мобильное оборудование • Медсестры вынуждены самостоятельно решать медицинские проблемы и могут столкнуться с трудностями при необходимости контакта с врачом
Телефонные контакты	• Низкие затраты, экономия времени и удобства для врачей и пациента	• Трудно оценить симптомы СН, невозможно провести исследования • Трудно обеспечить психологическую поддержку, скорректировать лечение и провести обучение пациента
Мониторирование на расстоянии	• Возможность принять информированное решение • Необходимость в этом подходе возрастает • Быстро появляются новое оборудование и технологии	• Необходимо уметь пользоваться оборудованием • Затраты времени для специалистов • Трудно организовать при наличии когнитивных расстройств • Наиболее информативные показатели неизвестны

Нерешенные вопросы

Врачи, наблюдающие больных с СН, часто вынуждены принимать решения, не имея адекватных доказательств или мнений экспертов. Ниже перечислены вопросы, которые необходимо учесть в будущих клинических исследованиях.

- В клинических исследованиях была недостаточной доля женщин и пожилых людей, поэтому необходимо специально оценить эффективность лечения в этих двух выборках.

Диагноз и сопутствующие заболевания

- Имеет ли диагностическое значение уровень натрийуретических пептидов у больных СН с сохранной фракцией выброса?
- Приводит ли специальное лечение следующих сопутствующих заболеваний у больных СН к снижению заболеваемости и смертности?
 - о Почечная дисфункция.
 - о Анемия.
 - о Диабет.
 - о Депрессия.
 - о Нарушение дыхания во время сна.

Немедикаментозные методы лечения

- Как улучшить приверженность лечению?
- Показано ли ограничение соли больным СН?
- Улучшают ли физические тренировки выживаемость больных СН?
- Можно ли предупредить и лечить сердечную кахексию?

Фармакотерапия

- Какие лекарственные средства снижают заболеваемость и смертность больных с фракцией выброса от 40 до 50% или больных СН с сохранной фракцией выброса?
- Сопровождается ли применение аспирина увеличением частоты госпитализаций у больных СН?

Больные СН и систолической дисфункцией

- Следует ли всегда назначать ингибиторы АПФ до бета-блокаторов?
- Следует ли добавлять антагонист альдостерона или БРА больным, у которых сохраняются симптомы при лечении ингибитором АПФ и бета-блокатором?
- Приводит ли лечение СН под контролем концентраций натрийуретического пептида в плазме к снижению заболеваемости и смертности?
- Снижают ли антагонисты альдостерона заболеваемость и смертность у больных с легкими симптомами (класс II)?
- Имеет ли преимущества квадротерапия (ингибитор АПФ, БРА, антагонист альдостерона и бета-блокатор) перед лечением тремя препаратами?

Вмешательства

- Снижает ли реваскуляризация заболеваемость и смертность у больных СН, систолической дисфункцией и ИБС?
- Улучшает ли реваскуляризация клинические исходы у больных с гибернирующим миокардом?
- Какие критерии следует использовать при решении вопроса о хирургическом лечении у больных СН и

Таблица 34. Цели и этапы паллиативной помощи больным СН

Особенности пациента	>1 эпизода декомпенсации за 6 месяцев, несмотря на оптимальную терапию Необходимость в частой или постоянной внутривенной поддержке Постоянно низкое качество жизни и симптомы СН IV функционального класса Признаки сердечной кахексии Наличие терминальной СН по оценке врача
Подтвердить диагноз	Необходимо для организации оптимальной терапии
Обучение пациента	Принципы самолечения СН
Разработка плана лечения	Разрабатывается при участии пациента и его близких. Постоянно пересматривается с учетом предпочтений пациента
Организация помощи	Пациент должен получать мультидисциплинарную помощь, включая оптимальную медикаментозную терапию, самолечение и дополнительные услуги
Контроль симптомов	Необходимо регулярно оценивать физические, психологические, социальные и религиозные потребности пациента Необходимо выявить часто наблюдающиеся сопутствующие заболевания
Выявление терминальной СН	Необходимо убедиться в том, что были использованы все необходимые методы лечения, и спланировать план лечения терминальной стадии болезни
Информирование пациента и его близких о плохих перспективах	Информирование пациента о прогрессировании болезни и изменении целей лечения — сложная проблема, к решению которой следует подходить осторожно
Определение новых целей лечения	При терминальной СН необходимо устранять факторы, которые могут помешать спокойной смерти Следует обсуждать возможность применения всех современных методов лечения

аортальным стенозом/недостаточностью или митральной недостаточностью?

Устройства

- На основании каких критериев следует отдавать предпочтение ресинхронизации сердца с функцией дефибриллятора у больных СН и широким комплексом QRS?
- Какова роль эхокардиографических признаков диссинхронии при отборе пациентов на ресинхронизацию сердца?
- Улучшает ли ресинхронизация клинические исходы у больных с низкой фракцией выброса, широким QRS, но легкими симптомами (класс II)?
- Улучшает ли ресинхронизация клинические исходы у больных с низкой фракцией выброса, выраженными симптомами (класс III/IV) и длительностью QRS < 120 мс?
- Улучшает ли ИКД клинические исходы у больных СН и фракцией выброса более 35%?
- Каковы показания к применению искусственного левого желудочка?
- Может ли искусственный левый желудочек быть альтернативой трансплантации сердца при тяжелой СН?

