



ISSN 1819-6446

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

6

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2009

**PHARMACOEPIDEMIOLOGIC ANALYSIS
OF MYOCARDIAL INFARCTION REPERFUSION THERAPY /
ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ
РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА**

**ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНАЦИИ
ЛИЗИНОПРИЛ/ГИДРОХЛОРТИАЗИД**

**ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИИ
ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**

**РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АСК И ПОВЫШЕННЫЙ РИСК
ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

**ДЖЕНЕРИКИ СТАТИНОВ –
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ**

**ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ
ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST**

**Золотой стандарт
тромболитической
терапии**

время жизни

Перед назначением ознакомьтесь с подробной инструкцией по применению препарата.

За дополнительной информацией обращайтесь
в представительство компании Берингер Ингельхайм
Адрес: 119049, Москва, ул. Донская, 29/9, стр. 1
Тел.: +7 495 411 78 01, факс: +7 495 411 78 02

Регистрационный номер: П № 014214/01 от 07.06.2004 г.



**Boehringer
Ingelheim**

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, №6 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2009; v.5, N 6

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 А.А. (Москва) Alexandrov A.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) Davgalevskiy 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)

Якушин С.С. (Рязань) Yakushin S.S. (Ryazan)

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
АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ	
Фармакоэпидемиологический анализ реперфузионной терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в стационарах различного типа Саратовской области О.В. Решетько, Н.В. Фурман, Р.М. Магдеев, Я.П. Довгалецкий	7
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Опыт применения рамиприла у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (исследование ОПТИМИСТ) И.А. Велижанина, Л.И. Гапон, Е.С. Велижанина, М.И. Шупина, А.В. Рудаков, Т.С. Бондаренко	13
Результаты исследования КАМЕЛИЯ: внедрение в первичное звено здравоохранения Г.И. Нечаева, Е.Н. Логинова	19
Органопротективные эффекты фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла и диуретика гидрохлортиазида Е.А. Рябихин, М.Е. Можейко	25
Сравнительная эффективность амиодарона и бисопролола в лечении желудочковой экстрасистолии у пациентов с метаболическим синдромом В.М. Провоторов, М.Л. Глуховский	29
Достижение целевого уровня артериального давления у больных артериальной гипертонией: оригинальный и дженерический препараты амлодипина С.Ю. Марцевич, Н.А. Дмитриева, А.Д. Деев, Л.А. Соколова, В.В. Якусевич, Ю.В. Лукина, М.А. Максимова, А.В. Захарова, А.А. Серажим, В.П. Воронина	35
Риск повторных тромботических событий у пациентов с лабораторно определяемой резистентностью к ацетилсалициловой кислоте, перенесших острый коронарный синдром Н.Ф. Пучиньян, Н.В. Фурман, А.Р. Киселев, Я.П. Довгалецкий	41
ТОЧКА ЗРЕНИЯ	
Консенсус Международной Федерации Диабета по определению метаболического синдрома: факты и комментарии М.Н. Мамедов	47
СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ	
Статины и урсодезоксихолевая кислота: сотрудничество или нейтралитет? И.Н. Григорьева, Ю.М. Поздняков	51
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ	
Малые дозы ацетилсалициловой кислоты во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений Н.А. Дмитриева, С.Н. Толпыгина	55
Дженерики статинов: соотношение эффективности и безопасности В.П. Воронина, А.А. Серажим, А.В. Загребельный, С.Ю. Марцевич, С.А. Шальнова	59
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	
Влияние эналаприла, дигоксина, атенолола и дилтиазема на перекисное окисление липидов при сочетанных метаболических нарушениях (экспериментальное исследование) А.А. Усанова, А.А. Александровский, А.В. Зорькина, О.М. Киселева	63
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ	
Лечение инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST (окончание) Рабочая группа Европейского общества кардиологов по лечению инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST	68
Европейские рекомендации по лечению инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST 2008 г. Что изменилось? (комментарии к обновленной версии рекомендаций ESC по лечению инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST 2008 г. в сопоставлении с предыдущими версиями) Р.М. Линчак, В.С. Попов	85
МЕЖДУНАРОДНЫЕ ФОРУМЫ	
Результаты контролируемых рандомизированных исследований 2009 года: что нового в области кардиологии С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина	89
ЮБИЛЕЙ	
К юбилею академика Лео Антоновича Бокерии: исцеляющий сердца	93
ИНФОРМАЦИЯ	
Пресс-релиз: значительное расширение возможностей для кардиологов из регионов — главная задача второго года проведения национальной Премии в области кардиологии «Пурпурное сердце»	96
Указатель статей, опубликованных в журнале «Рациональная Фармакотерапия в кардиологии» в 2009 г.	97
Вниманию авторов	100
Подписка на журнал	101

CONTENTS

IN THE ISSUE	4
ANALYSIS OF CLINICAL PRACTICE	
Pharmacoepidemiologic analysis of ST-elevation myocardial infarction reperfusion therapy at Saratov region hospitals of different types O.V. Reshetko, N.V. Furman, R.M. Magdeev, Ya.P. Dovgalevskiy	7
ORIGINAL STUDIES	
Experience of ramipril (Hartil) usage in patients with high cardiovascular risk (the OPTIMIST study) I.A. Velizhanina, L.I. Gapon, E.S. Velizhanina, M.I. Shupina, A.V. Rudakov, T.S. Bondarenko	13
Results of the CAMELLIA trial: implementation in a primary health care G.I. Nechaeva, E.N. Loginova	19
Organoprotective effects of the fixed combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril and diuretic hydrochlorothiazide E.A. Ryabikhin, M.E. Mozheiko	25
Comparative efficacy of amiodarone and bisoprolol in treatment of ventricular premature beats in patients with metabolic syndrome V.M. Provotorov, M.L. Gluhovsky	29
Achievement of target blood pressure level in hypertensive patients with amlodidine: original drug versus generic S.Yu. Martsevich, N.A. Dmitrieva, A.D. Deev, L.A. Sokolova, V.V. Jakusevich, J.V. Lukina, M.A. Maximova, A.V. Zaharova, A.A. Serazhim, V.P. Voronina	35
Risk of repeated thrombotic events in patients survived acute coronary syndrome and having laboratory proven resistance to acetylsalicylic acid N.F. Puchinyan, N.V. Furman, A.R. Kiselev, Ya.P. Dovgalevskiy	41
POINT OF VIEW	
International Diabetes Federation consensus on definition of the metabolic syndrome: facts and comments M.N. Mamedov	47
ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY	
Statins and ursodeoxycholic acid: cooperation or neutrality? I.N. Grigorieva, Y.M. Pozdnyakov	51
CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY	
Acetylsalicylic acid in low doses for secondary prevention of cardio-vascular complications N.A. Dmitrieva, Tolpygina S.N.	55
Statin generics: efficacy and safety ratio V.P. Voronina, A.A. Serazhim, A.V. Zagrebelnyi, S.Yu. Martsevich, S.A. Shalnova	59
EXPERIMENTAL PHARMACOLOGY	
Influence of enalapril, digoxin, atenolol and diltiazem on lipid peroxidation in experimental model of complex metabolic disorders A.A. Usanova, A.A. Aleksandrovsky, A.V. Zorkina, O.M. Kiselev	63
THERAPY GUIDELINES	
Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation (ending) The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology	68
European guidelines on management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation 2008. What changed? (comments to updated) R.M. Linchak, V.S. Popov	85
INTERNATIONAL FORUMS	
Results of the control randomized studies in 2009: what is new in cardiology S.Yu. Martsevich, Yu.V. Lukina	89
JUBILEE	
To the jubilee of academician Leo Antonovich Bokeria: curing the hearts	93
INFORMATION	
Press release: significant extend of possibilities for regional cardiologists – the main task of the second year National award in cardiology “Purple heart”	96
Index of the articles published in the journal “Rational Pharmacotherapy in Cardiology” in 2009	97
To author’s attention	100
Subscription to the journal	101

Таблица 2. Время от начала ОКС до поступления в стационары различного типа и началом ТЛТ в 2002 и 2005 гг. (только для больных, поступивших в первые 24 ч от начала болевого приступа)

Показатель	Тип стационара		
	КБ	МБ	ЦРБ
Время от начала развития болевого приступа до поступления (медиана), мин.	190	210	240
Время от развития болевого приступа до ТЛТ (среднее значение), мин.	237,9±17,7	273±48	315±35,3
Время от момента поступления в стационар до начала ТЛТ (медиана), мин.	47 ^{1,2}	63	75

¹ – p<0,05 при сравнении показателей КБ и МБ; ² – p<0,05 при сравнении показателей КБ и ЦРБ

Анализ клинической практики

Pharmacoepidemiologic analysis of myocardial infarction reperfusion therapy /

Фармакоэпидемиологический анализ реперфузионной терапии инфаркта миокарда (с. 7)

О.В. Решетко и соавторы провели фармакоэкономический анализ тромболитической терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ в кардиологических отделениях стационаров Саратова и Саратовской области. Выявлена зависимость между особенностями терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и типом стационара: в клинической больнице тромболитическая терапия была проведена всем пациентам, не имеющим противопоказаний и поступившим в необходимые сроки от момента развития болевого приступа; в муниципальной и центральных районных больницах тромболитическая терапия проводилась единичным пациентам.

Таблица 3. Динамика АД и ЧСС у больных с АГ 2-й степени на фоне назначения рамиприла (n=567)

Параметр	Исходно	4 недели	8 недель
САД, мм рт.ст.	160,13 ± 0,54	133,92 ± 0,38	125,88 ± 0,29*
ДАД, мм рт.ст.	90,13 ± 0,45	74,24 ± 0,35	68,93 ± 0,34
ЧСС, уд/мин	74,24 ± 0,35	72,53 ± 0,22*	69,51 ± 0,32*

* p < 0,001 по сравнению с исходными значениями

Оригинальные исследования

Исследование ОПТИМИСТ (с. 13)

И.А. Велижанова и соавторы оценили эффективность и безопасность рамиприла в лечении пациентов различных групп риска сердечно-сосудистых осложнений в реальной клинической практике. В открытое неконтролируемое многоцентровое исследование включено 998 пациентов с АГ, сочетанием АГ с ИБС или ИБС с высоким нормальным АД. Авторы показали, что при назначении рамиприла в качестве компонента комбинированной терапии целевой уровень АД был достигнут у 69,4% пациентов с высоким и у 64,8% с очень высоким кардиоваскулярным риском.

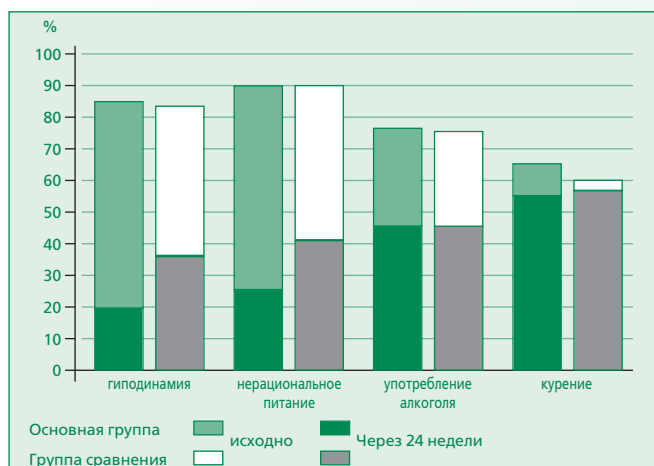


Рисунок 2. Факторы риска в исследуемых группах через 24 недели терапии

КАМЕЛИЯ – внедрение в практику (с. 19)

В исследовании Г.И. Нечаевой и Е.Н. Логиновой сравнивались антигипертензивный и метаболический эффекты сочетанной терапии (прием карведилола в сочетании с проведением «Школы пациента с артериальной гипертензией») с таковыми при монотерапии карведилолом у молодых пациентов АГ 1-2-й степени с избыточной массой тела и ожирением. В группе сочетанной терапии отмечено более значимое уменьшение проявлений факторов риска, чем в группе монотерапии, а также более значимое снижение индекса массы тела. Авторы делают вывод о целесообразности обучения пациентов наряду с фармакотерапией.

Таблица 1. АД, СРПВ и индекс аугментации ($M \pm SD$) исходно и через 12 недель лечения

Показатель	Исходные данные (n=22)	Через 12 недель (n=22)
САД (мм рт.ст.)	153,1 $\pm$ 4,2	130,7 $\pm$ 4,5*
ДАД (мм рт.ст.)	90,5 $\pm$ 4,2	81,5 $\pm$ 3,9*
АД ср. (мм рт.ст.)	111,5 $\pm$ 2,7	97,9 $\pm$ 2,3*
ПАД (мм рт.ст.)	62,6 $\pm$ 2,8	49,2 $\pm$ 2,7*
ЧСС (в мин)	67,6 $\pm$ 1,9	68,2 $\pm$ 2,0
PWV (м/с)	10,8 $\pm$ 0,3	9,9 $\pm$ 0,2*
Aix80 (%)	23,3 $\pm$ 3,2	15,1 $\pm$ 1,9*

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями

Органопротективные эффекты комбинации лизиноприл/ гидрохлортиазид (с. 25)

Е.А. Рябихин и М.Е. Можейко изучили влияние комбинированного препарата, содержащего лизиноприл и гидрохлортиазид, на показатели офисного АД, морфо-функциональные параметры левого желудочка, эластические свойства магистральных артерий и качество жизни у 30 пациентов, страдающих АГ. Продемонстрированы нормализация АД, тенденция к обратному развитию гипертрофии левого желудочка ЛЖ и улучшение эластических свойств сосудов, а также нейтральность в отношении углеводного и липидного обмена.

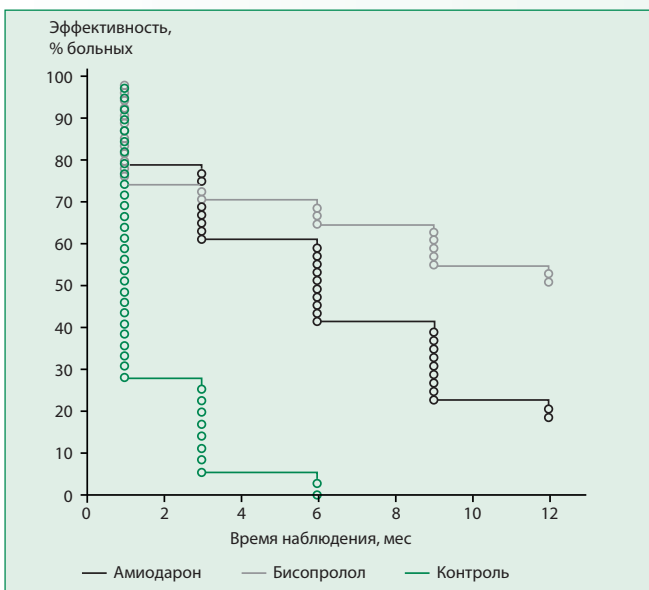


Рисунок 2. Кривые Каплана-Майера сохранения эффективности ААТ к 12 месяцу наблюдения

Лечение желудочковой экстрасистолии при метаболическом синдроме (с. 29)

В.М. Провоторов и М.И. Глуховский сравнили антиаритмическую эффективность амиодарона и бисопролола у 146 пациентов с желудочковой экстрасистолией на фоне метаболического синдрома. Показано, что при терапии желудочковой экстрасистолии в течение 9-12 месяцев бисопролол имеет преимущество перед амиодароном. Авторы отмечают, что необходимо регулярное повторное обследование в связи с возможным развитием рефрактерности и появлением побочных явлений.

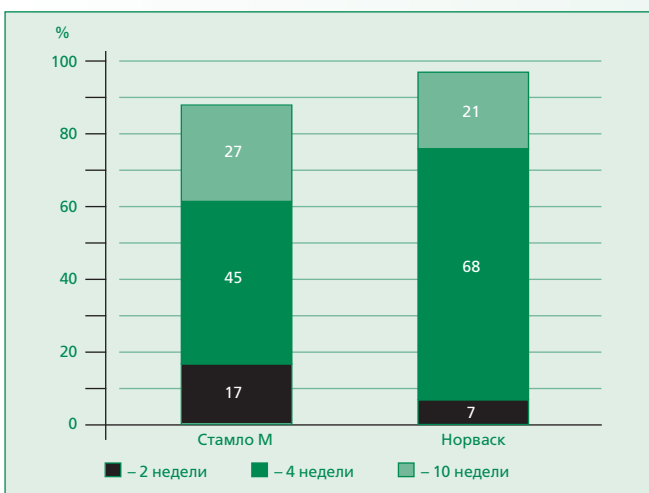


Рисунок 3. Доля пациентов, достигших целевого АД на визитах (%)

Оригинальный и дженерический амлодипин – достижение целевого уровня АД (с. 35)

С.Ю. Марцевич и соавторы оценили возможность достижения целевого АД при лечении новым дженерическим амлодипином (Стамло М) в сравнении с оригинальным амлодипином (Норваск) при монотерапии и в комбинации с ингибитором АПФ и диуретиком у больных АГ 1-2-й степени. Авторы показали, что дженерик амлодипина является эффективным и безопасным антигипертензивным препаратом, не уступающим по клинической эффективности оригинальному препарату.

Резистентность к ацетилсалициловой кислоте и повышенный риск тромботических осложнений (с. 41)

Н.В. Пучиньян и соавторы оценили риск повторных тромботических осложнений у 200 больных ОКС с недостаточно сниженной агрегацией тромбоцитов на фоне приема ацетилсалициловой кислоты. Показано, что сохранение повышенного уровня индуцированной агрегации тромбоцитов позволяет выявить среди больных ОКС лиц, имеющих повышенный риск повторных тромботических событий.

Точка зрения

Консенсус Международной Федерации Диабета по метаболическому синдрому (с. 47)

М.Н. Мамедов представляет основные положения опубликованного в 2006 г. консенсуса Международной Федерации Диабета, посвященного определению метаболического синдрома, и комментарии к нему.

Смежные проблемы кардиологии

Статины и урсодезоксихолевая кислота (с. 51)

И.Н. Григорьева и Ю.М. Поздняков анализируют результаты комбинированного лечения статинами и урсодезоксихолевой кислотой желчнокаменной болезни, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита и гиперхолестеринемии.

Актуальные вопросы клинической фармакологии

Малые дозы ацетилсалициловой кислоты и вторичная профилактика (с. 55)

Н.А. Дмитриева и С.Н. Толпыгина приводят данные доказательной медицины, подтверждающие эффективность ацетилсалициловой кислоты в кардиологической практике. Особое внимание уделено дженерическим препаратам ацетилсалициловой кислоты, применение которых в последнее время существенно возросло.

Дженерики статинов — эффективность и безопасность (с. 59)

В.П. Воронина и соавторы акцентируют внимание читателей на необходимости применения статинов в целях первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и рассматривают вопрос о возможности рационального выбора между оригинальным препаратом или дженериком с учетом эффективности и побочного действия.

Экспериментальная фармакология

Экспериментальная фармакотерапия сочетанных метаболических нарушений (с. 63)

А.А. Усанова и соавторы изучили влияние эналаприла, дигоксина, атенолола и дилтиазема на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты организма при нарушении углеводного и липидного обмена в эксперименте на мышах. Авторы показали, что на фоне сочетанных метаболических нарушений повышается токсичность дигоксина, дилтиазема, атенолола, а эналаприла — не меняется. Последний препарат обладал антиоксидантным эффектом. Атенолол оказывал прооксидантное действие в миокарде и почках, дилтиазем — в почках. Сделан вывод о преимуществах эналаприла при наличии сочетанных метаболических нарушений.

Рекомендации по лечению

Европейские рекомендации по лечению инфаркта миокарда (с. 68)

Перевод Рекомендаций Европейского общества кардиологов по лечению инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST 2008 года с комментариями экспертов Р.М. Линчака и В.С. Попова.

PHARMACOEPIDEMIOLOGIC ANALYSIS OF ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION REPERFUSION THERAPY AT SARATOV REGION HOSPITALS OF DIFFERENT TYPES

O.V. Reshetko*, N.V. Furman, R.M. Magdeev, Ya.P. Dovgalevskiy

Saratov Research Institute for Cardiology of Federal Agency for Provision of High Technology Medical Aid.
Chernyshevskogo ul. 141, Saratov, 410028 Russia

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Bolshaya Kazachia ul. 112, Saratov, 410012 Russia

Pharmacoepidemiologic analysis of ST-elevation myocardial infarction reperfusion therapy at Saratov region hospitals of different types

O.V. Reshetko*, N.V. Furman, R.M. Magdeev, Ya.P. Dovgalevskiy

Saratov Research Institute for Cardiology of Federal Agency for Provision of High Technology Medical Aid. Chernyshevskogo ul. 141, Saratov, 410028 Russia

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Bolshaya Kazachia ul. 112, Saratov, 410012 Russia

Aim. To evaluate the real practice of thrombolytic therapy of patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) at cardiological departments of Saratov and Saratov region hospitals.

Material and methods. Retrospective pharmacoepidemiologic study was carried out. Case histories of STEMI patients discharged from cardiology departments of several central district hospitals (CDH) of Saratov region, cardiology department of one of Saratov general municipal hospitals (MH) and urgent cardiology department of Saratov clinical hospital (CH) in 2006 were analyzed.

Results. In CH all patients received thrombolytic therapy given they did not have contraindications and were admitted to the hospital timely. Few patients received thrombolytic therapy in MH and CDH in 2006.

Conclusion. Correlation between hospital type and quality of STEMI management has been revealed.

Key words: ST-elevation myocardial infarction, reperfusion therapy, pharmacoepidemiology.

Rational Pharmacother Cardiol 2009;(6):7-12

Фармакоэпидемиологический анализ реперфузионной терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в стационарах различного типа Саратовской области

О.В. Решетько*, Н.В. Фурман, Р.М. Магдеев, Я.П. Довгалеvский

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи.

410028, Саратов, ул. Чернышевского, 141

ГУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского». 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112

Цель. Анализ тромболитической терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМПСТ) на ЭКГ в кардиологических отделениях стационаров Саратова и Саратовской области.