Аритмии

- Приводит ли восстановление синусового ритма к снижению заболеваемости и смерти у больных СН, ФП в сочетании с систолической дисфункцией или нормальной фракцией выброса?

Острая сердечная недостаточность

- Какова роль неинвазивной вентиляции легких при ОСН?
- Какой вазодилататор наиболее эффективен при ОСН с точки зрения снижения заболеваемости и смертности?
- Какой инотропный препарат вызывает наиболее выраженное снижение заболеваемости и смертности при ОСН?
- Как применять бета-блокаторы при острой декомпенсации?
- Ускоряет ли ультрафильтрация улучшение состояния больных ОСН и перегрузкой объемом?

Организация помощи

- Какие компоненты программы лечения СН имеют наибольшее значение для снижения заболеваемости и смертности?
- Снижают ли подобные программы заболеваемость и смертность больных СН с сохранной фракцией выброса?
- Какие показатели при мониторинговании на расстоянии позволяют лучше всего выявить начальные признаки декомпенсации?

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте Европейского общества кардиологов <http://www.escardio.org> или запросить в издательстве по адресу rpc@sticom.ru

РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ЧТО НОВОГО

Ж.Д. Кобалава

Кафедра кардиологии и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов.
117292, Москва, Вавилова ул., 61.

E-mail: zkobalava@mail.ru

В эпоху доказательной медицины стало обычным явлением обновление рекомендаций. Предлагаемый Вашему вниманию перевод Рекомендаций Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2008 г. ценен возможностью ознакомления с оригинальной версией документа для широкого круга российских врачей. Целевой аудиторией новых рекомендаций являются не только кардиологи, но и врачи общей практики, а также другие специалисты.

Определение сердечной недостаточности звучит следующим образом:

«Сердечная недостаточность (СН) — это клинический синдром, который характеризуется сочетанием:

- типичных симптомов СН (одышка в покое или при нагрузке, утомляемость, усталость, отёчность лодыжек);
- типичных для СН физических данных (тахикардия, тахипноэ, хрипы в лёгких, гидроторакс, повышение давления в яремных венах, периферические отёки, гепатомегалия, асцит, кахексия);
- объективных изменений структуры и функциональной способности сердца (кардиомегалия, третий тон, шумы в сердце при аускультации, эхокардиографические изменения, повышение уровня натрийуретического пептида плазмы)».

В новой редакции Рекомендаций 2008 года впервые острая и хроническая СН рассматриваются экспертами как два проявления одной болезни, при этом острая СН является лишь эпизодом, иногда первым и единственным, в жизни больного СН, характеризуя, скорее, длительность, чем тяжесть состояния.

В диагностике СН первым критерием должно быть время. Вопросы, которыми следует задаться врачу: впервые ли возникли эти симптомы? Острое или постепенное начало симптомов? Протекает ли заболевание хронически или с ухудшением и декомпенсацией? Затем необходимо выявить комплекс клинических проявлений: периферические отёки, отёк лёгких, кардиогенный шок, высокое артериальное давление, истинную правожелудочковую недостаточность (не являющуюся следствием левожелудочковой недостаточности).

Важно подчеркнуть, что в новой версии рекомендаций эксперты отказались от таких описательных терминов, как «систолическая» и «диастолическая» СН или СН с «низким» и «нормальным» сердечным выбросом в пользу определений «сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса — СН СФВ» для диастолической СН и «сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса — СН НФВ» для систолической. Однако в настоящее время не существует четкого разграничения понятий «сохранная» и «низкая» фракции выброса, поскольку их величина во многом определяется конечно-диастолическим размером желудочка, кроме того, у большинства пациентов, страдающих СН, имеются признаки как систолической, так и диастолической дисфункции в покое или при нагрузке. Это делает патофизиологически необоснованным разделение пациентов на страдающих двумя разными болезнями, в основу выделения которых положена величина фракции выброса. Они должны рассматриваться как обладатели разных фенотипов в рамках одной болезни: с преобладанием концентрической или эксцентрической гипертрофии (дилатации). Между этими противоположными проявлениями заболевания существует широкая переходная зона, на которую могут оказывать воздействие различные модифицирующие факторы (женский пол, артериальная гипертензия, левожелудочковая гипертрофия, пожилой возраст и др.), приводя к крайним проявлениями заболевания и повышая риск развития жизнеугрожающих осложнений. У большинства пациентов с СН строение сердца занимает промежуточную позицию между эксцентрической и концентрической.

Понятия «право-» и «левожелудочковая» СН, обращая наше внимание на явления застоя преимущественно в малом или большом круге кровообращения, в большинстве случаев не указывают на повреждение того или иного отдела сердца. Термин СН с «высоким выбросом» характеризует клиническую картину, развивающуюся вследствие некардиальных причин (анемии, тиреотоксикоза, септицемии и др.), однако эти ситуации лучше описываются термином «вторичная»

СН и должны быть исключены в процессе уточнения диагноза.

Таким образом, вышеуказанные термины не несут в себе значимой этиологической, а часто и клинической информации, и в целях упрощения и унификации терминологии в рекомендациях предлагается от них отказаться. В то же время представляется важным выделение следующих типов сердечной недостаточности: вновь возникшая (с быстрым или постепенным развитием клинической картины), преходящая (рецидивирующая или эпизодическая) и хроническая (стабильная или с периодами декомпенсации), — клинические проявления которых определяют необходимый объем терапии на данном этапе.

Клинические проявления синдрома СН должны быть подтверждены данными инструментально-лабораторных исследований, однако и в Рекомендациях 2008 г. предложенные диагностические тесты соответствуют уровню доказанности С.

Эхокардиография в настоящее время является обязательным методом исследования для постановки диагноза СН. Среди методов диагностики важное место занимает также определение уровня натрийуретического пептида, которое рекомендовано не только для исключения СН, но и для подтверждения диагноза и определения стадии СН и возможно с целью скрининга пациентов для определения риска развития СН и осложнений. В то же время для использования натрийуретического пептида с целью прогнозирования течения заболевания и подбора терапии доказательная база на сегодняшний день недостаточна.

В разделе, посвященном терапии больных СН, особо подчеркивается необходимость повышения приверженности пациентов лечению, обучения их мето-

дам самоконтроля и самопомощи, что возможно осуществить на занятиях в школах для больных с СН.

Рекомендации по применению ингибиторов АПФ, АРА, бета-блокаторов, антагонистов альдостерона и диуретиков остались прежними. Необходимо отметить, что до сих пор нет ответа на вопрос, с какого препарата — АРА или антагониста альдостерона — начинать лечение пациентов при неэффективной терапии иАПФ и бета-блокаторами, а также при плохой переносимости этих препаратов.

После появления результатов исследования CORONA более определенными стали рекомендации по применению статинов, прием которых может быть рекомендован пожилым больным с СН ишемического генеза (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности В).

Даны также рекомендации по ведению пациентов с СН и сопутствующей патологией (артериальная гипертония, сахарный диабет, почечная дисфункция, анемия и др.).

В рекомендациях уточнено современное состояние проблемы использования устройств для лечения СН: водителей ритма, имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов, ресинхронизации сердца и механических вспомогательных устройств.

Новая редакция Рекомендаций Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, появившаяся в 2008 году, безусловно, привлечет внимание врачей различных специальностей как вследствие актуальности проблемы СН во всем мире, так и в связи с появлением в печати Национальных рекомендаций ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН третьего пересмотра.

ЗАПУСК КРУПНЕЙШЕГО МЕЖДУНАРОДНОГО РЕГИСТРА ПО МОНИТОРИНГУ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ПРЕСС-КОНФЕРЕНЦИЯ НА ЕВРОПЕЙСКОМ КОНГРЕССЕ КАРДИОЛОГОВ В БАРСЕЛОНЕ



CLARIFY, крупнейший международный регистр по мониторингу амбулаторных пациентов с ИБС, который когда-либо проводился, был представлен 31 августа 2009 г. на Европейском конгрессе кардиологов в Барселоне.

Регистр **CLARIFY** (Prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease) будет проводиться в 40 странах мира и позволит получить уникальные данные о популяции пациентов с ИБС, которые помогут лучше понять текущую ситуацию. Большинство имеющихся сегодня сведений об ишемической болезни сердца получено из рандомизированных клинических исследований, которые с большими ограничениями можно экстраполировать на всю популяцию больных ИБС. В клинические исследования пациенты включаются после строго отбора в соответствии с критериями каждого конкретного исследования. Чаще это пациенты, госпитализированные с острым коронарным синдромом или для проведения процедур реваскуляризации, а также пациенты с тяжелой стенокардией. И только ограниченное количество исследований позволяет оценить популяцию стабильных пациентов с ИБС, их текущую терапию и осложнения. Новый регистр спланирован таким образом, чтобы получить объективные эпидемиологические и клинические данные, включая вклад частоты сердечных сокращений в прогноз пациентов с ИБС. Кроме того, **CLARIFY** поможет по-новому взглянуть на терапию ИБС и выявить разницу между доказательной медициной и реальной клинической практикой.

Несмотря на все достижения в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), она по-прежнему является наиболее распространенным кардиологическим заболеванием и ведущей причиной смерти во всем мире. Около 3,8 млн мужчин и 3,4 млн женщин во всем мире умирают ежегодно от ИБС. Ожидается, что в 2020 году ИБС унесет 11,1 млн. жизней на планете. Лучшее понимание проблемы и возможность управлять осложнениями ИБС являются первостепенными задачами при уменьшении бремени заболевания. Снижение повы-

шенной ЧСС является новым подходом, который потенциально может снизить заболеваемость и смертность пациентов с ИБС.