Материал и методы. Проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование, в ходе которого анализировали истории болезней пациентов с ИМПСТ, выписанных в 2006 г. из кардиологических отделений нескольких центральных районных больниц (ЦРБ) Саратовской области, кардиологического отделения одной из многопрофильных муниципальных больниц (МБ) г. Саратова и отделения неотложной кардиологии клинической больницы (КБ) г. Саратова.

Результаты. В КБ тромболитическая терапия была проведена всем пациентам, не имеющим противопоказаний и поступившим в необходимые сроки от момента развития болевого приступа. В МБ и ЦРБ в 2006 г. тромболитическая терапия проводилась единичным пациентам.

Заключение. Выявлена зависимость между особенностями терапии ИМПСТ и типом стационара.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, реперфузионная терапия, фармакоэпидемиология.

РФК 2009;(6):7-12

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

Reperfusion therapy is the most important part of ST-elevation myocardial infarction (STEMI) treatment strategy. Percutaneous coronary interventions (PCI) have recently started re-placing thrombolytic therapy (TT) as the main method of reperfusion, especially in the West. Nevertheless, TT is the most available treatment, which must be used (given no contraindications) when invasive interventions are unavailable [1-5].

Most data about PCI or TT efficacy were obtained in large-scale controlled randomized trials involving carefully selected patients who are essentially differed from patients in real practice. In particular, mortality among patients included into randomized clinical trials (RCT) and registries [6,7] is lower than among those, not included. That makes it necessary to estimate safety/efficacy of any intervention done in real clinical practice [8,9] where 23-33%

Реперфузионная терапия — наиболее важная составляющая стратегии лечения инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМПСТ). Тромболитическая терапия (ТЛТ), уступающая в последние годы (особенно на Западе) позиции основного метода реперфузии чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ), остается наиболее доступным способом лечения, обязательным при отсутствии противопоказаний или недоступности инвазивных вмешательств [1-5]. Большинство данных об эффективности реперфузии с помощью ЧКВ или ТЛТ получено в крупных контролируемых рандомизированных исследованиях (РКИ), контингент в которых отличается от существующей в реальной практике популяции пациентов. В частности, смертность среди «неотобранных» больных ИМ выше, чем по данным РКИ и регистров [6,7]. Это делает не-

of patients do not receive reperfusion [5, 10].

According to STEMI Registry, which has been recorded not for long, TT (streptokinase in 97% of cases) was used in 12,9% of patients while angioplasty - in 1,2% of patients [11]. When discussing HERO-2 study (under the terms of which all participants were to receive TT) at American Cardiology Association meeting in 2001 it turned out that in Russian centers only 14% of patients not included into study received TT, while in USA clinics - 96% [12].

Besides, there are some considerable distinctions in MI treatment depending on hospital type [13, 14].

Due to absence of acute coronary syndrome national Registry in Russia, information about MI treatment in real practice should be accumulated. Regional distinctions in MI treatment can lead to different outcomes of disease [12, 13, 15-19].

The aim of the work was to evaluate the real practice of TT of STEMI at cardiological departments of Saratov and Saratov region hospitals

Material and methods

Case histories of STEMI patients discharged from cardiology departments of several central district hospitals (CDH) of Saratov region, cardiology department of one Saratov general municipal hospital (MH) and urgent cardiology department of Saratov clinical hospital (CH) in 2006 (the last year before national recommendations for STEMI treatment were accepted) were analysed. Selection of case histories was based on random choice. Only case histories containing description of typical clinical and ECG evidences of STEMI were analyzed [1-5].

424 cases of STEMI treatment in 2006 in Saratov hospitals (CH - 49,1% and MH - 50,9%), and 86 cases in CDH of Saratov region were analyzed.

Data were processed by computer program based on Microsoft Access. Microsoft Excel and Statistica 6 (Statsoft) were also used. Descriptive statistics was applied for quantitative attributes. Average simple, standard deviation, standard error of the average simple, minimum and maximum, median and mode were calculated. Classical χ^2 Pearson's test was applied for qualitative binomial attributes comparison. Student's t-test was used to compare quantitative attributes. Distinction was considered statistically significant at $p \leq 0,05$.

Results and discussion

More than a half of the STEMI patients were men: 62,3% in CH, 68,5% in MH, and 61,5% in CDH (Table 1). Differences in proportion between men and women and in patients' age in examined hospitals were not significant.

Patients had different forms of ischemic heart disease (IHD) (angina pectoris, previous myocardial infarction (MI)) and arterial hypertension (HT). A lot of patients were smokers, had diabetes mellitus (DM), peripheral atherosclerosis

обходимым проведение исследований, оценивающих безопасность/эффективность различных вмешательств в условиях реально сложившейся клинической практики [8, 9]. В последнем случае реперфузия не проводится примерно у 23-33% пациентов [5, 10].

В нашей стране имеется относительно небольшой опыт ведения регистра ИМПСТ, согласно которому ТЛТ (в 97% случаев - стрептокиназа) проводилась у 12,9% пациентов, ангиопластика - у 1,2% [11]. При обсуждении на заседании Американской кардиологической ассоциации в 2001 г исследования HERO-2 (по условиям которого все участники исследования должны были получать ТЛТ) оказалось, что в российских центрах лишь 14% пациентов, не вошедших в исследование, получили ТЛТ, тогда как в клиниках США - 96% [12]. Кроме этого, имеются существенные различия в тактике лечения больных ИМ, связанные с типом стационара [13, 14].

Поэтому в условиях отсутствия в РФ национального регистра острого коронарного синдрома (ОКС) требуется накопление сведений об особенностях оказания помощи пациентам с ИМ в реальной практике. Известно, что региональные различия в тактике лечения больных ИМ могут ассоциироваться с различиями исходов заболевания [12, 13, 15-19].

Целью работы был анализ сложившейся практики ТЛТ при ИМПСТ в кардиологических отделениях стационаров Саратова и Саратовской области.

Материал и методы

Проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование, в ходе которого анализировались истории болезней пациентов с ИМПСТ, выписанных в 2006 г. (последний год перед принятием ВНОК национальных рекомендаций по лечению ИМПСТ) из кардиологических отделений нескольких центральных районных больниц (ЦРБ) Саратовской области, кардиологического отделения одной из многопрофильных муниципальных больниц (МБ) г. Саратова и отделения неотложной кардиологии клинической больницы (КБ) г. Саратова. Выбор историй болезни осуществлялся случайным методом. Анализировались только те истории болезни, в которых была четко описана типичная клиническая и ЭКГ картина, характерная для ИМПСТ [1-5].

Проанализировано 424 случая лечения ИМПСТ за 2006 г. по г. Саратову (в КБ - 49,1%, в МБ - 50,9%) и 86 случаев - в ЦРБ Саратовской области. Полученные данные обрабатывались с помощью компьютерной программы, разработанной на основе управления данными Microsoft Access, а также с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 6 (Statsoft). Для количественных признаков применялась описательная статистика. Вычислялись среднее

sis and history of stroke. Very few patients in CH was experienced with PCI prior to hospitalization. There were no indications about previous PCI in MH and CDH patients. Few CH and MH patients had positive exercise tests and increased lipid level (according to case histories). These changes were detected significantly more often in CH than these in MH. This may be due to lack of technical equipment or due to incorrect medical history analysis. Frequency of chronic heart

Table 1. Demography and medical history characteristics of STEMI patients in investigated hospitals

Index	CH (n=208)	MH (n=216)	CRH (n=86)
Men, %	62,3	68,5	61,5
Average age, years (M±m)			
Men	60,1±11,2	64,2±12,5	63,1±10,5
Women	70,7±10,1	68,1±8,7	68,0±9,6
IHD: previous MI, %	23,1	29,6	26,6
IHD: angina pectoris, %	60,0	57,4	58
HT, %	75,0	83,3	78,1
CHF, %	8,7	13 ³	3,1
Revascularization, %	0,96	0	0
Smoking, %	25,0	29,6	32,6
DM, %	13,3	15,5	10,5
Positive exercise test, %	13,5 ²	6	0
Previous stroke, %	7,7	11,1	10,5
Peripheral atherosclerosis, %	16,8	9,3	9,2
Hyperlipidemia, %	14,9 ^{1,2}	3,2	0

¹ p<0,05 at comparison of the CH and the MH indices; ² p<0,05 at comparison of the CH and CRH indices; ³ p<0,05 at comparison of CRH and the MH indices

Таблица 1. Демографические и анамнестические показатели больных с ИМПСТ в исследованных стационарах

Показатель	КБ (n=208)	МБ (n=216)	ЦРБ (n=86)
Мужчины, %	62,3	68,5	61,5
Средний возраст, лет (M±m)			
Мужчины	60,1±11,2	64,2±12,5	63,1±10,5
Женщины	70,7±10,1	68,1±8,7	68,0±9,6
ИБС: перенесенный ИМ, %	23,1	29,6	26,6
ИБС: стенокардия, %	60,0	57,4	58
АГ, %	75,0	83,3	78,1
СН, %	8,7	13 ³	3,1
Реваскуляризация, %	0,96	0	0
Курение, %	25,0	29,6	32,6
СД, %	13,3	15,5	10,5
Положительный нагрузочный тест, %	13,5 ²	6	0
Перенесенный инсульт, %	7,7	11,1	10,5
Периферический атеросклероз, %	16,8	9,3	9,2
Гиперлипидемия, %	14,9 ^{1,2}	3,2	0

¹ p<0,05 при сравнении показателей КБ и МБ; ² p<0,05 при сравнении показателей КБ и ЦРБ; ³ p<0,05 при сравнении показателей ЦРБ и МБ

арифметическое; стандартное отклонение; стандартная ошибка среднего значения; минимальное и максимальное значения; медиана; мода. Для сравнения качественных бинарных признаков применялся классический критерий χ^2 по Пирсону. Для сравнения количественных признаков использовали t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Более половины пациентов с ИМПСТ составили мужчины (62,3% в КБ, 68,5% в МБ, 61,5% в ЦРБ) (табл. 1). В исследованных стационарах разница в соотношении мужчины/женщины и в возрасте пациентов была статистически незначимой. Основная масса пациентов имела в анамнезе указания на различные формы ИБС (стенокардию, перенесенный ИМ) и артериальную гипертензию (АГ). Курение также отмечено у значительной части пациентов. Многие пациенты в анамнезе имели указания на сахарный диабет (СД), периферический атеросклероз, перенесенный инсульт. Операции по реваскуляризации миокарда до поступления в стационар были проведены единичным больным, поступившим в КБ. В МБ и ЦРБ не было указаний на операции по реваскуляризации миокарда в анамнезе пациентов. Положительные данные нагрузочных проб, повышенный уровень липидов в крови (по данным историй болезни) выявлены у единичных больных в КБ и МБ. Частота выявления указанных сдвигов в КБ статистически значимо превышала таковую в МБ. Вероятно, это связано с недостаточной технической оснащенностью лечебных учреждений или с особенностями сбора анамнеза. Статистически значимые различия отмечены по частоте выявления сердечной недостаточности (СН) у пациентов из МБ и ЦРБ, что может быть также связано с особенностью сбора анамнеза и интерпретации результатов обследования в данных стационарах.

Полученные данные совпадают с современными представлениями о факторах риска ОКС: мужской пол, возраст старше 55 лет у мужчин и старше 60 лет – у женщин, наличие в анамнезе различных форм ИБС, АГ, гиперлипидемии, периферического атеросклероза, перенесенного инсульта, СН, СД, курения. Наиболее распространенными факторами риска в данном исследовании являлись АГ, различные формы ИБС и курение.

В целом, полученные эпидемиологические данные сопоставимы с данными пациентов по результатам Европейских регистров ИМ [10,18,20] за исключением крайне низкой частоты реваскуляризации миокарда в анамнезе.

Как известно, главное значение при решении вопроса о проведении ТЛТ имеет время от момента развития бо-

failure (CHF) detection also differed significantly in MH and CDH, which was probably caused by medical history analysis peculiarities and clinical data interpretation in these hospitals.

Obtained data are in line with contemporary conception of acute coronary syndrome (ACS) risk factors: male sex, age above 55 for men and above 60 for women, IHD, HT, hyper-lipidemia, peripheral atherosclerosis, previous stroke, CHF, DM and smoking in anamnesis. HT, different forms of IHD and smoking were the most frequently observed risk factors in the study.

On the whole, epidemiological data obtained in this research are comparable with data of MI European Registers [10,18,20], except for very low frequency of myocardial revascularization interventions in anamnesis.

Time lag between beginning of chest pain and admission to hospital plays crucial role when deciding on TT [21,22]. More than a third (35,6%) of STEMI patients were admitted to CH 24 hours after symptoms onset. It is usually too late to apply TT. Median time lag from beginning of chest pain to hospital admission was 190 minutes for those 64,4% of patients who were admitted within the first 24 hours.

There was no statistically significant distinction in number of patients admitted to MH (38,4%), CDH (41,2%) and CH (35,6%) 24 hours after beginning of chest pain ($p>0,05$). Median time lag from beginning of chest pain to hospital admission was 210 and 240 minutes for patients admitted within the first 24 hours to MH and CDH, respectively.

Time lag between admission and TT start averaged 47 minutes in CH, 63 minutes in MH and 75 minutes in CDH (Table 2).

TT was applied for 51% of CH patients. Contraindications to TT were detected in 13,4% of patients admitted to CH. Contraindications were as follows: hemorrhagic or ischemic or un-differentiated stroke in previous 6 months in 57,1% of patients; uncontrolled HT - in 28,6%; bleeding in previous month - in 14,3%. Time lag between on-

левого приступа до поступления в стационар [21,22]. Более трети (35,6%) больных ИМПСТ поступили в КБ спустя 24 ч от момента развития заболевания. В такие поздние сроки ТЛТ, как правило, не проводится. У 64,4% пациентов, доставленных в первые 24 ч, медиана времени от момента развития болевого приступа до поступления в стационар составила 190 мин.

Статистически значимых различий в доле пациентов, поступивших в первые 24 ч от момента развития болевого приступа в МБ (38,4%), ЦРБ (41,2%) и КБ (35,6%), не выявлено. Медиана времени от момента возникновения болевого приступа до поступления в стационар среди пациентов, поступивших в первые 24 ч, составила в МБ — 210 мин, в ЦРБ — 240 мин. Время от поступления в стационар до начала ТЛТ в среднем составило в КБ около 47 мин, в МБ — 63 и в ЦРБ — 75 мин (табл. 2).

В КБ ТЛТ была проведена 51% пациентов. У 13,4% больных, поступивших в КБ, были выявлены противопоказания к ТЛТ. Из них у 57,1% — перенесенный инсульт, геморрагический или ишемический в течение предыдущих 6 мес или недифференцированный; у 28,6% — не поддающаяся быстрому контролю АГ; у 14,3% — кровотечение в течение 1 мес до поступления. Время от начала появления симптомов острой коронарной ишемии до проведения тромболизиса составило $237,9 \pm 17,7$ мин. Таким образом, в КБ ТЛТ была проведена всем пациентам, не имеющим противопоказаний и поступившим в необходимые сроки от момента развития болевого приступа. Тромболитические средства, использованные в КБ для реперфузионной терапии, представлены альтеплазой (53,8%), проурокиназой (28,3%) и стрептокиназой (17,9%).

В МБ г. Саратова и ЦРБ области в 2006 г. ТЛТ проводилась единичным пациентам (табл. 3). Указаний на наличие противопоказаний для проведения ТЛТ в ис-

Table 2. Time intervals between ACS onset, hospital admission and TT beginning in 2002 and 2005 (only for STEMI patients admitted within the first 24 hours after chest pain onset)

Index	Hospital type		
	CH	MH	CRH
Time interval between pain attack onset and hospital admission, (median), min.	190	210	240
Time interval between pain attack onset and TT beginning (mean value), min.	$237,9 \pm 17,7$	273 ± 48	$315 \pm 35,3$
Time interval between hospital admission and TT beginning (median), min.	$47^{1,2}$	63	75

¹ $p<0,05$ at comparison of the CH and the MH indices; ² $p<0,05$ at comparison of the CH and CRH indices

Таблица 2. Время от начала ОКС до поступления в стационары различного типа и началом ТЛТ в 2002 и 2005 гг. (только для больных, поступивших в первые 24 ч от начала болевого приступа)

Показатель	Тип стационара		
	КБ	МБ	ЦРБ
Время от начала развития болевого приступа до поступления (медиана), мин.	190	210	240
Время от развития болевого приступа до ТЛТ (среднее значение), мин.	$237,9 \pm 17,7$	273 ± 48	$315 \pm 35,3$
Время от момента поступления в стационар до начала ТЛТ (медиана), мин.	$47^{1,2}$	63	75

¹ $p<0,05$ при сравнении показателей КБ и МБ; ² $p<0,05$ при сравнении показателей КБ и ЦРБ

Таблица 3. Частота назначения основных групп препаратов (%) при ИМПСТ в исследованных стационарах в 2005 г.

Группы препаратов	Первые сутки			С 24-х часов до выписки		
	КБ (n=208)	МБ (n=216)	ЦРБ (n=270)	КБ (n=208)	МБ (n=216)	ЦРБ (n=270)
Тромболитики	51,0 ^{1,2}	3,7	2,3	-	-	-
Антикоагулянты	86,5	100	90,7	-	-	-
ИАПФ	81,7 ²	76,0 ³	46,5	82,7 ²	77,8 ³	47,7
β-адреноблокаторы	89,9 ¹	27,8	60,5 ³	88,9 ¹	50	60,5
Статины	-	-	-	40,4 ^{1,2}	25,9 ³	14
Нитраты	80,8	100 ¹	90,7	35,5	74,1 ¹	90,7 ³
Антагонисты Ca ²⁺	8,2	8,9	9,3	10,6	11,6	9,3
Анальгетики	61,5	70,4	65,0	28,4	48,1 ¹	55,8 ³

¹ p<0,05 при сравнении показателей КБ и МБ; ² p<0,05 при сравнении показателей КБ и ЦРБ; ³ p<0,05 при сравнении показателей ЦРБ и МБ

Table 3. Frequency of the main group medicines prescription (%) at ACS with ST elevation in investigated hospitals in 2005

Medicine groups	Within the first 24 hours			After the first 24 hours till discharge		
	CH (n=208)	MH (n=216)	CRH (n=270)	CH (n=208)	MH (n=216)	CRH (n=270)
Thrombolytic agents	51,0 ^{1,2}	3,7	2,3	-	-	-
Anticoagulants	86,5	100	90,7	-	-	-
ACE inhibitors	81,7 ²	76,0 ³	46,5	82,7 ²	77,8 ³	47,7
β-blockers	89,9 ¹	27,8	60,5 ³	88,9 ¹	50	60,5
Statins	-	-	-	40,4 ^{1,2}	25,9 ³	14
Nitrates	80,8	100 ¹	90,7	35,5	74,1 ¹	90,7 ³
Calcium antagonists	8,2	8,9	9,3	10,6	11,6	9,3
Analgetic agents	61,5	70,4	65,0	28,4	48,1 ¹	55,8 ³

¹ p<0,05 at comparison of the CH and the MH indices; ² p<0,05 at comparison of the CH and CRH indices; ³ p<0,05 at comparison of CRH and the MH indices

set of acute coronary ischemia symptoms and TT start was 237,9±17,7 minutes.

Thus, TT was applied for all CH patients, who did not have contraindications and who were admitted timely. CH used alteplase (53,8%), prourokinase (28,3%) and streptokinase (17,9%) as thrombolytic agents for reperfusion in patients with STEMI

Few patients received TT in MH and CDH in 2006 (Table 3).

No evidence of contraindications to TT was found in case histories of MH and CDH patients. In all cases streptokinase was used.

Hospital type influenced not only thrombolytic drugs use frequency but also that of other drugs recommended for MI treatment. Prescription of ACE inhibitors, beta-blockers, statins was significantly higher in CH compared to MH and CDH (Table 3).

Specialized hospital is obviously able to provide much better help than MH and CDH. Smaller in-hospital delays of reperfusion beginning evidence this. Different qualification of hospital staff can be the reason for such distinction. Reduction in time lag until treatment beginning decreases IM size and improves outcome [21-25]. However none of the hospitals reached the target time lag of 30 minutes [1,2].

Significantly lower frequency of TT in MH and CDH than

ториях болезней из МБ и ЦРБ обнаружено не было. Во всех случаях использовалась стрептокиназа.

Зависимость от типа стационара сказывалась в частоте применения не только тромболитических препаратов, но и других лекарственных средств, рекомендованных для терапии ИМ. В КБ ингибиторы АПФ (ИАПФ), β-адреноблокаторы, статины назначались статистически значимо чаще, чем в МБ и ЦРБ (см. табл. 3).

Очевидно, что высокоспециализированное учреждение оказывает помощь существенно лучше, чем отделения МБ и ЦРБ. Это проявляется, главным образом, меньшим временем внутригоспитальных задержек до начала реперфузии, что может отражать разную степень подготовленности персонала того или иного стационара. Сокращение времени до начала лечения способствует уменьшению размера ИМ и улучшению исхода заболевания [21-25]. Тем не менее, ни в одном из обследованных стационаров не было достигнуто «целевое» время «дверь-игла», составляющее 30 мин [1,2].

Значительно более низкое общее количество ТЛТ в МБ и ЦРБ по сравнению с КБ объясняется, по-видимому, особенностями финансирования: КБ финансируется из федерального бюджета, МБ и ЦРБ — из муниципального и областного. Назначение врача-

in CH may be explained by different financing sources: CH is financed from the federal budget while MH and CDH – from municipal and regional budgets.

CH complied with international guidelines of ST-elevation MI treatment [2,4] when pre-scribing drugs of other pharmacologic groups (such as beta-blockers, ACE inhibitors) both in the first 24 hours and further at a higher degree than MH and CDH.

Conclusion

Epidemiological data regarding STEMI in Saratov region urgent cardiology departments are generally similar to those, registered in Western Europe. TT was used more often in CH than in MH of Saratov and CDH of Saratov region ($p < 0,05$) in 2006. Time lag between admission to hospital and TT beginning was also significantly less in CH than in MH and CDH.

Drugs improving prognosis and outcome of STEMI were prescribed significantly more often in CH than in MH and CDH. MH and CDH characteristics did not differ.

References/Литература

1. Diagnostics and treatment of acute ST-elevation myocardial infarction. Oganov R.G., Mamedov M.N., editors. National clinical guidelines. M. Medi EKSP; 2009. p. 165-227 (in Russian). / Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. В кн. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., редакторы. Национальные клинические рекомендации. М.: Меди ЭКСПО; 2009. С. 165-227.
2. 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 ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). J Am Coll Cardiol 2004;44(3):671–719.
3. Bassand J.P., Danchin N., Filippatos G. et al. Implementation of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. A policy statement from the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26(24):2733-41.
4. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2003;24(1):24-66.
5. Eagle K.A., Nallamothu B.K., Metha R.H. et al. Trends in acute reperfusion for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting better but we have got a long way to go. Eur Heart J 2008;29(5):609-17.
6. Hordijk-Trion M., Lenzen M., Wijns W. et al. Patients enrolled in coronary intervention trials are not representative of patients in clinical practice: results from the Euro Heart Survey. Eur Heart J 2006;27(6):671–8.
7. Terkelsen C.J., Lassen J.F., Nørgaard B.L. et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort Eur Heart J 2005;26(1):18-26.
8. Cannon C.P. Primary percutaneous coronary interventions for all? JAMA 2002;287(15):1987–8.
9. Buiatti E., Barchielli A., Marchionni N. et al. Determinants of treatment strategies and survival in acute myocardial infarction: a population-based study in the Florence district, Italy Results of the acute myocardial infarction Florence registry (AMI-Florence). Eur Heart J 2003;24(13):1195-203.
10. Alter D.A., Ko D.T., Newman A., Tu J.V. Factors explaining the under-use of reperfusion therapy among ideal patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J 2006;27(13):1539–49.
11. Iavelov I.S., Gratsianskii N.A. Register of Acute Coronary Syndromes in Russia: Management and In-hospital Outcomes in ST Elevation Acute Coronary Syndrome. Kardiologiya 2004;44(4):4-13 (in Russian). / Явелов И.С., Грацианский Н.А. Российский регистр острых коронарных синдромов: лечение и исходы в стационаре при остром коронарном синдроме с подъемами сегмента ST. Кардиология 2004;44(4):4-13.
12. Belenkov Iu.N., Mareev V.Iu. How we treat patients with cardiovascular diseases in real clinical practice. Ter Arkh. 2003;75(8):5-11 (in Russian). / Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы лечим больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной клинической практике. Терапевтический архив 2003;75(8):5-11.

ми КБ препаратов других фармакологических групп (β -адреноблокаторов, ИАПФ) как в первые сутки ИМПСТ, так и далее в КБ больше соответствовало международным рекомендациям [2,4], чем назначения врачей МБ и ЦРБ.

Закключение

Эпидемиология больных ИМПСТ в отделениях неотложной кардиологии стационаров разных типов Саратовской области в целом совпадает с данными по Западной Европе. Частота проведения ТЛТ в КБ в 2006 г. превышала таковую в МБ г. Саратова и ЦРБ Саратовской области. Время от момента поступления в стационар и до проведения тромболитической терапии в КБ также было существенно меньше, чем в МБ и ЦРБ. В КБ частота назначения препаратов, способствующих улучшению прогноза и исхода ИМПСТ, превышала таковую в МБ и ЦРБ. Показатели по МБ и ЦРБ не различались.

13. Fox K.A., Goodman S.G., Klein W. et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome: Findings from the Global Registry of the Acute Coronary Events (GRACE). Eur Heart J 2002;23(15):1177-89.
14. Nallamothu B.K., Wang Y., Cram P. et al. Acute Myocardial Infarction and Congestive Heart Failure Outcomes at Specialty Cardiac Hospitals. Circulation 2007;116(20):2280-7.
15. Reed S.D., McMurray J.J., Velazquez E.J. et al. Geographic Variation in the Treatment of Acute Myocardial Infarction in the VALsartan In Acute myocardial inFARction (VALIANT) Trial. Am Heart J 2006;152(3):500-8.
16. Fox K.A., Goodman S.G., Anderson F.A. Jr. et al. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Eur Heart J 2003;24(15):1414-24.
17. Hasdai D., Behar S., Wallentin L. et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in European and Mediterranean basin: The Euro Heart Survey Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). Eur Heart J 2002;23(15):1190-201.
18. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. Eur Heart J 2006;27(19):2285–93.
19. Kramer J.M., Newby L.K., Chang W.C. et al. International variation in the use of evidence-based medicines for acute coronary syndrome. Eur Heart J 2003;24(23):2133-41.
20. Di Chiara A., Chiarella F., Savonitto S. et al. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network. The BLITZ Study. Eur Heart J 2003;24(18):1616–29.
21. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Lancet 1994;343(8893):311–22.
22. Boersma E., Maas A.C., Deckers J.W., Simoons M.L. Early thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. Lancet 1996;348(9030):771–5.
23. Gersh B.J., Stone G.W., White H.D., Holmes D.R. Jr. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of the curve the shape of the future? JAMA 2005;293(8):979–86.
24. Karpov R.S., Markov V.A., Danilenko A.M. et al. Effectiveness of pre-hospital thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. Kardiologiya 1992;32(9-10):23-6 (in Russian). / Карпов Р.С., Марков В.А., Даниленко А.М. и др. Эффективность тромболитической терапии острого инфаркта миокарда на догоспитальном этапе. Кардиология 1992;32(9-10):23-6.
25. Thiele H., Kappl M.J., Linke A. et al. Influence of time-to-treatment, TIMI-flow grades, and ST-segment resolution on infarct size and infarct transmural as assessed by delayed enhancement magnetic resonance imaging. Eur Heart J 2007;28(12):1433-9.

ОПЫТ применения рамиприла у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (исследование ОПТИМИСТ)

И.А. Велижанина^{1*}, Л.И. Гапон¹, Е.С. Велижанина¹, М.И. Шупина², А.В. Рудаков¹, Т.С. Бондаренко¹

¹ Тюменский кардиологический центр, филиал научно-исследовательского института кардиологии сибирского отделения РАМН, 625026 Тюмень, ул. Мельникайте, 111

² Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. 644043 Омск, ул. Ленина, 12

ОПЫТ применения рамиприла у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (исследование ОПТИМИСТ)

И.А. Велижанина^{1*}, Л.И. Гапон¹, Е.С. Велижанина¹, М.И. Шупина², А.В. Рудаков¹, Т.С. Бондаренко¹

¹ Тюменский кардиологический центр, филиал научно-исследовательского института кардиологии сибирского отделения РАМН, 625026 Тюмень, ул. Мельникайте, 111

² Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. 644043 Омск, ул. Ленина, 12

Цель. Оценить эффективность и безопасность рамиприла (Хартил, Egis) в лечении пациентов различных групп риска сердечно-сосудистых осложнений (согласно стратификации риска у больных артериальной гипертензией (АГ)) в реальной клинической практике.

Материал и методы. В открытое неконтролируемое несравнительное многоцентровое исследование IV фазы включено 998 пациентов с АГ, сочетанием АГ с ИБС или ИБС с высоким нормальным артериальным давлением (АД) (424 мужчины и 574 женщины; возраст $57,4 \pm 0,4$ лет). Проводились сбор анамнеза, физикальное исследование, оценка факторов риска, поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний, суммарного сердечно-сосудистого риска, предшествующей терапии, а также измерение АД. Все пациенты, включенные в исследование, в течение 8 недель получали рамиприл при продолжении предшествующей антигипертензивной терапии. Контролировали АД исходно, через 4 и через 8 недель. В качестве критерия эффективности была принята частота достижения целевого уровня АД (АД < 140/90 или < 130/80 мм рт.ст. при высоком или очень высоком риске сердечно-сосудистых осложнений).

Результаты. Антигипертензивные препараты ранее принимали 790 (82,1%) пациентов с АГ. Ингибиторы АПФ получали ранее 675 (85,4%) пациентов, бета-блокаторы - 435 (55%) пациентов, антагонисты кальция - 230 (29,1%) человек, диуретики - 420 (53,2%) пациентов, антагонисты рецепторов ангиотензина II - 28 (3,5%). При назначении рамиприла в качестве компонента комбинированной терапии целевой уровень АД был достигнут у 69,4% пациентов с высоким и у 64,8% с очень высоким кардиоваскулярным риском.

Заключение. Включение ИАПФ рамиприла в состав терапии пациентов с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском позволяет значительно повысить ее эффективность.

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

РФК 2009;(6):13-18

Experience of ramipril (Hartil) usage in patients with high cardiovascular risk (the OPTIMIST study)

I.A. Velizhanina^{1*}, L.I. Gapon¹, E.S. Velizhanina¹, M.I. Shupina², A.V. Rudakov¹, T.S. Bondarenko¹

¹ Tyumen Cardiology Center, Affiliate of Research Institute for Cardiology of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Melnikaita ul. 111, Tyumen, 625026 Russia

² Omsk State Medical Academy of Federal Agency for Health Care and Social Development. Lenina ul. 12, Omsk, 644043 Russia

Aim. To evaluate efficacy and safety of ramipril (Hartil, Egis) in treatment of patients with different cardiovascular risk (according to arterial hypertension (HT) risk stratification) in real clinical practice.

Material and methods. 998 patients (424 men and 574 women; aged $57,4 \pm 0,4$ y.o.) with HT; with combination of HT and ischemic heart disease; with ischemic heart disease and high normal blood pressure (BP) were included in the open non-control non-comparative multicenter phase IV study. The anamnesis data collection, physical examination, evaluation of risk factors, the target organ damage, the associated cardiovascular diseases, total cardiovascular risk, previous therapy, and also BP measurement were performed. All patients received ramipril within 8 weeks additionally to previous antihypertensive therapy. The BP measurement was performed initially, after 4 and 8 weeks of therapy. Achievement of target BP level (BP < 140/90 or < 130/80 mm Hg in patients of high or very high cardiovascular risk) was used as efficacy criterion.

Results. 790 (82,1%) hypertensive patients used antihypertensive therapy before the study. 675 (85,4%) patients received ACE inhibitors, 435 (55%) patients - beta-blockers, 230 (29,1%) patients - calcium channel blockers, 420 (53,2%) patients - diuretics and 28 (3,5%) patients - angiotensin II receptor blockers. Ramipril additionally to previous therapy provided achievement of target BP in 69,4% of patients with high and in 64,8% of patients with very high cardiovascular risk.

Conclusion. Addition of a ramipril to the treatment of patients with high and very high cardiovascular risk increases efficacy of the therapy.

Key words: arterial hypertension, cardiovascular risk, ramipril.

Rational Pharmacother Cardiol 2009;(6):13-18

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

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний: около 40% взрослого населения РФ имеют повышенный уровень артериального давления (АД) [1]. По современным данным, более чем у 60% больных ишемической болезнью сердца (ИБС) определяется АД, превышающее 140/90 мм рт.ст. [2]. Доказано, что АГ

является существенным и независимым фактором риска развития атеросклероза, а также сердечно-сосудистых осложнений: сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, мозгового инсульта, — которые и определяют высокую смертность данных пациентов.

Уровень АД является одним из составляющих стратификации общего (суммарного) сердечно-со-

судистого риска, причем величина АД является определяющей в силу своей прогностической значимости. Необходимость достижения и контроля целевого уровня АД подчеркивается в Европейских рекомендациях по лечению артериальной гипертензии [3] и в Национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии [1]. Ситуацию с лечением АГ нельзя считать удовлетворительной. Так, по данным официальной статистики, осведомленность пациентов о наличии заболевания составляет 77,9%, принимают антигипертензивные препараты 59,4% пациентов, из них эффективно лечатся 21,5% пациентов [4]. Причина недостаточного контроля АД связана не только с наличием ряда проблем в системе здравоохранения, недостаточной приверженностью пациентов лечению, но и с определенной клинической инертностью врачей, которая имеет место в реальной клинической практике. Существует некоторое несоответствие между теорией и практикой. Очевидно, что для повышения эффективности антигипертензивной терапии практические врачи должны не только знать о результатах крупных многоцентровых исследований, но и использовать эти данные в своей повседневной работе.

В лечении АГ в течение многих лет широко применяют ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ). Результаты многоцентровых исследований (AASK, CARE, RACE) подтверждают многочисленные благоприятные эффекты ИАПФ рамиприла [5-7]. В исследовании ХАРИЗМА продемонстрированы эффективность и безопасность применения рамиприла (Хартила), его положительное влияние на уровень микроальбуминурии у пациентов с АГ и избыточной массой тела [8]. Назначение рамиприла в среднесуточной дозе 5 мг лицам с высоким нормальным АД в возрасте 50 лет и старше в течение 3 лет предупреждало или существенно задерживало развитие АГ (исследование PHARAO) [9].

Классическими считают результаты исследования HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation study) [10], которые продемонстрировали возможность улучшения прогноза при назначении рамиприла у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность рамиприла (Хартил, Egis) в лечении пациентов различных групп риска сердечно-сосудистых осложнений (согласно стратификации риска у больных АГ [1]) в реальной клинической практике.

Материал и методы

Проведено открытое неконтролируемое несравнительное многоцентровое исследование IV фазы. В исследовании принимали участие 44 врача из городов Тюмень, Омск, Челябинск, Пермь. Всего в исследование

включено 998 пациентов (424 мужчины и 574 женщины; средний возраст $57,4 \pm 0,4$) с АГ, сочетанием АГ с ИБС или ИБС с высоким нормальным АД. Диагноз АГ и ИБС был установлен на основании клинико-анамнестических данных в соответствии с критериями Национальных клинических рекомендаций [1,2].

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты с подтвержденным ранее или впервые установленным диагнозом АГ 1-3-й степени в возрасте старше 18 лет. Пациентам этой группы рамиприл назначался в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии.

2. Пациенты с АГ различной степени выраженности в сочетании с ИБС (стабильная стенокардия), включая пациентов, перенесших инфаркт миокарда, чрескожную транслюминальную баллонную ангиопластику, аорто-коронарное шунтирование (препарат хартил добавлялся в состав комбинированной терапии).

3. Пациенты со стабильной ИБС в сочетании с высоким нормальным давлением.

Критерии исключения:

Вторичная (симптоматическая) АГ, артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика, любое тяжелое сопутствующее заболевание, участие в другом клиническом испытании в течение предшествующих 3-х месяцев, наличие противопоказаний к назначению ИАПФ, непереносимость или повышенная чувствительность к ИАПФ, беременность, лактация, вероятность несоблюдения расписания визитов по любой причине, анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами.

Пациенты, соответствующие критериям включения, давали информированное согласие на участие в исследовании.

Было предусмотрено досрочное прекращение исследования в случае отказа пациента от дальнейшего участия в исследовании, по решению исследователя, при наличии нежелательных эффектов, при нарушении протокола, при неэффективности терапии.

Все пациенты, включенные в исследование, в течение 8 недель получали рамиприл. При этом пациенты продолжали принимать назначенные ранее антигипертензивные препараты. Предшествующие препараты из группы ИАПФ были отменены. После включения пациентов в исследование и исходного обследования повторные визиты осуществлялись через 4 и 8 недель. Исходно проводились сбор анамнеза, физикальное исследование, оценка факторов риска, поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний и суммарного сердечно-сосудистого риска. АД измерялось в положении сидя после 5 ми-

нут отдыха троекратно с интервалом в 2 минуты с расчетом среднего систолического (САД) и диастолического АД (ДАД). Проводился подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС). Полученные данные заносились в специальные информационные карты. На втором визите проводились физикальное исследование, оценка эффективности терапии, коррекция дозы исследуемого препарата, учет нежелательных явлений. Третий визит включал физикальное исследование, оценку эффективности лечения, оценку проводимого лечения врачами и пациентами.

Режим дозирования и способ применения

Лечение начиналось с назначения рамиприла в дозе 5 мг в сутки или в дозе 10 мг в сутки в течение всего времени наблюдения. Выбор дозы препарата для каждого пациента определялся индивидуально в зависимости от исходного уровня АД, вида терапии (монотерапия или комбинированная терапия). На последующих визитах в зависимости от достигнутого уровня АД проводилась коррекция дозы препарата. При достижении целевого уровня АД (САД ниже 140 мм рт.ст, ДАД ниже 90 мм рт.ст) пациент продолжал прием препарата в прежней дозе. У пациентов с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (в том числе у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом) целевой уровень АД был ниже 130/80 мм рт.ст. [1,3]. Если целевой уровень АД не был достигнут, то увеличивали дозу рамиприла до 10 мг в сутки.

Нежелательные явления, наблюдаемые в ходе исследования, документировали в соответствии с протоколом. Причину прекращения исследования фиксировали в индивидуальной карте.

В качестве критерия эффективности была принята частота достижения целевого уровня АД (АД < 140/90 мм рт.ст или АД < 130/80 мм рт.ст. при высоком или очень высоком риске сердечно-сосудистых осложнений).

Статистический анализ

Все результаты анализировались с помощью методов описательной статистики. Для каждого количественного показателя результаты представлены как $M \pm SE$, где M — среднее арифметическое, а SE — стандартная ошибка среднего арифметического. За статистическую значимость различий изучаемых параметров принимали $p < 0,05$. Исходные показатели анализировали в выборке пациентов, включенных в исследование. Динамику САД и ДАД оценивали в выборке пациентов, полностью выполнивших протокол. Для сравнения данных использовали непараметрический критерий Фридмана. Для статистической обработки была использована программа SPSS 10.0 for Windows.

Результаты

У 959 (96,1%) из включенных в исследование пациентов была диагностирована АГ, а у 39 пациентов (3,9%) был верифицирован диагноз ИБС в сочетании с высоким нормальным давлением (уровень АД 130-139/85-89 мм рт.ст.). Среди включенных в исследование пациентов у 71 (7,4%) имела место АГ I стадии, у 451 пациентов (47%) — АГ II стадии и у 437 пациентов (45,6%) — АГ III стадии. Кроме того, 69 пациентов (7,2%) имели АГ 1-й степени (САД 140-159 мм рт.ст, ДАД 90-99 мм рт.ст), 567 пациентов (59,1%) — АГ 2-й степени (САД 160-179 мм рт.ст, ДАД 100-109 мм рт.ст) и 323 пациента (33,7%) — АГ 3-й степени (САД ≥ 180 мм рт.ст, ДАД ≥ 110 мм рт.ст). По степени риска сердечно-сосудистых осложнений пациенты распределены следующим образом: у 4 (0,4%) пациентов — низкий риск; у 111 (11,6%) пациентов — средний риск; 340 (35,5%) пациентов имели высокий риск и 504 (52,6%) — очень высокий риск.

Длительность АГ в среднем составила 8,86 лет. Факторы риска были выявлены у 994 (99,6%) пациентов из всех пациентов, включенных в исследование (табл. 1).

У 453 (45,4%) пациентов была диагностирована ИБС (стабильная стенокардия), причем у 414 (41,4%) пациентов выявлено сочетание АГ с ИБС, у 39 ИБС на фоне высокого нормального АД. Длительность ИБС составляла в среднем $6,84 \pm 0,25$ лет. Стенокардия на-

Таблица 1. Факторы риска, поражение органов-мишеней и ассоциированные клинические состояния у пациентов, включенных в исследование

Фактор риска	n (%)
Курение	418 (41,9)
Дислипидемия	618 (61,9)
Нарушение толерантности к углеводам	239 (23,9)
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям	689 (69)
Ожирение	391 (39,2)
Гипертрофия миокарда левого желудочка ¹	654 (65,5)
Утолщения интима-медиа общих сонных артерий ²	521 (52,2)
Микроальбуминурия	270 (27,1)
Цереброваскулярная болезнь	120 (12)
Инфаркт миокарда в анамнезе	162 (16,2)
Стенокардия напряжения	453 (45,4)
Хроническая сердечная недостаточность	952 (95,4)
Коронарная реваскуляризация	119 (11,9)
Атеросклероз периферических артерий	41 (4,1)
Хроническая почечная недостаточность	18 (1,8)
Сахарный диабет	92 (9,2)
Диабетическая нефропатия	49 (4,9)

¹ по данным ЭКГ или ЭхоКГ в соответствии с общепринятыми критериями [1]; ² по данным УЗ-исследования

пряжения I ФК была диагностирована у 24 (5,3%) пациентов, II ФК у 320 (70,6%) пациентов, III ФК у 109 (24,1%) пациентов. Кроме того, у 796 (79,8%) пациентов имела место хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 1-й стадии, у 156 (15,6%) пациентов – ХСН 2-й стадии (согласно классификации ОССН [11]). Поражение органов-мишеней было выявлено у 888 (92,6%) пациентов, а АКС – у 498 (51,9%) пациентов (см. табл. 1). Сопутствующие заболевания почек были выявлены у 67 (6,7%) пациентов, метаболический синдром – у 225 пациентов (22,5%), а у 77 (7,7%) пациентов – АГ в сочетании с сахарным диабетом.

Антигипертензивные препараты ранее принимали 790 (82,1%) пациентов с АГ. Ингибиторы АПФ получали ранее 675 (85,4%) пациентов. Из них эналаприл получал 431 (63,8%) пациент (средняя доза $17,81 \pm 0,21$ мг в сутки), лизиноприл – 126 (18,7%) пациентов ($14,12 \pm 0,45$ мг в сутки), периндоприл – 73 (10,8%) пациента ($5,81 \pm 0,22$ мг в сутки), каптоприл – 36 (5%) пациентов ($35,5 \pm 0,35$ мг в сутки), фозиноприл – 3 (0,4%) пациента. Кроме того, 1 (0,1%) пациент принимал комбинацию хинаприла и гидрохлортиазида; 5 (0,7%) пациентов получали фиксированную комбинацию периндоприла и индапамида. Из группы антагонистов рецепторов ангиотензина II 28 пациентов (3,5%) получали препарат лозартан, средняя доза препарата составила $49,11 \pm 0,89$ мг.

Бета-блокаторы получали 435 (55%) пациентов: 211 (48,5%) пациентов – метопролол ($51,67 \pm 1,5$ мг в сутки), 69 пациентов (15,9%) – атенолол ($50,85 \pm 0,85$ мг в сутки), 25 (5,7%) пациентов – небиволол (5 мг в сутки), 123 (28,3%) пациента – бисопролол ($5,11 \pm 0,12$, 7 мг в сутки), 7 (1,6%) пациентов – карведилол (25 мг в сутки). Антагонисты кальция получали 230 (29,1%) человек: 109 (47,4%) – амло-

дипин ($6,42 \pm 0,23$ мг в сутки), 121 (52,6%) – нифедипин ($43,89 \pm 1,12$ мг в сутки). Диуретики получали 420 (53,2%) пациентов: 271 (64,5%) – индапамид (1,5 мг в сутки), 143 (34%) – гидрохлортиазид ($13,37 \pm 0,36$ мг), по 1 (0,2%) пациенту – торасемид и фуросемид. Также 2 (0,5%) пациента принимали антагонист рецепторов альдостерона спиронолактон.