«Несмотря на все возрастающее значение ЧСС в лечении ИБС, имеются лишь небольшие исследования, дающие информацию о ЧСС в покое у амбулаторных пациентов. Поэтому регистр пациентов с ИБС, позволяющий измерять и оценивать ЧСС на долгосрочной основе, необходим, в первую очередь, с точки зрения именно клинического и практического опыта», — прокомментировал руководитель исследования профессор Филипп Габриэль Стер (Bichat-Claude Bernard Hospital, Paris, France.)

*«Данные, которые мы получим благодаря регистру **CLARIFY**, позволят улучшить терапию и, в конечном счете, спасти жизни пациентов, страдающих ИБС»,* — добавил профессор Тендера (Medical University of Silesia, Katowice, Poland).

В регистр **CLARIFY** будут включены не менее 30,000 амбулаторных пациентов со стабильной ИБС более чем из 40 стран мира. Эти пациенты будут наблюдаться на протяжении 5 лет после включения в исследование. Это будет репрезентативная популяция пациентов с ИБС, которых ежедневно видят кардиологи и врачи общей практики на амбулаторном этапе. Первые пациенты будут включены в исследование уже в октябре 2009 г.

Регистр **CLARIFY** позволит получить важную информацию о характеристиках, терапии, сердечно-сосудистых осложнениях и прогнозе пациентов с ИБС. Это будут проспективные данные, которые будут обновляться ежегодно в ходе очередного запланированного визита пациента (через 12, 24, 36, 48 и 60 месяцев). У пациентов будут оцениваться как ЧСС, так и анамнез заболевания, факторы риска, текущая терапия. Глобальная цель регистра — получить следующие данные:

- характеристика популяции больных ИБС, включая демографические и клинические данные;
- характеристика текущей терапии ИБС на амбулаторном этапе, различия в терапии в зависимости

от географических критериев;

- сведения о клинических исходах и изменении их структуры в зависимости от проводимой терапии на протяжении 5-летнего периода наблюдения.

CLARIFY также поможет определить долгосрочный прогноз пациентов со стабильной ИБС, находящихся на современной терапии, и оценить всесторонний вклад различных факторов риска, в том числе повышенной ЧСС.

*“Мы ожидаем, что **CLARIFY** представит новые доказательства о необходимости снижения ЧСС как новой стратегии в снижении риска сердечно-сосудистой заболеваемости, — прокомментировал профессор Жан Клод Тардиф (Montreal Heart Institute, Quebec, Canada). — Кроме того, **CLARIFY** поможет значительно улучшить качество терапии пациентов с ИБС благодаря лучшему пониманию врачами самого заболевания, пониманию взаимосвязи текущей терапии и снижения риска осложнений”.*

Регистр **CLARIFY** будет проводиться при финансовой поддержке Servier — лидирующей независимой французской фармацевтической кампании. Данные, полученные в ходе исследования, будут поступать в Robertson Centre for Biostatistics, Glasgow, UK, и обрабатываться там под руководством профессора Йена Форда. Исследование будет осуществляться под руководством исполнительного комитета во главе с профессором Филиппом Габриэлем Стегом (INSERM U-698, Hospital Bichat-Claude Bernard and Université Paris7, Paris, France). В России национальным координатором исследования является профессор С.А. Шальнова. Данное исследование будет проводиться под руководством Государственного научно-исследовательского Центра профилактической медицины. В России будет участвовать более 40 центров из различных регионов, что позволит включить в исследование более 2000 пациентов.

ШАНС ОСТАТЬСЯ В ЖИВЫХ

От внезапной остановки сердца в России ежегодно умирают сотни тысяч людей, т.е. 0,1-0,2% всего взрослого населения страны, что составляет 8-16 случаев на 10 тысяч. Четверть из них можно было бы спасти. Частота внезапной остановки сердца среди всех случаев смерти составляет 15–30%. Это особенно важно, если вспомнить, каково демографическое положение в Отечестве: смертность людей трудоспособного возраста у нас значительно выше, не только чем в развитых странах Запада и США, но и в странах бывшего соцлагеря.

Внезапной коронарной смертью (первичная остановка сердца) называют смерть, наступившую внезапно или в пределах 6 часов от начала сердечного приступа и не имеющую другой причины, кроме предположения об электрической нестабильности миокарда, возникшей на фоне нарушения коронарного кровотока. Внезапная коронарная смерть (ВКС) составляет, по данным разных авторов, 70-90% всех случаев внезапной смерти от различных причин нетравматического происхождения. Главной причиной внезапной коронарной смерти является ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Внезапная коронарная смерть — это тот вид смерти, который удивляет окружающих. Внешне здоровый человек (чаще мужчина) в возрасте 40-60 лет «вдруг» умирает. При этом на вскрытии выявляют атеросклероз коронарных артерий, но не находят инфаркта. ВКС у мужчин встречается чаще, чем у женщин: соотношение умерших мужчин и женщин достигает 10:1. Это превышает аналогичное соотношение по любому друго-

му заболеванию сердца. То есть у мужчин по сравнению с женщинами вероятность умереть внезапно гораздо выше, чем получить инфаркт или другую коронарную катастрофу. Среди факторов риска внезапной остановки сердца — ожирение, курение, алкоголь, стрессы, возраст старше 45 лет. Наиболее вероятный «кандидат» в черный список — ваш родственник, коллега, сосед или прохожий в возрасте 40–60 лет, имеющий хотя бы один из перечисленных факторов риска. Абсолютное большинство среди внезапно умерших — это больные ИБС, протекавшей, как правило, латентно. Активная коррекция ФР, адекватное лечение выявленных протекающих латентно аритмий, охранительный режим и предупреждение алкогольных эксцессов могут явиться мерами, предотвращающими возникновение внезапной коронарной смерти.