Гиполипидемические препараты получали 297 (35,9%) пациентов: 125 (42,09%) – аторвастатин ($15,44 \pm 0,45$ мг/сут); 167 (56,2%) – симвастатин ($21,1 \pm 0,54$ мг/сут), 5 (1,68%) – розувастатин (10 мг/сут).

Антиагреганты (ацетилсалициловую кислоту) получали 359 (43,4%) пациентов с предшествующей терапией. Кроме того, по поводу ИБС 104 (12,6%) пациента из всей группы получали нитраты. Пациенты с сахарным диабетом получали индивидуально подобранную сахароснижающую терапию.

Как было указано выше, всем пациентам, включенным в исследование, был назначен рамиприл в качестве монотерапии (при АГ 1-й степени или при наличии высокого нормального давления) либо у большинства пациентов в составе комбинированной терапии. На фоне назначения рамиприла были получены следующие результаты – см. табл. 2.

У пациентов с АГ 1-й степени отмечалось значимое снижение как САД, так и ДАД. Изменение уровня АД у пациентов с АГ 2-й степени представлено в табл. 3.

У пациентов с АГ 3-й степени на фоне добавления рамиприла в состав комбинированной терапии САД статистически значимо снизилось с $167,38 \pm 0,90$ мм рт.ст. исходно до $144,92 \pm 0,58$ мм рт.ст. на втором визите и $137 \pm 0,46$ мм рт.ст. на 3-м визите ($p < 0,001$). Уровень ДАД составлял $93,36 \pm 0,63$ мм рт.ст. исходно, $87,58 \pm 0,51$ мм рт.ст. на 2-м визите, $83,61 \pm 0,33$ мм рт.ст. на 3-м визите ($p < 0,001$).

Динамика АД и ЧСС в группе пациентов, страдающих АГ в сочетании с сахарным диабетом, представлена в табл. 4. В этой группе пациентов также было отмечено статистически значимое снижение уровня как САД, так и ДАД.

Полностью завершили исследование 983 (98,5%) пациента. Из исследования вышло 15 человек, из них 5 пациентов в связи с нежелательными явлениями в

Таблица 2. АД и ЧСС у больных АГ 1-й степени на фоне назначения рамиприла (n=69)

Параметр	Исходно	4 недели	8 недель
САД, мм рт.ст.	$149,99 \pm 0,85$	$128,55 \pm 0,86$	$122,96 \pm 0,79^*$
ДАД, мм рт.ст.	$83,21 \pm 1,18$	$73,49 \pm 0,89$	$70,48 \pm 0,61^*$
ЧСС, уд/мин	$72,36 \pm 0,84$	$69,94 \pm 1,04$	$67,71 \pm 0,64^*$

* $p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями

Таблица 3. Динамика АД и ЧСС у больных с АГ 2-й степени на фоне назначения рамиприла (n=567)

Параметр	Исходно	4 недели	8 недель
САД, мм рт.ст.	$160,13 \pm 0,54$	$133,92 \pm 0,38$	$125,88 \pm 0,29^*$
ДАД, мм рт.ст.	$90,13 \pm 0,45$	$74,24 \pm 0,35$	$68,93 \pm 0,34$
ЧСС, уд/мин	$74,24 \pm 0,35$	$72,53 \pm 0,22^*$	$69,51 \pm 0,32^*$

* $p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями

Таблица 4. Динамика АД и ЧСС у больных АГ в сочетании с сахарным диабетом на фоне назначения рамиприла (n=77)

Параметр	Исходно	4 недели	8 недель
САД, мм рт.ст.	$169,95 \pm 1,56$	$138,44 \pm 1,2$	$126,31 \pm 0,88^*$
ДАД, мм рт.ст.	$95,46 \pm 1,25$	$80,14 \pm 1,13$	$75,96 \pm 0,79^*$
ЧСС, уд/мин	$73,38 \pm 0,09$	$68,88 \pm 0,77$	$70,40 \pm 0,92^*$

* $p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями

виде сухого кашля, 7 пациентов в связи с нарушениями протокола исследования, 3 пациента по решению исследователя.

Из группы пациентов, страдающих АГ, завершили исследование, согласно протоколу, 943 (98,3%) пациента. У пациентов с низким риском сердечно-сосудистых осложнений целевой уровень АД был достигнут у 100 % пациентов, у пациентов со средним риском — у 88,3%, у пациентов с высоким риском — у 69,4%, при очень высоком риске — у 64,8% пациентов. После завершения исследования для достижения целевого уровня АД была проведена коррекция дозы других компонентов комбинированной терапии.

У 11 (1,1%) пациентов доза рамиприла составила 2,5 мг, у 378 (39,4%) — 5 мг в сутки, у 585 (59,5%) — 10 мг в сутки. На протяжении исследования титрование дозы проводилось у 179 пациентов (19%). У 134 пациентов (13,6%) терапия рамиприлом была назначена в виде монотерапии, а у 849 пациентов (86,4%) рамиприл являлся компонентом комбинированной терапии. Изменений других компонентов комбинированной терапии в период исследования не проводилось.

С помощью специального опросника проведена оценка эффективности терапии врачами и пациентами. По мнению исследователей, у 851 (86,6%) пациентов отмечен отличный эффект, у 111 (11,3%) пациентов — хороший клинический эффект, у 18 (1,8%) пациентов — удовлетворительный эффект, а у 3 (0,3%) пациентов недостаточный эффект. Переносимость лечения, по мнению врачей, была отличной у 878 (89,3%) пациентов, хорошей — у 87 (8,9%) пациентов.

По мнению пациентов, в 842 (85,7%) случаях отмечен отличный эффект, в 126 (12,8%) случаях — хороший эффект, в 13 (1,3%) — удовлетворительный эффект, а 2 (0,2%) пациента оценили эффект лечения как недостаточный. Переносимость лечения, по мнению пациентов, была отличной и хорошей, соответственно, в 882 (89,7%) и 86 (8,7%) случаях. Нежелательные явления были отмечены у 11 (1,1%) пациентов в виде сухого кашля на фоне приема препарата, что соответствовало данным исследования CARE.

В дальнейшем 979 (99,6%) пациентам из числа закончивших исследование было рекомендовано продолжить прием рамиприла в индивидуально подобранных дозах и комбинациях. У 10 (1%) пациентов рекомендованная для дальнейшего лечения доза препарата составляла 2,5 мг в сутки, у 388 (39,5%) пациентов — 5 мг в сутки, а у 585 (59,5%) — 10 мг в сутки.

Обсуждение

По данным проведенного исследования, большинство пациентов с АГ в исследовании имели высокий (35,5%) и очень высокий (52,6%) риск сердечно-

сосудистых осложнений. У значительного количества пациентов (45,4%) АГ сочеталась с ИБС. По данным многоцентровых исследований INVEST и CAMELOT, частота сочетания ИБС с АГ составляет от 66 до 80% [12]. Основным фактором, определяющим развитие осложнений при АГ, — степень повышения артериального давления, а при ИБС — наличие АГ. В исследовании HOPE [10] доказано положительное влияние рамиприла на вероятность возникновения осложнений у пациентов с ИБС.

Одной из задач проведенного исследования являлся анализ предшествующей традиционной терапии, которую получали пациенты с АГ в реальных условиях, и ее эффективности. Обращает на себя внимание относительно большая частота предшествующей антигипертензивной терапии (82,4%), хотя по данным других авторов ее частота значительно ниже — 59,4% [4]. Возможно, это связано со значительным стажем АГ у исследуемых пациентов и с ее тяжестью (преобладали пациенты со 2-й и 3-й степенью повышения АД). Не получали ранее лечения по поводу АГ только 17,6% пациентов. Однако при дальнейшем анализе ситуация не являлась столь благополучной, как на первый взгляд. Чем же лечились эти пациенты в амбулаторно-поликлинических условиях и какова была эффективность терапии?

По частоте назначения на первом месте оказались ИАПФ (85,4%). Наши данные подтверждают результаты других исследователей [12, 13], выявивших лидирующее положение ИАПФ в лечении АГ в реальной клинической практике.

Обращают на себя внимание относительно невысокие суточные дозы назначенных препаратов. Даже в случае недостаточного антигипертензивного эффекта врачи избегали назначения максимальных доз антигипертензивных препаратов.

Из ИАПФ чаще всего назначался эналаприл. Вряд ли можно считать обоснованным столь частое традиционное (рутинное) назначение эналаприла. Как было указано раньше, в исследуемой группе преобладали пациенты высокого риска. У многих из них имелись ИБС, сахарный диабет, цереброваскулярные заболевания. Возможно, более широкое назначение других препаратов из группы ИАПФ было бы более обоснованным. Так, в исследованиях HOPE и EUROPA, в которых использовались, соответственно, рамиприл и периндоприл, было доказано положительное влияние этих препаратов на вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений [2].

При оценке эффективности предшествующей исследованию терапии было выявлено, что лишь 11,5% пациентов при ее применении достигли целевого уровня АД. Таким образом, у подавляющего количества пациентов предшествующая терапия была недо-

статочной эффективной, а 17,6 % пациентов не получили лечения по поводу АГ.

Как было указано выше, всем пациентам, включенным в исследование, был назначен рамиприл в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии. При этом у большинства пациентов был достигнут целевой уровень артериального давления. Высокая кардио- и вазопротективная активность рамиприла, согласно исследованию HOPE, имеет самостоятельное значение, не зависящее от степени снижения АД. У большинства пациентов (59,5%) доза рамиприла составила 10 мг в сутки. Известно, что назначение рамиприла в такой дозе на 22% снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого риска. Оправданным можно считать назначение рамиприла в группе пациентов с высоким нормальным давлением. Если АД находится в пределах высоких нормальных значений, то решение о медикаментозной терапии зависит от общего сердечно-сосудистого риска [15].

Количество нежелательных явлений было незначительным. Не было зарегистрировано серьезных

нежелательных явлений, угрожающих здоровью и жизни пациентов. Отмечена хорошая приверженность лечению, исследование закончили, в соответствии с протоколом, 98,5% пациентов. Врачи и пациенты высоко оценили результаты терапии, причем их оценки были сопоставимы.

Заключение

Таким образом, включение ИАПФ рамиприла (Хартил, Egis) в состав терапии пациентов с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений позволяет значительно повысить ее эффективность. Это делает реальным достижение целевого уровня артериального давления у большинства пациентов и способствует снижению суммарного сердечно-сосудистого риска.

Благодарность

Авторы благодарят ОАО «Фармацевтический завод Эгис» за помощь в организации и проведении исследования.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. В: Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., редакторы. Национальные клинические рекомендации. М.: Меди ЭКСПО; 2009. С.5-34.
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. В кн. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., редакторы. Национальные клинические рекомендации. М.: Меди ЭКСПО; 2009. С.35-73.
3. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007;25(6):1105-87.
4. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал 2006;(4):45-50.
5. 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.
6. Kaplan N.M. The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. The Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE) Investigators. Clin Ther 1996;18(4):658-70.
7. Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Dal Palù C. et al. ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (ramipril cardioprotective evaluation) study on behalf of the RACE study group. J Hypertens 1995;13(11):1325-34.
8. Колос И.П., Мартынюк Т.В., Сафарян А.С. и др. Изучение эффективности терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом и его комбинации с гидрохлортиазидом у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела: исследование ХАРИЗМА. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(2):65-71.
9. Lüders S., Schrader J., Berger J. et al. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. J Hypertens. 2008;26(7):1487-96.
10. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000;342(3):145-53.
11. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В: Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., редакторы. Национальные клинические рекомендации. М.: Меди ЭКСПО; 2009. С. 97-164.
12. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Антигипертензивная терапия и ишемическая болезнь сердца: клиническое значение исследования CAMELOT. Сердце 2005;4(5):287-93.
13. Карпов Ю.А., Деев А.Д. Российские клинические исследования: КАРДИНАЛ-КАРДИопин: эффект и качество жизни при артериальной гипертензии. Кардиология 2008;(10):13-8.
14. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первое российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертензии. Качественная клиническая практика 2002;(3):47-53.
15. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2008;3(приложение):4-40.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КАМЕЛИЯ: ВНЕДРЕНИЕ В ПЕРВИЧНОЕ ЗВЕНО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Г.И. Нечаева, Е.Н. Логинова*

Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. 644043 Омск, ул. Ленина, 12

Результаты исследования КАМЕЛИЯ: внедрение в первичное звено здравоохранения

Г.И. Нечаева, Е.Н. Логинова*

Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. 644043 Омск, ул. Ленина, 12

Цель. Сравнить антигипертензивный и метаболический эффекты сочетанной терапии (прием карведилола в сочетании с проведением «Школы пациента с артериальной гипертензией») с таковыми при монотерапии карведилолом у молодых пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1-2 степени с избыточной массой тела и/или ожирением.

Материал и методы. В открытое параллельное рандомизированное клинико-профилактическое исследование включены 63 амбулаторных пациента с АГ 1-2 степени (возраст 18-27 лет) с избыточной массой тела/ожирением. Пациенты рандомизированы в 2 группы. Все пациенты с АГ получали карведилол (Ведикардол, ОАО «Синтез», Россия) 25 мг/сутки. При недостаточном антигипертензивном эффекте доза карведилола могла быть увеличена в два раза. Помимо этого, пациентам основной группы (n=32) была проведена специальная структурированная программа «Школа для пациентов с АГ». Исходно и через 24 недели оценивали изменения уровня артериального давления (АД), индекса массы тела, биохимических показателей, факторов риска.

Результаты. Среди пациентов основной группы отмечено более значимое уменьшение проявлений факторов риска, чем в группе сравнения. Также в основной группе было отмечено более значимое снижение индекса массы тела по сравнению с группой сравнения: с $32,5 \pm 0,4$ до $26,4 \pm 0,7$ кг/м² ($p < 0,01$) и с $31,8 \pm 0,8$ до $28,9 \pm 1,18$ кг/м² ($p < 0,05$), соответственно. В основной группе систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) снизилось на 20,1% и 25,6%, соответственно, а в группе сравнения на 18,9% и 26%, соответственно.

Заключение. У молодых пациентов с АГ и избыточной массой тела/ожирением целесообразно проводить фармакотерапию (карведилол) вместе с обучением.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, молодые пациенты, первичное звено здравоохранения, исследование КАМЕЛИЯ.

РФК 2009;(6):19-24

Results of the CAMELLIA trail: implementation in a primary health care

G.I. Nechaeva, E.N. Loginova*

Omsk State Medical Academy of Federal Agency for Health Care and Social Development. Lenina ul. 12, Omsk, 644043 Russia

Aim. To compare the antihypertensive and metabolic effects of combined therapy (carvedilol reception and «School of the hypertensive patient») with these of the carvedilol monotherapy in young patients with arterial hypertension (HT) of 1-2 degrees with overweight and obesity.

Material and methods. 63 out-patients with HT of 1-2 degrees (aged 18-27 y.o.) with overweight and obesity were included in the open parallel randomized clinical preventive trail. Patients were randomized into 2 groups. All hypertensive patients received the carvedilol (Vedicardol, Sintez, Russia) 25 mg daily. Carvedilol dose was enlarged twice in case of insufficient antihypertensive effect. Patients of the main group (n=32) also passed through the special educational program «School for hypertensive patients». Changes in blood pressure (BP) level, body mass index, biochemical markers and risk factors were evaluated initially and in 24 weeks of therapy.

Results. Patients of the main group had more significant risk factor manifestations decrease than in group of comparison. More significant body mass index decrease was also observed in the main group in comparison with group of comparison: from $32,5 \pm 0,4$ to $26,4 \pm 0,7$ kg/m² ($p < 0,01$) and from $31,8 \pm 0,8$ to $28,9 \pm 1,18$ kg/m² ($p < 0,05$), respectively. In patients of the main group systolic and diastolic BP decreased by 20,1% and 25,6%, respectively, while in patients of the group of comparison – by 18,9% and 26%, respectively.

Conclusion. It is reasonable to combine carvedilol therapy with special training in the young hypertensive patients with overweight and obesity.

Key words: arterial hypertension, young patients, primary health care, the CAMELLIA trail.

Rational Pharmacother Cardiol 2009;(6):19-24

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): log-ekaterina@yandex.ru

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, оказывая влияние на состояние здоровья, работоспособность и продолжительность жизни населения [1, 2]. Повышение артериального давления (АД) является своеобразной платой за достижения научно-технического прогресса. Широкое распространение гиподинамии, нерационального питания, курения, злоупотребления алкоголем, развитие абдоминального ожирения и других обменных нарушений привносит существенный вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [1-3]. Климатические и социальные условия Сибири также способствуют развитию ожирения (в том числе как фактора адаптации к низким температурам), приводя к раннему повышению АД и раз-

витию сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Результаты многоцентрового исследования КАМЕЛИЯ, проведенного в 16 городах России (в том числе в г. Омске), продемонстрировали высокую эффективность и безопасность карведилола (Ведикардол) у больных АГ с высоким риском ССО [4,5]. Назначение Ведикардола пациентам с АГ и избыточной массой тела/ожирением позволило не только достигнуть целевого уровня АД у большинства пациентов при хорошей переносимости препарата, но и положительно воздействовать на важные метаболические параметры: липидный профиль, уровень глюкозы и мочево- вой кислоты [4,5]. Влияние дополнительных факторов риска (ФР) особенно важно при АГ 1-2-й степени, когда вовремя начатое лечение позволяет не только

снизить риск развития ССО, но и улучшить качество жизни пациентов [1].

В связи с этим было принято решение провести в Омске продолжение исследования эффективности Ведикардола у молодых больных АГ с избыточной массой тела/ожирением.

Цель исследования – сравнить антигипертензивный и метаболический эффекты сочетанной терапии (прием карведилола в сочетании с проведением «Школы пациента с АГ») с таковыми при монотерапии карведилолом у молодых пациентов с АГ 1-2-й степени с избыточной массой тела/ожирением.

Материал и методы

На базе клиники Омской государственной медицинской академии (ОмГМА) в период с октября 2008 г. по март 2009 г. было выполнено открытое параллельное рандомизированное клинико-профилактическое исследование с участием 63 амбулаторных пациентов с АГ 1-2 степени с избыточной массой тела/ожирением. Критериями включения в настоящее исследование были возраст 18-27 лет, АГ 1-2 степени, избыточная масса тела/ожирение, умеренный и высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений [7]. Пациенты с симптоматической АГ, а также беременные и кормящие женщины в исследование не включались. Диагноз АГ устанавливали в соответствии с рекомендациями ВНОК (2008 г.) – при уровне САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст.

Размер выборки определяли с учетом мощности исследования ($1-\beta$) 0,90 при уровне значимости $\alpha < 0,05$, ожидаемой частоты АГ в выборке 15%, размера ожидаемого эффекта не менее 5 мм рт.ст.

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ОмГМА. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

В дальнейшем пациенты были рандомизированы в 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, семейному положению, длительности заболевания, наличию избыточной массы тела/ожирения, а также факторов, об-

условленных образом жизни.

Все больные АГ, включенные в исследование, получали терапию карведилолом (Ведикардол, ОАО «Синтез», Россия) 25 мг/сутки. При недостаточном антигипертензивном эффекте доза карведилола могла быть увеличена в два раза. Если показатели АД не достигали целевых цифр, то пациентам могла быть назначена комбинированная терапия: к терапии карведилолом добавлялся амлодипин 5–10 мг (Амлорус, ОАО «Синтез», Россия). Исследование продолжалось 24 недели (рис. 1).

Для представителей основной группы ($n=32$; средний возраст – $24,84 \pm 1,23$ лет; 53,1% мужчин) помимо медикаментозного лечения была проведена специальная структурированная программа «Школа для пациентов с АГ» (в дальнейшем – «Школа»). Последняя была разработана на основании организационно-методического письма и информационно-методического пособия ГНИЦ ПМ [6,8]. С этой целью группа была разделена на 4 подгруппы, включающих 7-8 молодых лиц с АГ. Цикл обучения состоял из 8 занятий для каждой подгруппы. Занятия продолжительностью 60 минут проводились по фиксированным дням 2 раза в неделю в фиксированное время. Форма занятий – семинар в виде свободного диалога (дискуссии) с пациентами при обязательной 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, буклеты, брошюры и листовки, содержащие полезные советы по модификации образа жизни. Демонстрация необхо-

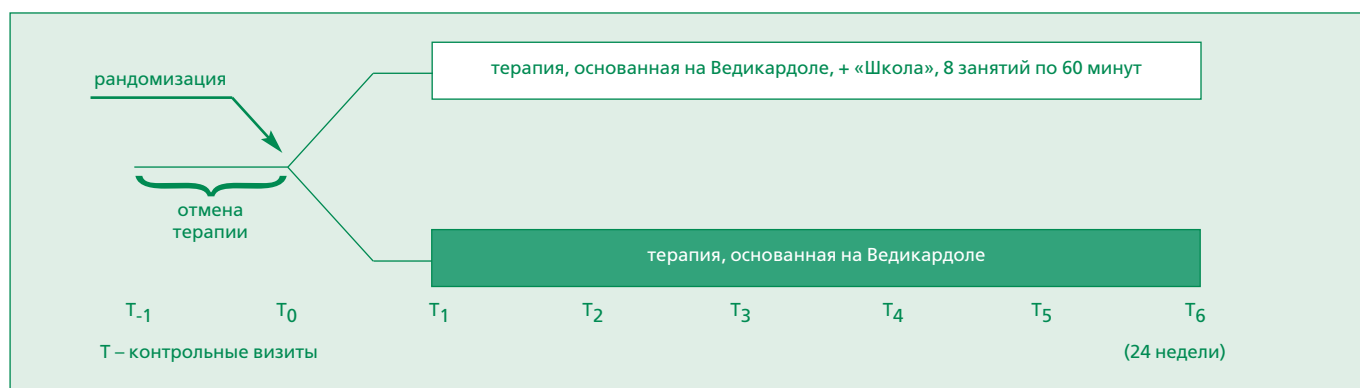


Рисунок 1. Схема исследования

димой информации осуществлялась также с помощью мультимедийных средств обучения.

Пациентам группы сравнения ($n=31$; средний возраст $25,13 \pm 1,19$ лет; 48,4% мужчин) в рамках обычной врачебной консультации была рекомендована терапия карведилолом в дозе 25 мг/сутки.

После рандомизации представители обеих групп были обучены способам самоконтроля АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) и обеспечены «Дневником пациента». Дневник 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 ЧСС.

В ходе исследования пациенты приглашались на контрольные визиты (1 раз в 4 недели, всего 6 визитов). Во время каждого визита оценивали изменение АД по отношению к исходному уровню, а также количество пациентов, достигших «целевых» цифр АД (менее 140/90 мм рт.ст.). Кроме того, оценивали динамику индекса массы тела (ИМТ) и биохимических показателей (липидный спектр, креатинин, мочева

кислота, глюкоза). Все 63 пациента завершили исследование в полном соответствии с протоколом.

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 Пирсона χ^2 (хи-квадрат). Для сравнения числовых данных использовался U-критерий Манна-Уитни и H-критерий Краскела-Уоллиса. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

По наличию как основных, так и дополнительных ФР значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было (табл. 1).

Группы были сопоставимы по половому составу, возрасту и основным клиническим (табл. 2) и лабораторным параметрам (табл. 3).

Уже на первых контрольных визитах было отмечено статистически значимое снижение как САД, так и ДАД по отношению к исходным данным ($p < 0,05$).

Недооценка важности изменения образа жизни и борьбы с модифицируемыми факторами риска АГ была вполне типичной для молодых людей — участников исследования. Для большинства представителей исследуемых групп было характерно отсутствие достаточного стремления к уменьшению стрессовых воздействий, увеличению физической активности, снижению избыточной массы тела, уменьшению потребления поваренной соли и прекращению табакокурения.

Однако через 24 недели от начала профилактических мероприятий в обеих группах были прослежены позитивные результаты. В основной группе, закончившей цикл обучения в «Школе», объем физической активности расширили 78,1% пациентов, ограничение жирной, мучной пищи и сладкого наблюдалось в

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов по наличию факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний

Факторы риска	Основная группа (n=32)	Группа сравнения (n=31)	p
Курение, n (%)	22 (68,7)	19 (61,3)	0,77
Гиперхолестеринемия, n (%)	30 (93,7)	29 (93,5)	0,89
Наследственность, n (%)	24 (75)	25 (80,6)	0,75
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	9 (28,1)	7 (22,5)	0,75
Гипертрофия левого желудочка, n (%)	6 (18,7)	5 (16,1)	0,88
Гиподинамия, n (%)	28 (87,5)	27 (87,1)	0,91
Нерациональное питание, n (%)	29 (90,6)	28 (90,3)	0,89
Ожирение, n (%)	9 (28,1)	10 (32,2)	0,78

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов по основным клиническим параметрам

Показатель	Основная группа (n=32)	Группа сравнения (n=31)	p
Возраст, лет	$24,84 \pm 1,23$	$25,13 \pm 1,19$	0,78
Масса тела, кг	$89,3 \pm 1,0$	$87,7 \pm 0,9$	0,64
ИМТ, кг/м ²	$32,5 \pm 0,4$	$31,8 \pm 0,8$	0,92
Окружность талии, см	$98,8 \pm 0,9$	$101,9 \pm 0,7$	0,73
САД, мм рт.ст.	$155,8 \pm 0,9$	$157,3 \pm 0,9$	0,69
ДАД, мм рт.ст.	$93,7 \pm 0,5$	$94,9 \pm 0,7$	0,78
ЧСС, в мин	$75,9 \pm 0,9$	$76,3 \pm 0,8$	0,91

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов по основным биохимическим параметрам

Показатель	Основная группа (n=32)	Группа сравнения (n=31)	p
ОХС, ммоль/л	$6,70 \pm 0,08$	$6,78 \pm 0,09$	0,92
ХС ЛПНП, ммоль/л	$4,85 \pm 0,09$	$4,92 \pm 0,08$	0,84
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,07 \pm 0,04$	$1,03 \pm 0,05$	0,77
Триглицериды, ммоль/л	$1,48 \pm 0,07$	$1,35 \pm 0,09$	0,83
Креатинин, мкмоль/л	$91,9 \pm 1,1$	$92,5 \pm 1,2$	0,78
Мочевая кислота, мкмоль/л	$228,5 \pm 3,8$	$232,3 \pm 4,1$	0,67
Глюкоза, ммоль/л	$4,79 \pm 0,08$	$4,68 \pm 0,06$	0,74

Таблица 4. Биохимические параметры в исследуемых группах через 24 недели терапии

Показатель	Основная группа (n=32)		Группа сравнения (n=31)	
	Исходно	Через 24 недели	Исходно	Через 24 недели
ОХС, ммоль/л	6,70±0,08	6,53±0,13*	6,78±0,09	6,66±0,04
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,85±0,09	4,74±0,18*	4,92±0,08	4,83±0,15
Мочевая кислота, мкмоль/л	228,5±3,8	216,1±0,03*	232,3±4,1	220,5±0,11*
Глюкоза, ммоль/л	4,79±0,08	4,68±0,28	4,68±0,06	4,61±0,07

*p<0,05 – при сравнении с исходными данными в обеих группах

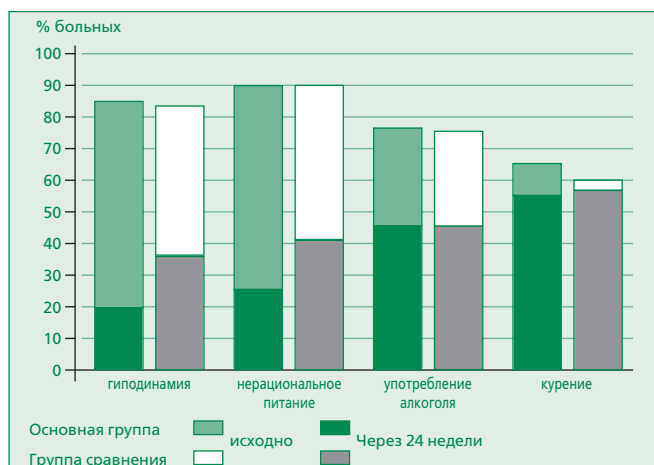


Рисунок 2. Факторы риска в исследуемых группах через 24 недели терапии

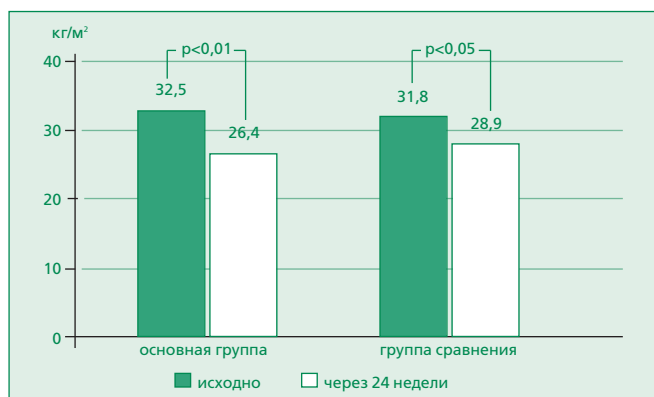


Рисунок 3. ИМТ в исследуемых группах через 24 недели терапии

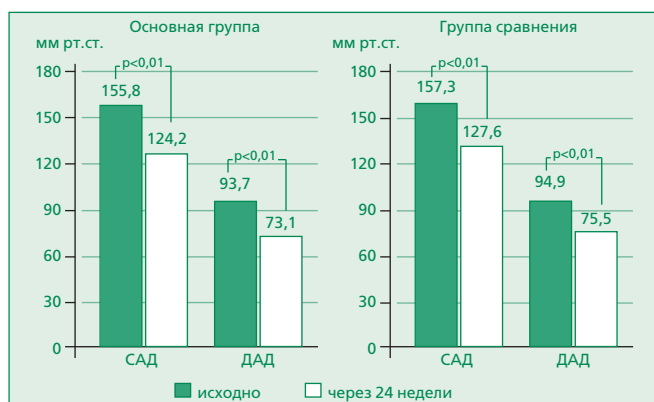


Рисунок 4. САД и ДАД в исследуемых группах через 24 недели терапии

75% случаев, поваренной соли - в 93,8%, главным образом за счет чипсов, сухариков, орешков и т.п. Уменьшилось число лиц, употребляющих алкоголь, в том числе за счет пива и слабоалкогольных напитков; 15,6% пациентов отказались от курения, а 81,3% уменьшили количество выкуриваемых за день сигарет (рис. 2).

При этом было отмечено статистически значимое снижение ИМТ с $32,5 \pm 0,4$ до $26,4 \pm 0,7$ кг/м² ($p < 0,01$) (рис. 3).

В группе сравнения, пациенты которой получили обычную рекомендацию по изменению образа жизни на первом визите, наблюдалось статистически значимое повышение физической активности, снижение употребления в пищу атерогенных продуктов, мучного и сладкого, поваренной соли (рис. 2). Рационализация питания сопровождалась снижением ИМТ с $31,8 \pm 0,8$ до $28,9 \pm 1,18$ кг/м² ($p < 0,05$) (рис. 3). Уменьшили количество выкуриваемых сигарет 45,2% курящих, в то время как полностью отказались от курения не более 6,5% обследованных ($p < 0,05$). Потребление алкогольных напитков в группе уменьшилось на 26% ($p < 0,01$), главным образом за счет крепких спиртных напитков, при этом употребление пива и слабоалкогольных коктейлей по-прежнему оставалось на высоком уровне (рис. 2).

За время наблюдения в основной группе САД снизилось на 31,6 мм рт.ст., что составило 20,1% от исходного значения, ДАД снизилось на 20,6 мм рт.ст., что составило 25,6% от исходного. В группе сравнения САД снизилось на 29,7 мм рт.ст., что составило 18,9% от исходного значения, ДАД снизилось на 19,4 мм рт.ст., что составило 26% от исходного (рис. 4). При достижении целевого уровня АД (САД/ДАД < 140/90 мм рт.ст.) пациенты продолжали прием препарата в прежней дозировке (25 мг). При недостаточном антигипертензивном эффекте спустя 4 недели от начала терапии пациентам проводилась титрация дозы карведилола с 25 до 50 мг в сутки под контролем пульса. Никому из пациентов не потребовалось дополнительного назначения антигипертензивных препаратов в связи с достижением целевого уровня АД всеми больными АГ. Однако увеличение дозы карведилола проводилось несколько чаще в группе сравнения, участники которой

не обучались в «Школе».

Каждая коррекция дозы карведилола проводилась после контрольного измерения уровня АД (не менее трех раз). Кроме того, на каждом визите проводился контроль ЭКГ.

В ходе исследования у пациентов не было выявлено нежелательных явлений и побочных эффектов. Наиболее значимое снижение ЧСС отмечалось в начале исследования, когда оценивался эффект терапии карведилолом, назначенным в стартовой и в удвоенной после титрации дозе. В дальнейшем прирост отрицательного хронотропного эффекта был не столь выраженным, и во второй части исследования ЧСС уже существенно не менялась.

В обеих группах была отмечена тенденция к снижению показателей глюкозы, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), а также мочевой кислоты. При этом более выраженное влияние на показатели углеводного, липидного и пуринового обменов было выявлено в группе молодых лиц с АГ, получавших лечение карведилолом и проходивших обучение в «Школе» (табл. 4).

Таким образом, в ходе клинического исследования были подтверждены выраженная терапевтическая эффективность и метаболическая нейтральность терапии карведилолом. При этом лучшие результаты были достигнуты при сочетании терапии карведилолом с обучением в «Школе».

Внедрение предложенной комбинированной терапии (Ведикардол + «Школа») обеспечивает возможность раннего и длительного лечения молодых больных АГ с избыточной массой тела/ожирением.

Исследование не закончено, оно будет продолжаться для определения долгосрочной метаболической нейтральности Ведикардола, эффективности полученных в «Школе» знаний по коррекции ФР и динамики морфофункциональных изменений сердечно-сосудистой системы.

Обсуждение

Согласно современным взглядам на антигипертензивную терапию, результатам исследования КАМЕЛИЯ, а также региональным особенностям Сибири, всем пациентам, соответствующим критериям включения, в качестве лекарственной терапии был выбран дженерик карведилола Ведикардол [4, 5, 7]. Кроме того, одним из прогрессивных подходов к лечению АГ у молодых больных является организация системы обучения в «Школе». Именно в этом возрасте ещё возможно воздействие на факторы риска, обусловленные образом жизни, которые усугубляют течение АГ, хотя и являются потенциально устранимыми.

Результаты проведенного исследования со всей очевидностью доказывают эффективность обучения мо-

лодых людей навыкам здорового образа жизни. Последнее обусловлено повышением физической активности, формированием правильного отношения к потреблению жиров, углеводов, поваренной соли. И если столь значимого влияния на курение выявлено не было, то факт, что в группах молодых людей не было новых курильщиков, не признать нельзя. Хотя полного отказа от употребления алкогольных напитков не было, в обеих группах отмечено снижение их употребления, более выраженное в основной группе. Между тем результаты проспективных исследований свидетельствуют о статистически значимом снижении уровней САД и ДАД у лиц с АГ при уменьшении поступления алкоголя в организм [9]. Важно отметить, что применительно к молодежи в целом экспериментирование с табаком и алкоголем можно определить как своеобразный элемент процесса взросления. При этом, с одной стороны, вредные привычки становятся олицетворением «взрослого» поведения, с другой — одним из способов разрешения социально-психологических проблем.

Полученные данные в отношении антигипертензивного эффекта карведилола в полной мере соответствуют результатам исследования КАМЕЛИЯ и мета-анализа, в котором антигипертензивная эффективность и переносимость карведилола была проанализирована на основании результатов 36 контролируемых клинических исследований [4, 5, 10]. Кроме того, снижению АД способствовало и изменение образа жизни молодых пациентов на фоне обучения в «Школе». Так, статистически значимое снижение уровня АД и распространенности ФР ССО у пациентов с АГ показано в ходе образовательных программ, проводимых как в нашей стране, так и за рубежом [11]. В исследовании A. Dukat и соавт. [12] выявлено, что даже через пять лет после проведения образовательной программы у пациентов с АГ наблюдается тенденция к снижению АД и распространенности курения, увеличению физической активности и, как следствие, уменьшению потребности в лекарственных препаратах.

Кроме того, на фоне приема метаболически нейтрального карведилола прослеживалась четкая тенденция к снижению уровня глюкозы, мочевой кислоты, ОХС и ХС ЛПНП, что подтверждает данные исследования КАМЕЛИЯ и мета-анализа U. Stienen и соавт. [4, 5, 10]. О высокой результативности обучающей программы у молодых пациентов свидетельствует и статистически значимое снижение ИМТ. Между тем положительное влияние похудения на уровень АД может не уступать эффекту антигипертензивной терапии. А его дополнительные преимущества заключаются в отсутствии побочного действия лекарственных препаратов и улучшении важных метаболических параметров [13].

Заключение

Полученные данные демонстрируют целесообразность проведения лекарственной терапии, основанной на карведилоле, у лиц молодого возраста с АГ и избыточной массой тела/ожирением, особенно на фоне

обучения молодых пациентов. Это предопределяет стратегическую успешность системы вторичной профилактики АГ и формирования у молодежи навыков здорового образа жизни.

Литература

1. Аронов Д.М. Образ жизни, состояние сердечно-сосудистой системы и способы воздействия на него. Врач 2006;(3):18-23.
2. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Артериальная гипертензия и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2001;(4):45-51.
3. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000;894:i-xii, 1-253.
4. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. от имени рабочей группы по проведению исследования. Исследование «КАМЕЛИЯ»: сравнение терапии, основанной на карведилоле и метопрололе, у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2008;(5):34-8.
5. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В. и др. от имени рабочей группы по проведению исследования «КАМЕЛИЯ». Карведилол в лечении пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. Результаты исследования «КАМЕЛИЯ». Трудный пациент 2009;(4-5):19-23.
6. Оганов Р. Г., Калинина А. М., Поздняков Ю.М. и др. Организация Школ Здоровья для пациентов с артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения. Организационно-методическое письмо Минздрава РФ. М.; 2002.
7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. В кн. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., редакторы. Национальные клинические рекомендации. М.: Меди ЭКСПО; 2009. С.5-34.
8. Оганов Р.Г., Калинина А.М., Еганян Р.А. и др. Школа Здоровья для пациентов с артериальной гипертензией. Информационно-методическое пособие для врачей. М.; 2002.
9. Klatsky A.L. Alcohol, cardiovascular diseases and diabetes mellitus. Pharmacol Res 2007;55(3):237-47.
10. Stienen U., Meyer-Sabellek W. Haemodynamic and metabolic effects of carvedilol: a meta-analysis approach. Clin Investig 1992;70 Suppl 1:S65-72.
11. Шупина М.И., Логинова Е.Н. Перспективы использования образовательных программ в немедикаментозной коррекции артериальной гипертензии. Казанский медицинский журнал 2007;88(5 приложение):160-4.
12. Dukat A., Balazovjeh I. 5-year follow-up of preventive approach to patients with essential hypertension. J Hum Hypertens 1996;10 Suppl 3:S131-3.
13. Doll S., Paccaud F., Bovet P. et al. Body mass index, abdominal adiposity and blood pressure: consistency of their association across developing and developed countries. Int J Obes Relat Metab Disord 2002;26(1):48-57.

КАМЕЛИЯ

16 центров

320 пациентов

24 недели терапии

Достижение целевых

цифр АД - у 96,2% пациентов!¹



Карведилол

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}

Регистрационный номер: АС - 000820 от 07.10.2005 г.



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

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

ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ЛИЗИНОПРИЛА И ДИУРЕТИКА ГИДРОХЛОРТИАЗИДА

Е.А. Рябихин*, М.Е. Можейко

Ярославский областной клинический госпиталь ветеранов войн.
150014 Ярославль, ул. Угличская, 40

Органопротективные эффекты фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла и диуретика гидрохлортиазида

Е.А. Рябихин*, М.Е. Можейко Ярославский областной клинический госпиталь ветеранов войн.
150014 Ярославль, ул. Угличская, 40

Цель. Изучить влияние комбинированного препарата, содержащего лизиноприл и гидрохлортиазид - Листрил® Плюс (Dr. Reddy's laboratories), на артериальное давление (АД), морфо-функциональные параметры левого желудочка, эластические свойства магистральных артерий и качество жизни у больных артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Препарат в течение 12 нед получали 30 больных АГ 1–3-й степени (возраст $70,5 \pm 2,0$ лет, длительность АГ $14,8 \pm 1,8$ лет).

Результаты. Через 12 нед лечения отмечено снижение офисного АД с $161,8 \pm 18,6/93,9 \pm 8,9$ мм рт.ст. до $137,3 \pm 12,2/84,1 \pm 6,5$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Наблюдалась тенденция к обратному развитию гипертрофии левого желудочка и улучшению эластических свойств сосудов, нейтральность в отношении углеводного и липидного обмена.

Заключение. Листрил® Плюс эффективный комбинированный антигипертензивный препарат, снижающий риск сосудистых катастроф и осложнений АГ у больных высокого сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лизиноприл, гидрохлортиазид, комбинированная терапия.

РФК 2009;(6):25–28

Organoprotective effects of the fixed combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril and diuretic hydrochlorothiazide

E.A. Ryabikhin*, M.E. Mozheiko
Yaroslavl Regional Hospital of War Veterans. Uglichskaya ul. 40, Yaroslavl, 150014 Russia

Aim. To study effects of fixed drug combination of lisinopril and hydrochlorothiazide – Listril® Plus (Dr. Reddy's laboratories), on blood pressure (BP), morphofunctional indexes of left ventricle, elastic features of the main arteries and quality of life in patients with arterial hypertension (HT).

Material and methods. 30 patients with HT of 1-3 degree (aged $70,5 \pm 2$, y.o., HT duration $14,8 \pm 1,8$ years) received the drug within 12 weeks.

Results. Office BP reduced from $161,8 \pm 18,6/93,9 \pm 8,9$ mm Hg to $137,3 \pm 12,2/84,1 \pm 6,5$ mm Hg ($p < 0,05$) after 12 weeks of treatment. The tendency to regression of left ventricle hypertrophy, arterial elasticity improvement and neutral effect on carbohydrate and lipid metabolism was also observed.

Conclusion. Listril® Plus is effective combined antihypertensive drug which reduces risk of vascular catastrophes and HT complications in patients of high cardiovascular risk.

Key words: arterial hypertension, lisinopril, hydrochlorothiazide.

Rational Pharmacother Cardiol 2009;(6):25–28

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

Для уменьшения распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и связанной с ними смертности необходима длительная терапия артериальной гипертензии (АГ). Однако, несмотря на множество эффективных антигипертензивных препаратов, лечение АГ по ряду причин является очень сложной проблемой [1–4].

Основными средствами для лечения АГ являются пять классов антигипертензивных препаратов: тиазидные (или тиазидоподобные) диуретики; бета-адреноблокаторы; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ); антагонисты кальция (АК); блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов (БРА) [1, 4, 5–8].

Врач может использовать три пути для достижения целевых цифр АД. Он может увеличить дозу антигипертензивного препарата, заменить один препарат на другой или применить комбинацию препаратов. При-

менение одного препарата в качестве начальной терапии может быть эффективным у ограниченного числа пациентов с небольшим повышением АД и низким или средним риском. Монотерапия основывается на поиске оптимального для больного препарата и требует от врача кропотливого поиска необходимого антигипертензивного препарата с частой сменой лекарств и их дозировок, что лишает врача и больного уверенности в успехе и ведет к снижению приверженности пациентов лечению [1].

Назначение низкодозовых комбинаций двух препаратов способствует более эффективной терапии АГ и повышает приверженность пациентов лечению. Это подтверждается результатами международных исследований ASCOT-BPLA, HOT, ALLHAT, IDNT, MDRD, в которых показано, что в большинстве случаев целевой уровень АД может достигаться и поддерживаться

только при использовании комбинированной терапии [8-13].