Внезапная остановка сердца может произойти где угодно: дома, в автомобиле и в метро, на улице и на стадионе, в театре, на корабле, в аэропорту. У большинства внезапно умерших (97,6%) летальный исход наступил неожиданно — дома, на работе либо на улице. И только у 2,4% из их числа — в больнице. Коварность внезапной коронарной смерти состоит, прежде всего, именно в ее внезапности — в том, что, когда она случается, нет времени ни на что, кроме реанимационных мероприятий и немедленной дефибрилляции. В нашей стране дефибрилляторы имеются только в стационарах и в машинах “Скорой помощи” и работать с ними могут только профессионалы. Но понятно, что дефибриллятор имеется под рукой далеко не всегда, да

и медицинский работник, умеющий им пользоваться, тоже не всегда оказывается рядом в нужный момент. В странах Запада и США в последнее время портативными дефибрилляторами стали оснащать места большого скопления людей (в частности, бирж, спортивных комплексов, вокзалов) и было принято решение об обучении персонала работе с ними.

Согласно современным представлениям, непосредственный механизм остановки сердца при ВКС связан с желудочковой тахикардией и фибрилляцией желудочков или с их асистолией, возникающими в условиях электрической нестабильности сердца. При желудочковой тахикардии (ЖТ) миокард начинает сокращаться с частотой 150-200 ударов в минуту, сердце не успевает наполняться кровью и сокращается «вхолостую». Кровоснабжение органов, прежде всего головного мозга, резко падает — и критическая ситуация может закончиться смертью, если ЖТ не оборвется самостоятельно или не будет купирована разрядом дефибриллятора. ЖТ часто переходит в еще более опасную фибрилляцию желудочков (ФЖ), при которой происходят хаотичные сокращения отдельных сердечных волокон. В результате сердце как единое целое не сокращается, кровообращение останавливается, и если в течение 6 минут ФЖ не купируется разрядом дефибриллятора, то человек погибает. Другой причиной внезапной смерти, встречающейся реже, является асистолия, то есть полное прекращение сокращений миокарда.

Фибрилляция желудочков всегда наступает внезапно. Через 15-20 секунд от ее начала больной теряет сознание, через 40-50 секунд развиваются характерные судороги — однократное тоническое сокращение скелетных мышц. В это же время начинают расширяться зрачки. Дыхание постепенно урежается и прекращается на 2-й минуте клинической смерти. Неотложная помощь при ВКС сводится к немедленному проведению дефибрилляции.

При отсутствии дефибриллятора следует однократно нанести удар кулаком по груди, что иногда прерывает фибрилляцию желудочков. Если восстановить сердечный ритм не удалось, то необходимо немедленно начать закрытый массаж сердца и ИВЛ (искусственную вентиляцию легких). За правильностью выполнения непрямого массажа сердца следят по наличию пульса на сонных артериях. Частота надавливаний на грудную клетку — 80–100 в мин. Простейшим методом искусственной вентиляции легких является дыхание рот в рот с частотой 10–12 раз в мин.

«Многих людей в течение 6 минут после остановки сердца можно спасти, если рядом окажется портативный дефибриллятор, — сделал заявление менеджер по корпоративным коммуникациям компании Philips Руслан Ноздряков. — В США давно поняли: оснащать де-

фибрилляторами надо, прежде всего, места скопления людей — крупные супермаркеты, метро, стадионы, аэропорты, полицейские машины. При наложении электродов дефибриллятор за считанные секунды снимет ЭКГ, проанализирует информацию и определит, носить электрический разряд или нет. Пользоваться им сегодня могут и неспециалисты».

«Современные аппараты самостоятельно измеряют сопротивление кожи пациента и вычисляют оптимальную мощность разряда. Раньше использовались монофазные дефибрилляторы, в которых подавался разряд с большой энергией до 360 джоулей, — рассказывает руководитель направления кардиомониторинговых систем компании Philips Юрий Федюк. — Для более безопасной работы были разработаны новые модели дефибрилляторов, использующие двухфазный импульс, разработанный в 1939 году советским физиком Наумом Гурвичем. Благодаря бифазному "импульсу Гурвича" уровень энергии стал меньше в два раза, а дефибриллятор гораздо безопаснее».

Первый эксперимент по установке портативных дефибрилляторов в местах скопления людей был проведен в США. В чикагском аэропорту O'Hare в 1998 году установили 70 подобных приборов. За два последующих года на территории аэропорта произошло 18 случаев внезапной остановки сердца. 11 из 18 человек удалось спасти, причем в десяти случаях дефибриллятором сумели воспользоваться те, кто ранее не проходил специального обучения. Раньше у таких пациентов не было бы шансов выжить.

Сегодня в Америке, странах Евросоюза установка подобных приборов в местах скопления людей не является редкостью. В США есть так называемые города сердца, где на перекрестках расположены специальные ящики с дефибрилляторами, а каждый самолет, прилетающий в США, должен иметь на борту дефибриллятор. В среднем, с помощью дефибрилляторов можно спасти 25 процентов людей с внезапной остановкой сердца.

Но все же на первом месте остается профилактика ВКС. Медицинская статистика свидетельствует, что у некоторых людей вероятность возникновения ЖТ и ФЖ выше, чем у других. Прежде всего, это пациенты, уже перенесшие однажды клиническую смерть и успешно реанимированные. Им необходимо пройти тщательное кардиологическое обследование для выяснения причины ВКС. Как уже говорилось, в большинстве случаев у таких больных диагностируется ИБС (инфаркт миокарда, стенокардия, безболевая ишемия миокарда). Кроме того, это часто больные, уже перенесшие инфаркт миокарда или страдающие стенокардией, особенно при возникновении у них обмороков. Проведение таким больным обследования, включающего суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, помогает вовремя



диагностировать опасные нарушения ритма. Устранение факторов риска ИБС — прекращение курения, адекватная терапия артериальной гипертензии и гиперлипидемии и др., постоянная медикаментозная терапия (прием статинов, аспирин, кордарона, бета-блокаторов, ингибиторов АПФ), а при показаниях проведение операции реваскуляризации миокарда — часто помогают значительно улучшить течение и прогноз заболевания и предотвратить ВКС. Если же при обследовании выясняется, что риск ЖТ и ФЖ остается высоким (а по данным одного из последних исследований ATRAMI 1998 года, это, прежде всего, больные со снижением фракции выброса левого желудочка и низкой вариабельностью сердечного ритма), то показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора, который при возникновении ЖТ или ФЖ автоматически их распознает и купирует, спасая, таким образом, жизнь больному. Вовремя начатое лечение ИБС — лучшая профилактика фатальных осложнений, в том числе и внезапной коронарной смерти. Внезапная коронарная смерть — типичное заболевание, когда профилактика лучше реанимации, однако в случае ее развития спасти человеку жизнь может только экстренная дефибрилляция. В России, к сожалению, программы размещения портативных дефибрилляторов в местах общего пользования не только не существуют, но даже и не разрабатываются. Одна из причин состоит в том, что у нас отсутствуют законодательные нормы, позволяющие размещать и использовать дефибрилляторы на объектах городской и транспортной инфраструктуры. А ведь цена вопроса — это не только миллиарды рублей, сэкономленные на лечении пациентов (на одну кардиологическую операцию в Московском центре сердечно-сосудистой хирургии выделяется около 100 тысяч рублей и более 70 тысяч — на предоперационное обследование), но человеческая жизнь, которая сама по себе бесценна.

«Пользоваться дефибриллятором очень просто, — демонстрирует нам возможности аппарата Руслан, — открываем его и следуем голосовым инструкциям на

русском языке, которые в виде команд повторяются до тех пор, пока все необходимые действия и в нужной последовательности не будут выполнены. Инструкция рассчитана на пользователя, не имеющего медицинского образования и не имевшего дела с медицинской аппаратурой, т.е. любого человека».

Если причиной обморока является не ЖТ и ФЖ, то, считав ЭКГ, дефибриллятор сообщит, что необходимости в проведении дефибрилляции нет, и в таком случае «заставить» аппарат дать разряд невозможно. Точность распознавания дефибриллятором ЖТ и ФЖ по ЭКГ составляет 99 процентов. Частота желудочковых сокращений, при которой будет проведен разряд, находится в диапазоне от 160 до 600 в мин.

Один комплект электродов рассчитан на 1 пациента, и при необходимости через них можно дать до 200 разрядов. Если использованные электроды попытаться переставить другому пациенту, то аппарат сообщит, что они нерабочие. Запас сменных электродов и аккумуляторов можно хранить в корпусе дефибриллятора (вес прибора в футляре 1,5 кг).

Прибор создан не для того, чтобы заменить собой врача, а для того, чтобы поддержать жизнеспособность больного до приезда скорой помощи. Если дефибрилляция проведена успешно, аппарат даст команду к началу сердечно-легочной реанимации и будет диктовать кратность и последовательность действий.

Ничего не скажешь, возможности аппарата, о которых рассказали представители компании Philips, и количество спасенных жизней впечатляют. Но это — мнение непрофессионала. Поэтому за объективной оценкой я обратилась к к.м.н., ведущему научному сотруднику Отдела профилактической фармакологии Центра профилактической медицины Светлане Николаевне Толпыгиной.

— Светлана Николаевна, каково ваше впечатление от дефибриллятора Philips HeartStart FRx?