Комбинированная терапия имеет много преимуществ. Необходимо отметить усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия лекарств на патогенетические механизмы развития АГ, уменьшение побочных эффектов как за счет низких доз, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов; обеспечение наиболее эффективной органопротекции и уменьшение риска и числа сердечно-сосудистых осложнений [1-3, 9, 10].

Известно, что улучшение эластичности артерий ассоциируется с лучшим прогнозом для жизни пациентов с АГ [1, 14].

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2008) [1] и консенсусу экспертов Европейского общества кардиологов по артериальной жесткости (2006) [15], в качестве основного метода выявления повышенной ригидности магистральных артерий рекомендован метод измерения скорости пульсовой волны в аорте. В эпидемиологических исследованиях, продемонстрировавших прогностическую ценность аортальной жесткости для сердечно-сосудистых событий, использовался именно этот показатель [6, 8, 14].

В наши дни появляется множество препаратов, включающих рациональные низкодозовые комбинации. Одна из них содержит лизиноприл в дозе 5 мг и гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг (Листрил® Плюс, Dr. Reddy's laboratories). Для уточнения влияния данной комбинации на органы мишени при АГ было проведено данное исследование.

Цель исследования — изучение влияния комбинированного препарата, содержащего лизиноприл и гидрохлортиазид на показатели офисного АД, гипертрофию левого желудочка, эластические свойства магистральных артерий и качество жизни больных АГ.

Материал и методы

В исследование было включено 30 пациентов (18 женщин и 12 мужчин), страдающих АГ. Критериями включения были возраст старше 18 лет с исходным уровнем офисного систолического АД (САД) более 140 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) более 90 мм рт.ст. на фоне гипотензивной терапии или без нее. Согласно критериям Национальных рекомендаций по диагностике и лечению АГ третьего пересмотра [1], больные были отнесены к группе высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений: имели более трех факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, выявленные поражения органов мишеней или ассоциированные клинические состояния. Обязательным условием являлось отсутствие регулярной терапии ИАПФ и диуретиками в течение, как минимум, 4-х недель до включения в исследование, а также получение

информированного согласия.

Возраст пациентов составил $70,5 \pm 2,0$ года. Пациенты, включенные в исследование, имели 1-3-ю степень АГ, согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению АГ третьего пересмотра [1]. Средняя продолжительность заболевания составила $14,8 \pm 1,8$ года. Индекс массы тела у пациентов исследуемой группы составил $29,0 \pm 0,8$ кг/м².

Из исследования исключались больные с симптоматической АГ, с пороками сердца, обострениями ИБС, перенесшие в течение ближайших 6 месяцев инфаркт миокарда или инсульт, с почечной, печеночной, легочной, тяжелой сердечной (III-IV функциональные классы) недостаточностью, сопутствующими острыми и хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации и обострения, с подагрой, гиперкалиемией, стенозом почечных артерий, известной непереносимостью и АПФ в анамнезе. Для женщин критериями исключения были беременность и лактация. Титрование и увеличение дозы проводилось при необходимости на 2-й и 4-й неделе исследования до достижения целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт.ст.). На 4-й неделе у лиц, получающих 2 таблетки Листрила® Плюс (лизиноприл 10 мг + гидрохлортиазид 25 мг) добавлялись препараты других групп. Завершили исследование на фоне приема лизиноприла 5 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг – 78,6% пациентов; лизиноприл 10 мг + гидрохлортиазид 25 мг – 21,4% исследуемых.

Общеклиническое исследование включало сбор анамнеза, общий осмотр, общий анализ крови и мочи, анализ крови на сахар, биохимический анализ крови с определением общего холестерина и фракций, креатинина, аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, электрокардиографии. Всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) по стандартной методике с определением массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле Devereux [16] и индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). ИММЛЖ рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ, м²). Критериями гипертрофии левого желудочка считали индекс массы миокарда более 110 г/м² для женщин и более 125 г/м² для мужчин [1]. Диастолическая функция левого желудочка (ЛЖ) оценивалась при исследовании трансмитрального кровотока (ТМК) в режиме импульсного доплера из верхушечной четырехкамерной позиции [17].

Жесткость артерий исследовалась методом сфигмографии на артериографе TensioClinic (Венгрия). Исследование проводилось исходно и через 12 недель терапии.

Прибор Tensio Clinic TL1 и программное обеспечение TensioMed применяли для измерения АД (осцилометрическим методом), а также для анализа формы

и величины параметров пульсовой волны.

Работа артериографа TensioClinic основана на возможности математической обработки записей осциллограмм АД, в результате которых могут быть получены скорость распространения пульсовой волны (Pulse Wave Velocity, PWV) и индекс аугментации на плечевой артерии (Aix) и аорте (Aix80). В артериографе реализован метод, не требующий регистрации ЭКГ, основанный на идентификации в записи сфигмограммы, отраженной от бифуркации аорты пульсовой волны. Длина пути отраженной волны отличается от длины пути прямой на удвоенную длину аорты (за длину аорты принимается расстояние между югулярной выемкой и симфизом). За время распространения пульсовой волны принимают время запаздывания отраженной волны. Индекс отражения (прироста, индекс аугментации, Augmentation index, Aix, %) характеризует соотношение амплитуды прямой и отраженной от бифуркации аорты составляющих пульсовой волны. Определяется соотношением: $Aix = ((B - A) / \text{ПАД}) \times 100\%$, где А и В — амплитуды, соответственно, прямой и отраженной составляющих, ПАД — пульсовое артериальное давление. В норме отраженная компонента всегда меньше прямой, индекс аугментации — отрицательный. В случае высокой ригидности артерий отраженная компонента может превышать прямую, величина Aix становится положительной.

Оценка качества жизни проводилась по Миннесотскому опроснику [лучшее качество жизни — 0 баллов, худшее — 105 баллов].

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета прикладных программ BIOSTAT. Полученные данные представлены в виде среднего (М) ± стандартного отклонения (SD). Анализ связи двух признаков проводился методом ранговой корреляции Спирмена. Для определения статистической значимости различий использовали критерий t Стьюдента. Различия и корреляционные связи считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование завершили 28 пациентов (17 женщин и 11 мужчин). Одна пациентка была выведена из исследования в связи с появлением сухого кашля. Второй пациент выбыл из исследования в связи с плохой приверженностью к лечению и нарушением протокола.

Исходно средние значения САД и ДАД составили, соответственно, $161,8 \pm 18,6$ мм рт.ст. и $93,9 \pm 8,9$ мм рт.ст., а через 12 недель лечения — $137,3 \pm 12,2$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) и $84,1 \pm 6,5$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). У 6 пациентов с 3-й степенью АГ проведения артериографии было нецелесообразно в связи с выраженным влиянием высокого АД на СРПВ. Поэтому в заключительный статистический анализ вошли 22 пациента, которым ар-

териография была проведена.

На фоне лечения наблюдалось статистически значимое снижение САД, ДАД, пульсового артериального давления (ПАД), скорости распространения пульсовой волны (PWV) и индекса аугментации на аорте (Aix80 (%)) ($p < 0,05$) (табл. 1). Полученные данные свидетельствуют о высокой антигипертензивной и органопротективной эффективности Листрила® Плюс.

По данным ЭхоКГ, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) исходно составил $119,6 \pm 2,4$ г/м², гипертрофию левого желудочка имели 70,7% пациентов. За 12 недель лечения статистически значимых изменений ИММЛЖ не произошло (на последнем визите $117,9 \pm 2,7$ г/м²). Отмечены позитивные изменения трансмитральных потоков. Пик Е увеличился на 6,8% ($p < 0,05$), соотношение Е/А увеличилось на 9,6%, уменьшился интервал IVRT на 11,2% ($p < 0,05$). Из 28 пациентов, закончивших исследование, у 7 (25%) отмечалась нормализация диастолической функции.

Биохимические показатели крови за время терапии значимо не изменялись. Подтвердилась нейтральность действия Листрила® Плюс в отношении липидного, углеводного обменов и электролитов крови.

Улучшилось качество жизни и удовлетворенность лечением к концу наблюдения — на 47,1% (табл. 2).

Для оценки влияния уровня АД на эластические свойства магистральных артерий был проведен корреляционный анализ (по методу Спирмена) между параметрами офисного измерения АД и показателями эластичности аорты — выявлена умеренная положительная связь между САД и СРПВ в аорте ($R = 0,54$;

Таблица 1. АД, СРПВ и индекс аугментации (М±SD) исходно и через 12 недель лечения

Показатель	Исходные данные (n=22)	Через 12 недель (n=22)
САД (мм рт.ст.)	$153,1 \pm 4,2$	$130,7 \pm 4,5^*$
ДАД (мм рт.ст.)	$90,5 \pm 4,2$	$81,5 \pm 3,9^*$
АД ср. (мм рт.ст.)	$111,5 \pm 2,7$	$97,9 \pm 2,3^*$
ПАД (мм рт.ст.)	$62,6 \pm 2,8$	$49,2 \pm 2,7^*$
ЧСС (в мин)	$67,6 \pm 1,9$	$68,2 \pm 2,0$
PWV (м/с)	$10,8 \pm 0,3$	$9,9 \pm 0,2^*$
Aix80 (%)	$23,3 \pm 3,2$	$15,1 \pm 1,9^*$

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями

Таблица 2. Показатели качества жизни у пациентов на фоне приема Листрила плюс

Показатель	Исходно	Через 4 недели	Через 12 недель
Суммарный индекс по Миннесотскому опроснику качества жизни	$58,9 \pm 8,1$	$57,1 \pm 7,9$	$31,2 \pm 8,2^*$

* $p < 0,05$ — различия значимы по сравнению с исходными данными

$p=0,036$).

Была выявлена умеренная положительная корреляция между ИММЛЖ и СРПВ в аорте ($R=0,40$; $p=0,04$).

Необходимо отметить, что полученные результаты согласуются с данными, опубликованными в других исследованиях по лечению АГ с помощью фиксированных комбинаций препаратов [11–13]. С.В. Недогода и соавторы [4] отметили эффективность фиксированных комбинаций в уменьшении СРПВ. Нолипрел-форте, тарка, капозид, ко-ренитек при долгосрочной терапии снижали СРПВ, соответственно, на 28,7%, 32,6%, 13,5%, 17,8% [4]. В проведенном исследовании комбинация лизиноприла с гидрохлортиазидом Листрил® Плюс привела к уменьшению СРПВ на 9,4% в течение 12 недель терапии. Для определения долгосрочного влияния данной терапии на СРПВ требуется проведение исследования не менее 1 года.

Заключение

Таким образом, комбинированный препарат Листрил® Плюс является высокоэффективным антигипертензивным средством, которое соединяет в себе многие достоинства, присущие его отдельным компонентам — лизиноприлу и гидрохлортиазиду. Листрил® Плюс вызывает значимое снижение САД и ДАД при отсутствии нарастания ЧСС, а следовательно, и признаков увеличения симпатической активности. При терапии Листрилом® Плюс отмечено статистически значимое уменьшение СРПВ в аорте, что свидетельствует об улучшении эластичности крупных артерий.

Препарат не влияет на липидный и углеводный обмен, положительно сказывается на качестве жизни. Листрил® Плюс характеризуется хорошей переносимостью и прост для применения.

Литература

1. 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):3–32.
2. Зимин Ю.В. Современные представления о комбинированном применении антигипертензивных препаратов в лечении артериальной гипертензии. Кардиология 1996;(9):83–9.
3. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертензии: ответы на ваши вопросы. Москва. 2004.
4. Недогода С.В., Эластичность крупных сосудов – новая мишень фармакотерапии. Волгоград, 2007.
5. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия в вопросах и ответах. Справочник для практикующих врачей. М., 2002.
6. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Клиническая фармакология и терапия 2000;(3):5–30.
7. Чазова И.Е., Беленков Ю.Н., Ратова Л.Г. и др. От идеи к клинической практике. Первые результаты российского национального исследования оптимального снижения артериального давления (РОСА). Системные гипертензии. Приложение к журналу Consilium Medicum 2004;(2):18–23.
8. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997;157:2413–46.
9. Крюков Н.Н., Крачковский М.А. Комбинированные антигипертензивные препараты: преимущества и недостатки. Кардиология 1999;(2):92–6.
10. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Комбинированная терапия гипертонической болезни. Кардиология. 1997;(2):84–9.
11. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Савченко М.В. Подходят ли комбинированные антигипертензивные препараты для начальной терапии гипертонической болезни? Кардиология 2001;(6):80–7.
12. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Колос И.П. Первые результаты Российской программы СТРАТЕГИЯ у пациентов артериальной гипертензией: оценка эффективности Нолипрела при недостаточном контроле артериального давления. Consilium Medicum 2007;9(5):5–10.
13. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998;351:1755–62.
14. Недогода С.В., Чаляби Т.А. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: плацдарм и мишень артериальной гипертензии. Болезни сердца и сосудов 2006;(4):10–3.
15. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al.; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J. 2006;27:2588–605.
16. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. Circulation 1977;55:613–8.
17. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1988;12:426–40.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМИОДАРОНА И БИСОПРОЛОЛА В ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

В.М. Провоторов, М.Л. Глуховский*

Воронежская Государственная Медицинская Академия им. Н.Н.Бурденко Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Сравнительная эффективность амиодарона и бисопролола в лечении желудочковой экстрасистолии у пациентов с метаболическим синдромом

В.М. Провоторов, М.Л. Глуховский*

Воронежская Государственная Медицинская Академия им. Н.Н.Бурденко Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Цель. Сравнительное изучение антиаритмической эффективности амиодарона и бисопролола при длительном их использовании у пациентов с желудочковой экстрасистолией на фоне метаболического синдрома.

Материал и методы. В исследование были включены 146 пациентов, соответствовавших критериям метаболического синдрома AHA/NHLBI 2005 с поправкой для европейской популяции, страдавших симптоматической желудочковой экстрасистолией. У 52 из них в качестве антиаритмического препарата использовали амиодарон 200 мг один раз в сутки пять дней в неделю, 55 принимали бисопролол 10 мг ежедневно вечером, 39 составили контрольную группу. Эффективность терапии оценивали с помощью суточного мониторирования ЭКГ спустя 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев.

Результаты. По окончании наблюдения выявлено существенное преимущество бисопролола по сравнению с амиодароном в эффективности (50% больных, леченных эффективно, против 17,3%, $p=0,02$). Отмечена также значимая разница по числу больных, прекративших прием препарата из-за потери эффекта (20% против 46,1%, $p=0,004$). Количество больных, отказавшихся от терапии из-за побочного действия, в обеих группах оказалось сравнимым. Сочетание возраста моложе 42 лет и количества морфологий желудочковых экстрасистол меньше 4 позволяло предсказать положительный результат антиаритмической терапии любым препаратом с чувствительностью 70,3% и специфичностью 65%.

Заключение. При антиаритмической терапии желудочковой экстрасистолии у лиц с метаболическим синдромом в течение 9-12 месяцев бисопролол имеет преимущество перед амиодароном. При этом необходимо регулярное повторное обследование в связи с возможным развитием рефрактерности и появлением побочных явлений.

Ключевые слова: метаболический синдром, амиодарон, бисопролол, желудочковая экстрасистолия.

РФК 2009;(6):29-34

Comparative efficacy of amiodarone and bisoprolol in treatment of ventricular premature beats in patients with metabolic syndrome

V.M. Provotorov, M.L. Gluhovsky*

Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko of Federal Agency for Health Care and Social Development. Studencheskaya ul. 10, Voronezh, 394036 Russia

Aim. Comparative study of amiodarone and bisoprolol efficacy in patients with ventricular arrhythmia and metabolic syndrome.

Methods. 146 patients with the AHA/NHLBI 2005 metabolic syndrome and symptomatic ventricular arrhythmia were included in the study. 52 patients received regular oral amiodarone (200 mg daily, 5 days a week) therapy, 55 patients received bisoprolol (10 mg daily) treatment and 39 patients did not receive any antiarrhythmic therapy (control group). Treatment efficacy was evaluated by Holter monitoring (before start and after 1, 3, 6, 9, 12 months of therapy).

Results. Significant efficacy advantage of bisoprolol vs this of amiodarone was observed in 12 months of therapy (50.0% of effectively treated patients vs 17.3%, $p=0.02$). Significant difference in a number of patients ceased therapy because of antiarrhythmic effect loss was also revealed (20.0% vs 46.1%, $p=0.004$). A number of patients stopped therapy because of side effects was comparable in the both groups. Patient age younger than 42 years old in combination with a number of ventricular premature beats morphology less than 4 allowed predicting effective antiarrhythmic treatment for both drugs with sensitivity of 70.3% and specificity of 65.0%.

Conclusion. Bisoprolol have an advantage (versus amiodarone) within 9-12 month therapy in patients with ventricular premature beats and metabolic syndrome. Drug refractoriness and side effects monitoring is necessary.

Key words: metabolic syndrome, amiodarone, bisoprolol, ventricular premature beat.

Rational Pharmacother Cardiol 2009;(6):29-34

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

Желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) широко распространена во взрослой популяции и, по существу, является у большинства лиц, направляемых на холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ). Достигнуты существенные успехи в ее хирургическом лечении, связанные с имплантацией кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) и разработкой методики радиочастотной абляции аритмического очага. В то же время указывается на предпочтительность антиаритмической терапии (ААТ) у пациентов с нечастой экстрасистолией и/или неустойчивым характером желудочковой тахикардии (ЖТ) [1, 2]. Подбор ААТ рекомендуется также для уменьшения числа срабатываний ИКД [1]. Бета-адреноблокаторы, амиодарон и соталол отмечаются в литературе в качестве средств, имею-

щих предпочтение перед остальными [1, 2]. При этом ХМ ЭКГ рассматривается как надежный способ количественной и качественной оценки ЖЭС, анализа эффективности антиаритмических препаратов (ААП) [3, 4].

В литературе обсуждаются аспекты патологии сердца, ассоциированной с метаболическим синдромом (МС). Указывают на наличие в миокарде существенных структурных изменений [8], физиологических нарушений [9, 10, 11]. В ряде клинических исследований показана связь между МС и мерцанием предсердий, трепетанием предсердий, удлинением интервала QTc и увеличением дисперсии QTc, нарушением атриовентрикулярного проведения, дисфункцией синусового узла, снижением вариабельности ритма сердца, внезапной сердечной смертью [13, 14, 15,

16, 17]. Имеются единичные сообщения о характеристике ЖЭС у данной категории больных [15]. Учитывая эти сведения, можно предполагать существование определенных особенностей ААТ ЖЭС на фоне МС.

Цель исследования - изучение антиаритмической эффективности амиодарона и бисопролола при длительном их использовании у пациентов с МС.

Материал и методы

В проспективное исследование включали лиц обоего пола старше 15 лет, соответствующих критериям метаболического синдрома (МС) АНА/ННЛВІ 2005 с поправкой для европейской популяции [5]. Отбирали пациентов, у которых жалобы на перебои в работе сердца во время ХМ ЭКГ удалось сопоставить со всплесками частой ЖЭС (не менее 30 в час). 24-часовое мониторирование ЭКГ выполняли с помощью аппаратно-программного комплекса "Валента", оснащенного трехканальными мониторами непрерывного типа МН-02-5 и программным обеспечением версии 1.4 (НПП "Нео", Санкт-Петербург). Исключали лиц, имевших ишемическую болезнь сердца (ВНОК 2004 [7]), сахарный диабет (ADA 2007 [6]), пороки сердца, хроническую сердечную недостаточность ФК III-IV, фракцию выброса ниже 40%, индекс массы миокарда левого желудочка более 150 г/м², индекс массы тела 40 кг/м² и выше, а также тяжелые заболевания внутренних органов. Помимо этого, не включали больных с желудочковой тахикардией (ЖТ) длительностью более 10 секунд, синдромом слабости синусового узла с паузами свы-

ше 3000 мс или средней частотой сердечных сокращений (ЧСС) менее 50 уд/мин за любой час бодрствования, атриовентрикулярной (АВ) блокадой II-III степени, имплантированным электрокардиостимулятором, эпизодами удлинения скорректированного интервала QT более 460 мс, признаками предвозбуждения по дополнительному пути проведения.

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации, все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в нем.

Согласно указанным критериям в исследование были включены 146 человек. Во всех случаях экстрасистолия была распределена в виде серии всплесков и по дневнику ХМ ЭКГ соответствовала кратковременным эпизодам головокружения, расстройства сознания, необычной слабости. В связи с этим больные в жизненных ситуациях испытывали трудности, требующие повышенного внимания, и однозначно желали их устранения с помощью ААТ. По плану исследования пациентов разбили на три группы (амиодарон, бисопролол и контроль). Характеристика включенных в исследование лиц представлена в табл. 1, сформированные группы были сравнимыми по клиническим показателям и результатам эхокардиографии.

Спектр желудочковой эктопической активности, наблюдавшейся у пациентов, отражен в табл. 2. Практически у половины больных в каждой подгруппе помимо одиночной была выявлена экстрасистолия высоких градаций (парная и/или пробежки ЖТ). Существенных межгрупповых отличий в характеристике ЖЭС не было.

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Амиодарон, n = 52	Бисопролол, n = 55	Контроль, n = 39
Возраст, лет*	46.3±5.5	39.8±6.1	48.3±7.2
Мужской пол, %	46.1	41.8	59.0
Систолическое АД, мм рт.ст.	156,3±15,8	162,0±17,7	153,4±12,8
Диастолическое АД, мм рт.ст.	95,4±8,8	101,3±10,5	103,2±6,3
Окружность талии у мужчин, см	115,3±6,8	109,6±8,5	120,3±10,0
Окружность талии у женщин, см	100,8±7,7	106,5±9,4	102,5±10,1
Окружность талии/окружность бедер у мужчин	1,05±0,07	1,12±0,06	1,08±0,05
Окружность талии/окружность бедер у женщин	0,99±0,08	1,02±0,05	1,06±0,07
Индекс массы тела, кг/м ²	32,5±3,6	30,2±4,8	33,1±3,4
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,1±0,8	4,4±1,2	3,9±0,6
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,0±0,2	0,9±0,1	0,9±0,2
Триглицериды, ммоль/л	2,2±0,2	2,5±0,63	2,0±0,1
Глюкоза крови, ммоль/л	6,5±0,4	6,3±0,5	6,6±0,5
Конечный диастолический объем левого желудочка, мл	105,8±13,2	111,4±15,5	102,6±9,8
Фракция выброса левого желудочка, %	61,4±5,5	66,2±7,0	62,4±6,2
Диаметр левого предсердия, мм	40,1±3,7	38,5±4,1	41,8±4,0
Индекс массы миокарда левого желудочка у мужчин, г/м ²	129,4±7,5	125,0±9,9	131,2±8,2
Индекс массы миокарда левого желудочка у женщин, г/м ²	112,3±9,6	113,4±8,5	117,7±6,9
Прием статинов, %	86,5	81,8	82,5
Прием ингибиторов АПФ, %	94,2	94,5	92,3
Прием диуретиков, %	19,2	27,3	25,6
*p<0.05 для всех показателей			

Таблица 2. Характеристика желудочковой эктопической активности у включенных пациентов

Показатель	Амиодарон, n = 52	Бисопролол, n = 55	Контроль, n = 39
Общее количество ЖЭС за сутки	488,3±51,4	541,3±33,8	516,8±62,4
Количество одиночных ЖЭС	421,9±44,2	462,7±28,2	447,8±52,0
Количество морфологий одиночной ЖЭС	4,8±2,5	4,1±1,9	5,3±1,7
Количество желудочковых пар	17,7±3,5	19,5±4,0	17,2±3,4
Количество эпизодов ЖТ	9,6±3,5	12,5±4,7	9,3±3,9
Количество циклов в самой длинной цепочке ЖТ	4,7±2,3	5,1±2,5	5,3±2,0
Лица, имевшие только одиночную ЖЭС	27 (51,9)	27 (49,1)	19 (48,7)
Лица, имевшие парную ЖЭС	10 (19,2)	11 (20,0)	8 (20,5)
Лица, имевшие ЖТ	15 (28,8)	17 (30,9)	12 (30,8)

*p<0.05 для всех показателей

Таблица 3. Количество лиц, у которых имелись критерии эффективности (псевдоэффективности) ААТ и их доля относительно исходного объема группы

Срок наблюдения	Амиодарон n = 52	Бисопролол n = 55	Контроль n = 39	P ₁₋₃	P ₂₋₃	P ₁₋₂
Через 1 месяц	40 (76,9%)	39 (70,9%)	10 (25,6%)	<0,00001	<0,00001	<0,60
Через 3 месяца	31 (59,6%)	36 (65,4%)	2 (5,1%)	<0,00001	<0,00001	<0,58
Через 6 месяцев	20 (38,5%)	33 (60,0%)	0	<0,00001	<0,00001	<0,07
Через 9 месяцев	11 (21,1%)	30 (54,5%)	0	<0,00001	<0,00001	<0,03
Через 12 месяцев	9 (17,3%)	28 (50,9%)	0	<0,00001	<0,00001	<0,02

У 52 пациентов (группа 1) в качестве ААП использовали амиодарон (амиокордин фирмы "KRKA", Словения). Лечение начинали с перорального приема 200 мг трижды в сутки в течение семи дней, после этого дозу снижали до 200 мг перорально дважды в сутки в течение семи дней, а затем — до 200 мг перорально один раз в сутки в течение семи дней. По окончании 21-дневного периода насыщения переходили к поддерживающей терапии амиокордином в дозе 200 мг перорально один раз в сутки пять дней в неделю. 55 больных (группа 2) принимали таблетки бисопролола (конкор фирмы "Merck", Германия) 10 мг ежедневно вечером. Оставшиеся 39 пациентов (группа 3) не получали ААП. Препараты назначались сроком на 12 месяцев. Все больные помимо ААП получали гипотензивную и гиполипидемическую терапию.

Эффективность проводимой ААП оценивали с помощью повторных ХМ ЭКГ, выполнявшихся спустя месяц от начала наблюдения, а затем через 3, 6, 9 и 12 месяцев. Препарат считали эффективным, если на фоне его приема общее количество ЖЭС уменьшалось в четыре раза, а число ЖЭС высоких градаций — не менее чем в десять раз [4].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета Statistica 6.0 (Stat Soft, Inc). Метод Каплана-Майера использовали при построении кривых сохранения эффективности ААП в изучаемых группах, сравнение их осуществляли с помощью критерия Жехана-Уилкоксона. Средние величины сравнивали, выполняя t-тест для независимых (зависимых) выборок. Категоризированные переменные сопоставляли, используя односторонний критерий Фишера. Модель пропорциональных интенсивностей Кокса применялась для про-

гнозирования эффективности ААП. Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений ($M \pm SD$). Статистически значимым считали уровень $p < 0.05$.

Результаты

При анализе данных, полученных спустя 1 месяц от начала наблюдения, выявлено существенное снижение эктопической активности на фоне ААП (рис. 1). По сравнению с исходными показателями отмечено статистически значимое уменьшение среднего суточного количества одиночных экстрасистол как в первой (с $421,9 \pm 44,2$ до $148,6 \pm 24,3$, $p = 0,02$), так и во второй (с $462,7 \pm 28,2$ до $177,3 \pm 25,9$, $p = 0,03$) группах. Аналогичные изменения наблюдались в количестве парной ЖЭС и ЖТ: для парных имело место снижение с $17,7 \pm 3,5$ до $6,6 \pm 2,5$ на фоне амиодарона ($p = 0,02$) и с $19,5 \pm 4,0$ до $11,0 \pm 2,1$ на фоне бисопролола ($p = 0,04$); для ЖТ, соответственно, с $9,6 \pm 3,5$ до $1,8 \pm 1,5$ ($p = 0,03$) и с $12,5 \pm 4,7$ до $1,4 \pm 1,0$ ($p = 0,04$). В контрольной группе также выявлено некоторое угасание эктопической активности, имевшее характер тенденции. Обнаружить статистически значимые различия в эффективности между первой и второй группами спустя 1 месяц не удалось.

В табл. 3 представлена динамика эффективности ААП. И в первой, и во второй группах в течение исследования отмечено прогрессивное уменьшение числа лиц, продолжавших прием ААП. Это объяснялось потерей эффекта препарата, развитием побочных действий и случайным выбытием пациентов. В третьей группе у части лиц в начале наблюдения наблюдалось спонтанное исчезно-

Таблица 4. Количество лиц, прекративших прием ААП, и их доля относительно исходного объема группы

Срок наблюдения	Амиодарон n=52			Бисопролол n=55			p1-4	p2-5
	1	2	3	4	5	6		
	потеря эффективности	побочное действие	случайные факторы	потеря эффективности	побочное действие	случайные факторы		
1 месяц	9 (17,3%)	2 (3,8%)	1 (1,9%)	7 (12,7%)	7 (12,7%)	2 (3,6%)	0,35	0,09
3 месяца	4 (7,7%)	5 (9,6%)	0	1 (1,8%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)	0,16	0,09
6 месяцев	5 (9,6%)	5 (9,6%)	1 (1,9%)	1 (1,8%)	2 (3,6%)	0	0,09	0,20
9 месяцев	5 (9,6%)	4 (7,7%)	0	1 (1,8%)	2 (3,6%)	0	0,09	0,31
12 месяцев	1 (1,9%)	1 (1,9%)	0	1 (1,8%)	1 (1,8%)	0	0,74	0,74
Всего	24 (46,1%)	17 (32,7%)	2 (3,8%)	11 (20,0%)	13 (23,6%)	3 (5,4%)	0,004	0,20

вление аритмии; спустя 6 месяцев она возобновилась во всех случаях. И у принимавших бисопролол, и у получавших амиодарон в течение дальнейшего исследования ЖЭС выявлялась значимо реже, чем в группе сравнения. При этом бисопролол имел преимущество в антиаритмической эффективности, достигшее статистической значимости к 9 месяцу наблюдения и сохранявшееся по его окончании (рис. 2).

Проанализировали характеристики лиц, выбывших из исследования (табл. 4). Основная масса случаев неэффективности (17,3% и 12,7%, отличие незначимое) в обеих группах выявлена спустя 1 месяц от начала исследования. При дальнейшем наблюдении доля чувствительных к амиодарону лиц продолжала сокращаться, тогда как выбытие принимавших бисопролол носило спорадический характер. По окончании исследования между первой и второй группами отмечена статистически значимая разница по числу больных, прекративших прием препарата из-за потери эффекта (46,1% против 20%, $p=0,004$). Количество отказов от ААТ из-за побочных эффектов в обеих группах оказалось сравнимым. При этом из 11 случаев побочного действия бисопролола у 7 пациентов он был отменен спустя 1 месяц от начала приема (63,6%). У пациентов, получавших амиодарон, выбывание, напротив, было регулярным (1-5 человек при

Таблица 5. Количество случаев побочного действия ААП и их доля относительно исходного объема группы

Побочный эффект	Амиодарон n=52	Бисопролол n=55	p
Симптоматическая синусовая брадикардия*	7 (13,5%)	9 (16,4%)	0,44
АВ-блокада II – III степени	3 (5,8%)	1 (1,8%)	0,29
Дисфункция синусового узла с паузами свыше 3000 мс	3 (5,8%)	2 (3,6%)	0,47
Удлинение QTc свыше 460 мс	2 (3,8%)	0	0,23
Появление ЖТ новой морфологии	1 (1,9%)	0	0,49
Нарушение сна	0	1 (1,8%)	0,51
Гипотиреоз	1 (1,9%)	0	0,49
Всего	17 (32,7%)	13 (23,6%)	0,20

*со средней ЧСС менее 50 уд/мин за любой час бодрствования

каждом обследовании). Среди причин, требовавших прекращения приема препарата, преобладали разнообразные брадиаритмии (табл. 5) без существенного межгруппового различия.

Изучили ценность отдельных факторов для предсказания результата ААТ. В регрессионную модель Кокса в качестве

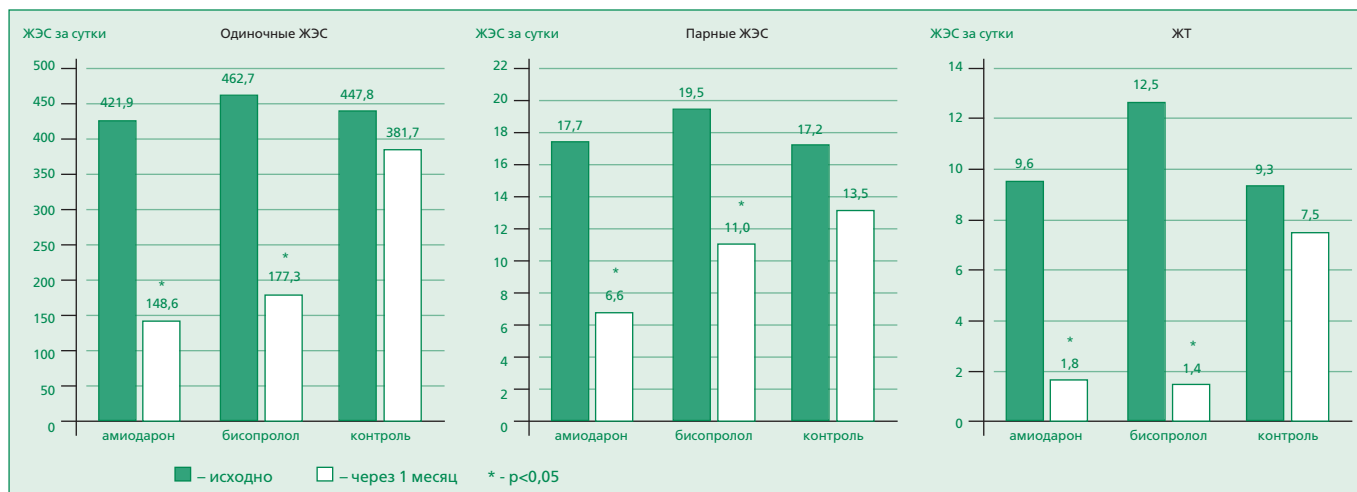


Рисунок 1. Количественная динамика желудочковой экстрасистолии за 1 месяц наблюдения

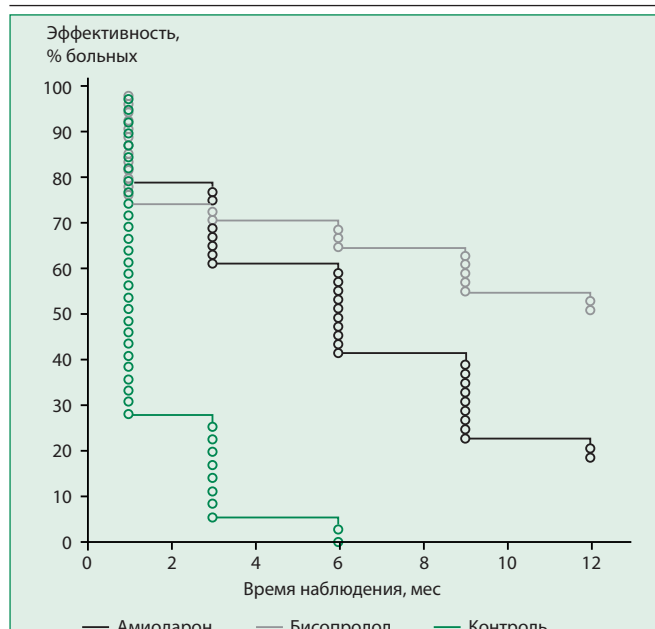


Рисунок 2. Кривые Каплана-Майера сохранения эффективности ААТ к 12 месяцу наблюдения

предикторов включили возраст, мужской пол, систолическое и диастолическое АД, уровень холестерина ЛПВП, триглицеридов, глюкозы плазмы, количество ЖЭС за сутки, количество морфологий ЖЭС, количество парных/ЖТ, число циклов в самом длинном эпизоде ЖТ. Зависимой переменной считали эффективность ААТ спустя 12 месяцев (1 - да, 0 - нет). При дальнейшем анализе наибольшее прогностическое значение имели количество морфологий ЖЭС ($\beta = -0,11$, $p = 0,02$), число циклов в самом длинном эпизоде ЖТ ($\beta = -0,05$, $p = 0,03$), возраст ($\beta = -0,06$, $p = 0,04$) и диастолическое АД ($\beta = -0,09$, $p = 0,04$). Сочетание возраста моложе 42 лет и количества морфологий ЖЭС меньше 4 позволяло предсказать положительный результат ААТ любым препаратом с чувствительностью 70,3% (26 из 37 пациентов) и специфичностью 65,0% (26 из 40 человек).

Обсуждение

Проблема желудочковых тахикардий у лиц с МС освещается в современной литературе [15, 18, 19, 20, 21]. В качестве ее решения справедливо предлагается снижение массы тела [22, 23]. В то же время части пациентов требуются более энергичные мероприятия, вплоть до имплантации ИКД [1]. Имеются сообщения о радиочастотной абляции очага ЖЭС, опосредованной МС [15].

В нашем исследовании в качестве ААП использованы амиодарон и бисопролол, что соответствует современным рекомендациям по лечению желудочковых аритмий [1]. В обеих группах в течение наблюдения отмечено прогрессивное сокращение числа пациентов, продолжавших прием препарата. Интенсивность выбывания пациентов оказалась наибольшей спустя 1 месяц от начала (11 из 52 и 14 из 55 человек), что соответствует первой оценке эффективности и переносимости ААП. При этом не выявлено

значимой межгрупповой разницы ($p = 0,6$), хотя имелась некоторая тенденция к накоплению побочных явлений при приеме бисопролола (3,8% против 12,7%, $p = 0,09$).

При дальнейшем наблюдении из группы амиодарона регулярно выбывали 2-10 пациентов, всего за период от 3 до 12 месяцев 15 человек выбыли из-за потери эффективности и 15 - из-за побочных эффектов. Таким образом, первичное получение критериев эффективности амиодарона по данным ХМ ЭКГ предсказывало успешную ААТ в отсроченном периоде лишь у 10 из 40 лиц (25,0%). Среди принимавших бисопролол выбывание спустя 3-12 месяцев, напротив, носило спорадический характер: 4 случая неэффективности и 6 - непереносимости. Из 39 больных, у которых первично были получены признаки эффективности бисопролола, 29 (74,4%, отличие от первой группы при $p < 0,0001$) продолжали ААТ по окончании наблюдения. Обнаружены статистически значимые различия между первой и второй группами по количеству больных, выбывших спустя 3-12 месяцев из-за неэффективности (15 из 52 - 28,8% против 4 из 55 - 7,3%, $p = 0,003$) и побочного действия (15 из 52 - 28,8% против 6 из 55 - 10,9%, $p = 0,02$). Таким образом, первичное получение признаков эффективности бисопролола предсказывало успешную ААТ у большинства пациентов.

Данные, полученные в нашем исследовании, указывают на хорошую антиаритмическую эффективность бисопролола при лечении ЖЭС у лиц с МС (наличие эффекта спустя 1 месяц от начала приема у 39 из 55 (70,9%) по сравнению с 10 из 39 (25,6%) в контрольной группе, $p = 0,00001$). Отмечено сохранение эффективности при длительной терапии (спустя 12 месяцев 28 из 55 (50,9%) против 0 из 39 в контрольной группе, $p < 0,00001$). Эти результаты согласуются со сведениями литературы о патогенезе МС. Активация симпатической нервной системы относится к его неоспоримым компонентам [5, 24], коррелирует с риском возникновения жизнеугрожающих тахикардий у лиц с метаболическими факторами риска [20, 21] и является одним из ключевых звеньев патогенеза внезапной смерти. Являясь высокоселективным блокатором β_1 -адренорецепторов, бисопролол может, таким образом, устранять электрофизиологические условия возникновения и/или поддержания желудочковой эктопической активности у больных с МС.

Достаточно большое количество пациентов выбыло из исследования из-за побочных эффектов ААТ: 17 из 52 (32,7%) в первой группе и 13 из 55 (23,6%) во второй. Следует, однако, отметить, что основная их масса (25 из 30 (83,3%) всех больных с отменой ААП из-за побочных эффектов, или у 23,4% всех больных (107), получавших ААП) пришлось на разнообразные брадикардии - симптоматическую синусовую брадикардию, аресты синусового узла, АВ-блокаду высоких степеней. Вероятным объяснением этого факта является латентное существование патологии проводящей системы сердца до включения в исследование.

Склонность к нарушениям проводимости рассматривается в литературе в качестве типичного поражения сердца при ожирении [25, 26, 27]. Она объясняется высоким плазменным уровнем свободных жирных кислот, вызывающих эктопическое отложение в миокарде проводящей системы липидов, развитие феномена липотоксичности, индукцию апоптоза [28]. Учитывая эти данные, следует, видимо, проявлять определенную осторожность при назначении ААП пациентам с ЖЭС на фоне МС.

Эффективность амиодарона в качестве ААП при лечении ЖЭС у лиц с МС в отсроченном периоде оказалась ниже в сравнении с группой биспролола: спустя 12 месяцев 17,3% против 50,9%, $p=0,02$. Этот факт, предположительно, подчеркивает важную роль симпатической нервной системы в патогенезе желудочковой эктопической активности у данного контингента. Являясь неконкурентным симпатическим антагонистом, амиодарон неспособен в той же мере устранять гиперсимпатикотонию, что и β_1 -адреноблокатор биспролол. Определенное значение имеют также особенности пациентов, получавших препарат [29]. Обладая высокой жирорастворимостью, амиодарон интенсивно распределяется в жировую ткань. Печеночный метаболизм препарата приводит к накоплению фармакологически активного дезэтиламиодарона, усиливающего основное действие. МС вызывает глубокие изменения в метаболизме жировой ткани и печени, опосредованные

инсулинорезистентностью, липотоксичностью, секретацией адипоцитокинов [5]. Учитывая это, не исключается существование определенных особенностей в фармакокинетике препарата у лиц с МС.

Следует отметить, что у 10 из 39 лиц третьей группы (25,6%) при обследовании через 1 месяц также удалось выявить критерии "эффективности", что соответствует, видимо, спонтанной ремиссии аритмии. В то же время, уже спустя 6 месяцев все эти пациенты выбыли из-за возобновления интенсивной ЖЭС.

Заключение

Таким образом, антиаритмическая терапия ЖЭС в течение 9-12 месяцев биспрололом имеет преимущество перед терапией амиодароном у лиц с МС. У пациентов с МС сочетание возраста моложе 42 лет и количества морфологий ЖЭС за сутки меньше 4-х позволяет предсказать положительный результат дальнейшей антиаритмической терапии как амиодароном, так и биспрололом с чувствительностью 70,3% и специфичностью 65,0%.

При назначении антиаритмических препаратов у больных МС необходимо регулярное повторное обследование в связи с возможным развитием рефрактерности и/или побочных явлений. У части лиц с МС возможно спонтанное исчезновение ЖЭС, носящее транзиторный характер.

Литература

1. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e385-484.
2. Sato M., Kohya T., Yokoshiki H., Kitabatake A. The trend of anti-arrhythmic drug development [in Japanese]. *Nippon Rinsho* 2002;60(7):1341-7.
3. Erdogan O. Holter monitoring in the prognosis of sudden cardiac death. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007;7 Suppl 1:64-7.
4. Morganroth J. Evaluation of antiarrhythmic therapy using Holter monitoring. *Am J Cardiol* 1988;62(12):18H-23H.
5. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
6. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30 Supplement 1:S42-7.
7. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004;(4 приложение 1):7-12.
8. Cuspidi C., Meani S., Fusi V. et al. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study. *J Hypertens* 2005;23:875-82.
9. Chibalin A.V. Regulation of the Na,K-ATPase: Special implications for cardiovascular complications of metabolic syndrome. *Pathophysiology* 2007;14:153-8.
10. Abel E.D. Myocardial insulin resistance and cardiac complications of diabetes. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2005;5(2):219-26.
11. Chiu H.C., Kovacs A., Blanton R.M. et al. Transgenic expression of fatty acid transport protein 1 in the heart causes lipotoxic cardiomyopathy. *Circ Res* 2005;96:225-33.
12. Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Шибеева Т.М. и др. Динамика электрофизиологических показателей сердца у больных артериальной гипертензией в зависимости от суточного профиля артериального давления, геометрии левого желудочка и метаболических нарушений. *Тер арх* 2006;78(9):12-6.
13. Soyuncu S., Davutoglu V., Akay M. Uncomplicated metabolic syndrome is associated with prolonged electrocardiographic QTc interval and QTc dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2006;11(4):313-7.
14. Liao D., Sloan R.P., Cascio W.E. et al. Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 1998;21(12):2116-22.
15. Кипшидзе Н.Н., Кацитадзе Г.А., Хосрошвили Л.Б. Влияние метаболического синдрома на электрофизиологические параметры проводящей системы сердца. *Медицинские новости Грузии* 2005;(119):9-13.
16. Umetani K., Kodama Y., Nakamura T. High prevalence of paroxysmal atrial fibrillation and/or atrial flutter in metabolic syndrome. *Circ J* 2007;71:252-5.
17. Шурыгина В.Д., Шубик Ю.В. Нарушения ритма сердца при метаболическом синдроме. *Вестник аритмологии* 2008;(53):56-63.
18. Drenick E.J., Fiser J.S. Sudden cardiac arrest in morbidly obese surgical patients unexplained after autopsy. *Am J Surg* 1988;155:720-6.
19. Sjostrom L.V. Mortality of severely obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1992;55(2 Suppl):516S-523S.
20. Jimenez R.A., Myerburg R.J. Sudden cardiac death. Magnitude of the problem, substrate/trigger interaction, and populations at high risk. *Cardiol Clin* 1993;11:1-9.
21. Messerli F.H., Nunez B.D., Ventura H.O., et al. Overweight and sudden death. Increased ventricular ectopy in cardiopathy of obesity. *Arch Intern Med* 1987;147:1725-8.
22. MacMahon S.W., Wilcken D.E., Macdonald G.J. The effect of weight reduction on left ventricular mass. A randomized controlled trial in young, overweight hypertensive patients. *N Engl J Med* 1986;314:334-9.
23. Alpert M.A., Lambert C.R., Terry B.E. et al. Effect of weight loss on left ventricular mass in non-hypertensive morbidly obese patients. *Am J Cardiol* 1994;73:918-21.
24. Huggert R.J., Burns J., Mackintosh A.F., Mary D.A. Sympathetic neural activation in nondiabetic metabolic syndrome and its further augmentation by hypertension. *Hypertension* 2004;44(6):847-52.
25. Bharati S., Lev M. Cardiac conduction system involvement in sudden death of obese young people. *Am Heart J* 1995;129:273-81.
26. Balsaver A.M., Morales A.R., Whitehouse F.W. Fat infiltration of myocardium as a cause of cardiac conduction defect. *Am J Cardiol* 1967;19:261-5.
27. Spain D.M., Cathcart R.T. Heart block caused by fat infiltration of the inter-ventricular septum (cor adiposum). *Am Heart J* 1946;32:659-64.
28. Zhou Y.T., Grayburn P., Karim A., et al. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:1784-9.
29. Marcus F.I. Clinical pharmacology of amiodarone. *Ann NY Acad Sci* 1984;427:112-26.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО
РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО
ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

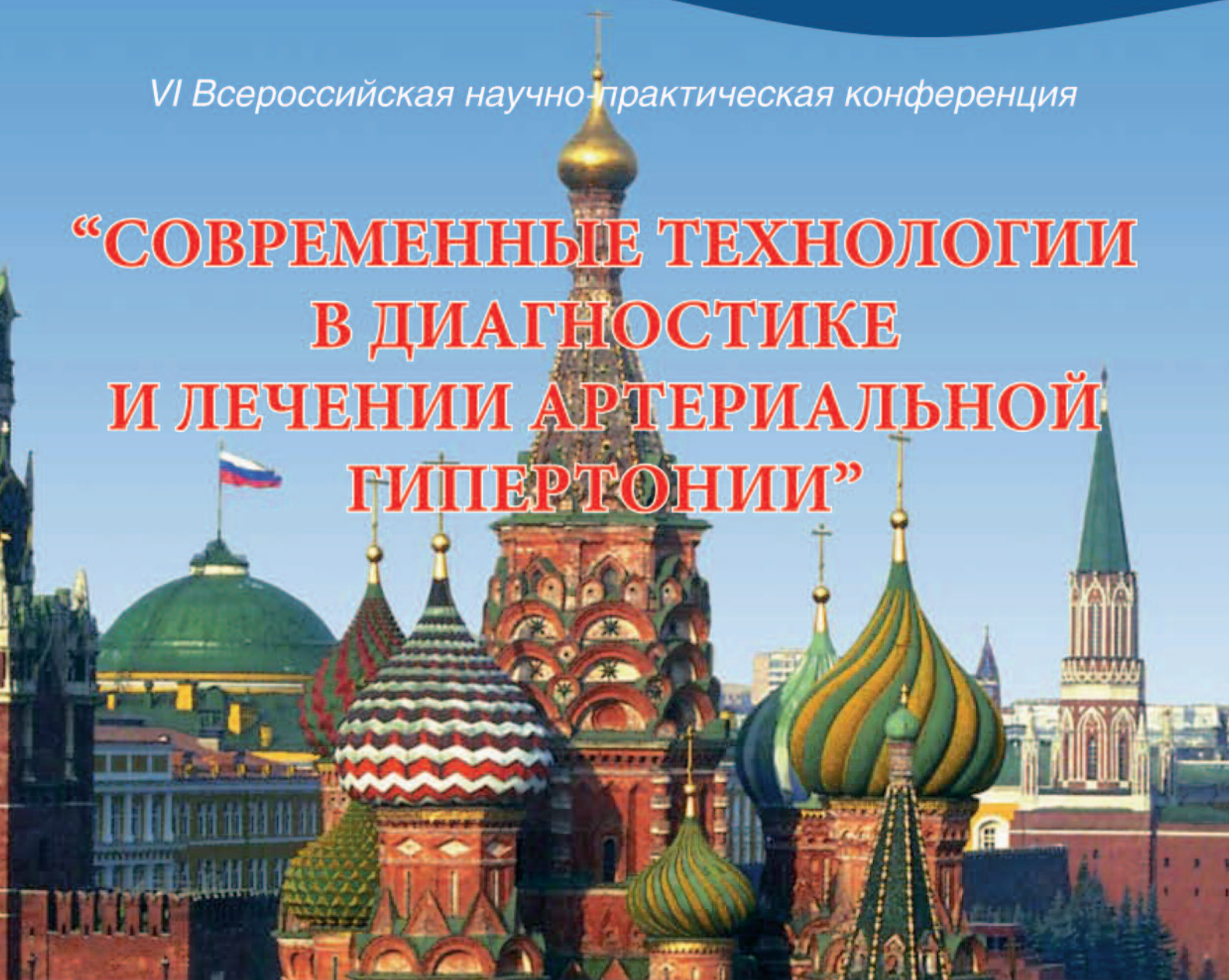
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОЛОГОВ

ФГУ РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС



VI Всероссийская научно-практическая конференция

“СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ”



02–03 марта

Москва, 2010

www.gipertonik.ru



реклама

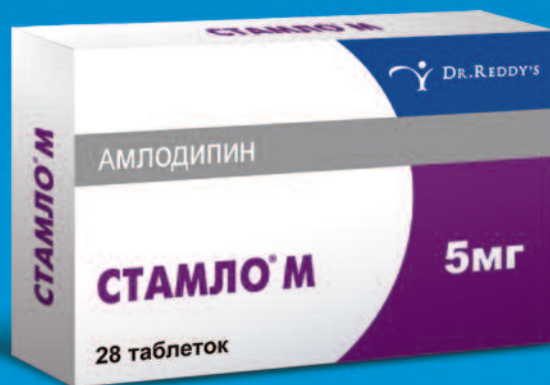
Легкое дыхание сердца!

СТАМЛО® М

АМЛОДИПИНА МАЛЕАТ
таблетки 5 мг и 10 мг

Зарегистрирован в 25 странах мира,
включая США, Великобританию
и Россию, для лечения:

- артериальной гипертонии
- стенокардии напряжения
- вазоспастической стенокардии



ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ: ОРИГИНАЛЬНЫЙ И ДЖЕНЕРИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТЫ АМЛОДИПИНА

С.Ю. Марцевич¹, Н.А. Дмитриева^{1*}, А.Д. Деев¹, Л.А. Соколова², В.В. Якусев³,
Ю.В. Лукина¹, М.А. Максимова¹, А.В. Захарова¹, А.А. Серажим¹, В.П. Воронина¹

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

² Санкт-Петербургская Государственная Медицинская Академия им. И.И.Мечникова. 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47

³ Ярославская государственная медицинская академия. 150000 Ярославль, ул. Революционная, д.5

Достижение целевого уровня артериального давления у больных артериальной гипертонией: оригинальный и дженерический препараты амлодипина

С.Ю. Марцевич¹, Н.А. Дмитриева^{1*}, А.Д. Деев¹, Л.А. Соколова², В.В. Якусев³, Ю.В. Лукина¹, М.А. Максимова¹, А.В. Захарова¹, А.А. Серажим¹, В.П. Воронина¹

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

² Санкт-Петербургская Государственная Медицинская Академия им. И.И.Мечникова. 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47

³ Ярославская государственная медицинская академия. 150000 Ярославль, ул. Революционная, д.5

Цель. Оценить возможность достижения целевого артериального давления (АД) при лечении новым дженерическим амлодипином (Стамло М) в сравнении с оригинальным амлодипином (Норваск) при монотерапии и в комбинации с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и диуретиком у больных артериальной гипертонией (АГ) 1-2-й степени.

Материал и методы. Открытое рандомизированное параллельное сравнительное исследование при участии 60 пациентов с АГ 1-2-й степени, разделенных на 2 группы. Длительность исследования - 10 нед. Контроль эффективности, коррекцию дозы и добавление, при необходимости, ингибитора АПФ и диуретика проводили каждые 2 нед.

Результаты. Наблюдался значимый антигипертензивный эффект уже ко 2-4-й нед терапии обоими препаратами. Значимых различий между препаратами по влиянию на АД и частоту сердечных сокращений не было. Монотерапия новым дженерическим препаратом амлодипина (10 мг/сут) позволила достичь целевого АД более чем у половины больных. Целевое АД было достигнуто у 89% и 96% больных, получавших дженерический и оригинальный амлодипин, соответственно, при добавлении лизиноприла (10 мг) и у части пациентов – гидрохлортиазидом (12,5 мг/сут).

Заключение. Новый дженерик амлодипина (Стамло М) является эффективным и безопасным антигипертензивным препаратом, не уступающим по клинической эффективности оригинальному препарату амлодипина.

Ключевые слова: амлодипин, артериальная гипертония, дженерический препарат.

РФК 2009;(6):35-40

Achievement of target blood pressure level in hypertensive patients with amlodipine: original drug versus generic

S.Yu. Martsevich¹, N.A. Dmitrieva^{1*}, A.D. Deev¹, L.A. Sokolova², V.V. Jakusevich³, J.V. Lukina¹, M.A. Maximova¹, A.V. Zaharova¹, A.A. Serazhim¹, V.P. Voronina¹

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

² St.-Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov. Piskarevsky prosp. 47, St.-Petersburg, 195067 Russia

³ Yaroslavl State Medical Academy. Revolutsionnaya ul. 5, Yaroslavl, 150000 Russia

Aim. To evaluate antihypertensive effects of new generic amlodipine (Stamlo M) in comparison with original amlodipine (Norvasc) in monotherapy and in combination with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor and diuretic in patients with arterial hypertension (HT) of 1-2 degree.

Material and methods. 60 patients with HT of 1-2 degree were included in the open randomized parallel comparative study. Patients were split into 2 groups. Study duration was 10 weeks. Efficacy control, dose correction, addition of ACE inhibitor and diuretic was performed each 2 weeks.

Results. The significant antihypertensive effect of monotherapy was observed in both groups already by the 2-4 weeks of therapy. Significant differences between amlodipines in influence on blood pressure (BP) level and heart rate was not found. Monotherapy with generic amlodipine (10 mg OD) provided target BP level more than in half of patients. Achievement of target BP levels was found in 89% and 96% of patients treated with generic and original amlodipine, respectively, when they were combined with lisinopril (10 mg OD) and hydrochlorothiazide (12.5 mg OD). Conclusion. New generic amlodipine (Stamlo M) is an effective and safe antihypertensive drug comparable with original amlodipine in clinical efficacy.

Key words: amlodipine, arterial hypertension, generic drug.

Rational Pharmacother Cardiol 2009;(6):35-40

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

Одна из основных задач антигипертензивной терапии — достижение целевого уровня артериального давления. В настоящее время в арсенале практического врача имеется большое количество антигипертензивных препаратов. Однако задача эффективного лечения артериальной гипертонии (АГ), несмотря на значительный интерес к проблеме профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, остается далекой от решения. Контроль артериального давления в популяции со-

храняется на низком уровне. Так, в России эффективность лечения АГ составляет не более 5-10% [1]. Монотерапией зачастую невозможно решить проблему адекватного контроля артериального давления. В связи с этим все большее внимание приобретает концепция комбинированной антигипертензивной терапии. Так, для достижения целевого уровня артериального давления по результатам крупных международных клинических исследований требуется назначение двух

и более антигипертензивных препаратов. Частота комбинированной антигипертензивной терапии при этом достигала от 62 % в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) до 92 % в исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) [2, 3].

Основные принципы комбинированной терапии сформулированы в 1988 г. М. Epstein и J. Oster. Они заключаются в простоте назначения и удобстве для врача и пациента, возможности титрования, повышении приверженности больного терапии, потенцировании антигипертензивных эффектов, ослаблении побочных эффектов за счет снижения дозы одного или обоих компонентов. В отечественных и европейских рекомендациях требования к комбинациям антигипертензивных препаратов включают наличие доказанной клинической эффективности, доказанное влияние на конечные точки, соотношение польза/цена не хуже, чем у новых антигипертензивных препаратов, проведение полноценных клинических испытаний по стандартам GCP [4].

Среди возможных комбинаций антигипертензивных препаратов особое внимание уделяется сочетанию антагонистов кальция и ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента. Данная комбинация заявлена Европейским обществом кардиологов как одна из наиболее органопротективных [5]. За последнее время в отечественной литературе появились публикации, свидетельствующие о накоплении клиницистами опыта комбинированной терапии [6-8].

Сохраняет свою актуальность проблема замены препаратов, особенно в связи с появлением на отечественном рынке значительного количества копий оригинальных препаратов, или дженериков. При этом качество дженерических препаратов в отношении терапевтической эквивалентности оригинальному препарату неодинаково, о чем свидетельствуют данные проведенных немногочисленных исследований [9-11]. Получение объективной информации о каждом новом дженерике для практического врача крайне необходимо.

Нами проведено клиническое исследование по сравнительному изучению нового дженерического препарата амлодипина (Стамло М) с оригинальным препаратом (Норваск) у больных АГ 1-2-й степени. Также проведена оценка возможности достижения целевого уровня АД при отдельном приеме каждого препарата амлодипина и в комбинации с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента лизиноприлом (Листрил, Dr.Reddy's, Индия) и гидрохлортиазидом (Гипотиазид, Chinoin, Венгрия).

Материал и методы

Дизайн исследования: открытое, рандомизированное, параллельное, сравнительное исследование. Протокол исследования был одобрен Локальным эти-

ческим комитетом ГНИЦ ПМ. Каждый пациент подписал письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование проводилось в трех центрах: на базе Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Росмедтехнологий, Санкт-Петербургской Государственной Медицинской академии (кафедра госпитальной терапии), Ярославской Государственной Медицинской академии (кафедра клинической фармакологии курса последипломного образования). Были отобраны пациенты с АГ 1-2-й степени (систолическое АД (САД) от 140 до 180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) от 90 до 110 мм рт.ст.). В исследование не включали больных симптоматической АГ; тяжелой хронической сердечной недостаточностью (NYHA III-IV класс); с пороками сердца, артериальной гипотонией; инфарктом миокарда; тяжелым поражением печени, почек; нестабильной стенокардией; с серьезными сопутствующими заболеваниями, требующими постоянного приема препаратов, оказывающих влияние на АД; нарушениями электролитного баланса; с повышенной чувствительностью к любому из компонентов применяемых препаратов.

Всего в исследование было включено 60 пациентов — по 20 из каждого центра: 28 мужчин (47%) и 32 женщины (53%) в возрасте от 29 до 80 лет (средний возраст 56,8 лет). Анамнестическая длительность АГ колебалась от 1 года до 56 лет и составила в среднем 10 лет.

Протокол исследования

Схема исследования представлена на рис. 1. Всем пациентам, принимавшим участие в исследовании, методом рандомизации назначалась терапия Стамло М или Норваском. Лечению каждым препаратом (Стамло М или Норваск) предшествовал контрольный период продолжительностью 14 дней, в течение которого пациенты не принимали антигипертензивные препараты. При отсутствии предшествующей терапии антигипертензивными препаратами пациентам назначались

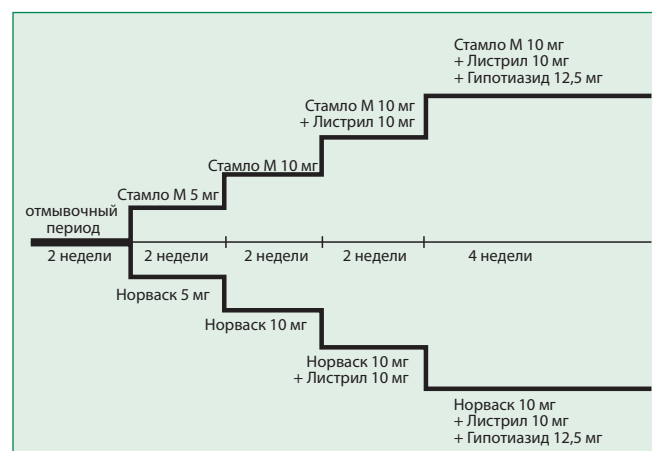


Рисунок 1. Схема исследования

Стамло М или Норваск на следующий день после скринингового визита при наличии результатов лабораторных исследований, предусмотренных протоколом, и данных суточного мониторирования АД.

Длительность лечения каждым препаратом составляла 10 недель. Контроль эффективности и коррекция дозы осуществлялись каждые 2 недели за первые 3 визита рандомизационной терапии, последний этап с возможным добавлением гипотиазида 12,5 мг или без него длился 4 недели. При недостаточной эффективности препарата в течение первых двух недель лечения дозы удваивались. При недостижении целевого уровня АД ($<140/90$ мм рт.ст.) при приеме препаратов амлодипина в течение 4-х недель к терапии добавлялся лизиноприл 10 мг. Препараты назначались 1 раз в день утром. Начальная доза амлодипина составляла 5 мг/сут., удвоенная доза составила 10 мг. Контроль АД (в положении пациента сидя трижды с интервалом в 2 мин) и ЧСС, достижение целевого АД проводили исходно, а также через две, четыре и шесть и десять недель терапии каждым препаратом. На каждом визите регистрировались побочные эффекты проводимой терапии, если таковые отмечались; определялась приверженность лечению.

В начале и в конце исследования пациентам регистрировалась ЭКГ.

Статистический анализ

При обработке результатов исследования использовался пакет статистических программ SAS 6.12. Применялись стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, средних квадратичных отклонений) и известные критерии значимости (парный t-критерий Стьюдента, χ^2 , критерий Фишера и др.). Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$ (M — среднее, σ — среднее квадратичное отклонение). Различия рассценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Индивидуальный анализ

Гипотензивный эффект препаратов оценивали по результатам измерения АД (изменение от базового уровня после 10-недельной терапии). Препарат считали эффективным, если регистрировалось снижение АД ниже уровня 140/90 мм рт.ст.

Результаты

Антигипертензивная эффективность

Всего в исследование было включено 60 пациентов, 28 мужчин и 32 женщины. У всех диагностирована АГ 1-2-й степени. У 14 пациентов высокий риск сердечно-сосудистых осложнений был обусловлен наличием ИБС, у 10 — наличием сахарного диабета (СД) 2-го типа.

Из 60 человек, данные которых были включены в статистический анализ, полностью завершили 10-не-

дельную терапию 56 пациентов: 28 в группе Стамло М и 28 в группе лечения Норваском. Выбыли из исследования 4 пациента: 2 вследствие отказа от дальнейшего участия в исследовании по причине, не связанной с приемом исследуемого препарата, и двое из-за развития побочных эффектов препаратов. Отзыв согласия зарегистрирован у одного пациента, получавшего терапию Стамло М в дозе 10 мг на 4-м визите (1 центр), и одного пациента, находящегося на терапии Норваском (2 центр) на 5 визите. Двое пациентов группы Стамло М выбыли из-за побочных эффектов (1 и 3 центры).

В результате рандомизации были сформированы две группы пациентов, в одной из которых основным получаемым препаратом было Стамло М, а в другой группе — Норваск. Статистически значимых различий по возрасту, антропометрическим данным, гемодинамическим параметрам, данным лабораторных исследований, частоте предшествующего приема антигипертензивных препаратов, соотношению АГ высокого риска между группами выявлено не было (табл. 1).

На рис. 2 представлены основные данные о динамике АД на фоне монотерапии Стамло М или Норваском и комбинированного лечения ИАПФ и гидрохлортиазидом. В обеих группах наблюдался выраженный антигипертензивный эффект, достигающий статистической значимости уже на фоне монотерапии ко 2-й и 4-й неделям терапии как при лечении Стамло М, так и Норваском. Статистически значимых различий между препаратами по влиянию на уровень АД и ЧСС выявлено не было. В обеих группах не было отмечено значимого влияния на ЧСС.

Индивидуальный анализ

По данным индивидуального анализа, доза амло-

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов ($M \pm \sigma$)

Показатель	Стамло М (n=31)	Норваск (n=29)
Возраст, лет	$56,4 \pm 2,1$	$56,9 \pm 2,1$
Индекс массы тела, кг/м ²	$30,1 \pm 0,8$	$28,9 \pm 0,8$
Длительность АГ, лет	$8,7 \pm 2,2$	$10,7 \pm 2,2$
САД, мм рт.ст.	$155,6 \pm 1,7$	$154,9 \pm 1,8$
ДАД, мм рт.ст.	$93,7 \pm 1,1$	$94,4 \pm 1,1$
ЧСС, мин ⁻¹	$72,1 \pm 1,5$	$72,4 \pm 1,5$
ИБС, n	7	7
СД, n	4	6
Другие сопутствующие заболевания, n	21	21
Принимали ранее антигипертензивные препараты, n	20	20