— У меня, как у практикующего кардиолога, знакомство с возможностями нового портативного аппарата для проведения экстренной кардиоверсии вызвало большой интерес, поскольку я реально понимаю, жизнь скольких больных можно было бы спасти с его помощью при развитии ВКС вне стен медицинского учреждения, а это более чем в 95% случаев. Поскольку аппарат предназначен для использования людьми, не имеющими медицинского образования, он имеет простой и логичный алгоритм действия, подает звуковые команды на русском языке, проверяет логику и последовательность их исполнения. Кроме того, аппарат сам интерпретирует данные ЭКГ, которую автоматически снимает после наложения электродов, и дает рекомендации, наносить или не наносить электрический раз-

ряд. Таким образом, человек, использующий этот дефибриллятор, застрахован от ошибок по незнанию. После каждого разряда через наложенные электроды прибор будет продолжать снимать ЭКГ и при возобновлении аритмии давать команду на нанесение следующего разряда. В том случае, если прибор не фиксирует жизнеугрожающую аритмию, например желудочковую тахикардию либо фибрилляцию желудочков, прибор не даст нанести разряд, даже если вы этого захотите.

Очень важно, что аппарат может находиться в рабочем состоянии в режиме мониторинга около четырех лет, а запас емкости аккумулятора рассчитан на 200 разрядов. В случае, если при проведении очередного самотестирования аппарат выявит снижение заряда аккумулятора, он начнет сам подавать звуковой сигнал о необходимости замены аккумулятора. Корпус дефибриллятора противоударный, водостойчивый, что обеспечивает сохранность работоспособности аппарата в самых неблагоприятных условиях. Большой плюс — небольшая, порядка 2 тысяч евро, стоимость портативного дефибриллятора и минимальная стоимость обслуживания.

— А если оценить его с точки зрения пользы для общества?

— Аппарат чрезвычайно полезен, если учесть, что частота внезапной смерти, являющейся одним из вариантов ИБС, обычно наступает у молодых людей трудоспособного возраста и практически всегда заканчивается смертью, если в ближайшие минуты после ее развития не будет проведена дефибрилляция, возможности проведения которой вне медицинского стационара в России, к сожалению, нет. Жизнь или смерть в данном случае — это вопрос времени, которого зачастую просто нет.

Если в России такие аппараты будут установлены в местах общественного пользования, где ими для оказания помощи человеку, потерявшему сознание, сможет воспользоваться любой прохожий, будет спасено немало жизней. Об этом свидетельствует и опыт использования таких портативных систем в других странах. Подобные исследования были проведены в нескольких крупных городах и аэропортах США и Европы. Статистика эффективности использования дефибрилляторов FRx в свободном доступе достаточно убедительна (около 60% спасенных жизней больных с ВКС).

Оптимально было бы иметь такие аппараты на станциях метрополитена, в машинах пожарных, МЧС и милицеских патрулей, школах, поездах, самолетах, на стадионах, избирательных участках, государствен-



ных учреждениях. То есть там, где ими можно было бы воспользоваться максимально быстро, ведь при внезапной остановке сердца счет идет на минуты. Думаю, появившись он в России, количество спасенных жизней только в Москве исчислялось бы десятками тысяч. А в масштабах страны — на порядки больше. В этой связи хочу упомянуть социально ответственные крупные компании — IBM, Boeing, Caterpillar, GM, Hilton, Reebok, — офисы которых оборудованы аппаратами для спасения жизней. Одна из целей, которую преследовали руководители этих компаний, — приучить своих сотрудников к оборудованию, спасающему жизнь, уметь им пользоваться, как, например, огнетушителем, висющим на стене, или аптечкой "скорой помощи", имеющейся в каждом доме.

— От кого зависит, быть россиянам спасенными в случае внезапной остановки сердца или нет? До кого надо достучаться?

— Не ошибусь, если скажу, что необходимо активное движение снизу, чтобы руководство Минздрава от медицинской общественности узнало и осознало необходимость оснащения портативными дефибрилляторами мест скопления народа, машин ГАИ и МЧС, пожарных машин, что может помочь человеку с ВКС дожить до приезда скорой помощи, а также машин СМП, на которых работают фельдшерские бригады. На мой взгляд, медицинские работники должны обратиться к правительству с предложением сделать этот аппарат доступнее для больных с проксимальной желудочковой тахикардией или перенесших ранее ВКС, которые ждут своей очереди на постановку кардиовертера-дефибриллятора и операцию на сердце и не имеют финансовой возможности приобрести его в личное пользование. Для этого можно было бы создать пункт проката портативных дефибрилляторов хотя бы в нескольких крупных кардиологических центрах.

Наталья Долгушина

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, Петроверигский пер., 10, каб. 117, 119.

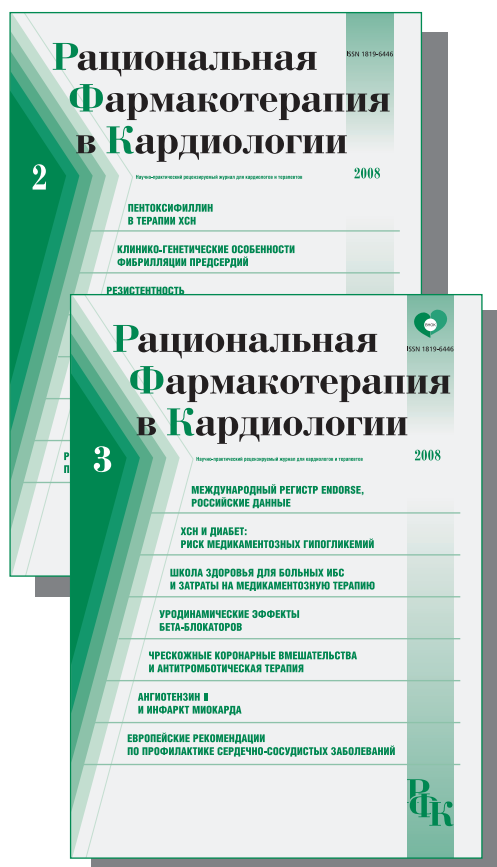
Тел.: (495) 625-37-49;

или по электронному адресу: E-mail: pharmtherc@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 пишутся 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.
- Все статьи, основанные на описании результатов оригинальных исследований с участием людей, должны содержать сведения о получении исследователями информированного согласия больных, соответствии исследования требованиям Хельсинкской декларации и одобрении протокола исследования локальным Этическим комитетом.
- 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 ответственных 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 небиволола 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.
- Редакция имеет право направить статью экспертам в области обсуждаемой в статье темы для независимой (анонимной) научной экспертизы (рецензирования). Заключение и рекомендации рецензента могут быть направлены авторам для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа авторов на запрос редакции редакция может по своему усмотрению проводить научное редактирование и вносить правки в статью или отказать в публикации.
- Редакция оставляет за собой право проводить научное редактирование, сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.
- Присылать статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, абсолютно недопустимо.
- Редакция не несет 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: обновления произведения посредством его опубликования в печати, воспроизведения произведения в журнале и в сети Интернет; распространения экземпляров журнала с произведением Автора любым способом; перевода рукописи (материалов); экспорта и импорта 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 почтовые адреса автора(ов) с индексом для доставки экземпляров журнала.



Уважаемые Читатели!

Кроме подписки на журнал «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», через агентство «Роспечать» (индексы 20168, 20169) или «Пресса России» (индексы 81306, 81309) Вы можете оформить подписку на оставшиеся номера 2009 года через издательство «Столичная Издательская Компания»

Вид подписки	Стоимость подписки на 2009 год (3 номера №4-№6)
Для индивидуальных подписчиков	450 руб
Для предприятий и организаций	720 руб

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ включена в подписную цену.

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

№ 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)

2009

ПОДПИСКА НА 2009 г

Вы можете оформить подписку на оставшиеся номера 2009 г. через издательство.

1. Заполнить анкету читателя.
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон.
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку.
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
 - по почте: **107076 Москва, Стромынка 19-2. ООО «Столичная Издательская Компания»;**
 - по электронной почте (сканированные копии документов): **rpc@sticom.ru.**

E-mail: rpc@sticom.ru

Анкета читателя

Фамилия.....
 Имя.....
 Отчество
 Почтовый индекс
 Адрес доставки (подробно)

Контактный телефон с кодом города.....

Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций



Эгитромб

клопидогрел таб. 75 мг N28



Примите близко к сердцу

*Для меня не важно, кто этот человек:
родственник, знаменитость или просто
пациент, который первый раз пришел
на прием. Для меня важно помочь
и назначить грамотное лечение.*

*Я каждого пациента
принимаю близко к сердцу*

Эгитромб (клопидогрел)

Форма выпуска.

Таблетки белого цвета по 75 мг, 28 таблеток в упаковке.

Показания и применение.

Профилактика ишемических нарушений. 75 мг один раз в день. ОКС без подъема сегмента ST: однократная ударная доза 300 мг, затем 75 мг один раз в день



в сочетании с АСК (75-325 мг в день). ОКС с подъемом сегмента ST: однократная ударная доза 300 мг, затем 75 мг один раз в день в сочетании с АСК и тромболитиками (или без тромболитиков).

Противопоказания.

Тяжелая печеночная недостаточность, активное патологическое кровотечение, беременность и лактация.

Представительство ОАО "Фармацевтический завод ЭГИС" (Венгрия) г. Москва

121108, Москва, ул. Ивана Франко, д. 8
тел.: (495) 363-3966, факс: (495) 789-6631
<http://www.egis.ru>, e-mail: moscow@egis.ru



БИДОП®

бисопролол

ТРАЕКТОРИЯ АКТИВНОЙ ЖИЗНИ



- ❑ ОБЛАДАЕТ ВЫСОКОЙ КАРДИОСЕЛЕКТИВНОСТЬЮ
- ❑ УДОБЕН В ПРИМЕНЕНИИ: 1 РАЗ В СУТКИ
- ❑ ПРЕДОТВРАЩАЕТ РАЗВИТИЕ ПРИСТУПОВ СТЕНОКАРДИИ
- ❑ УВЕЛИЧИВАЕТ ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ
- ❑ ОБЛАДАЕТ ВЫСОКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ЛЕЧЕНИЯ АГ



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва
119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8,
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru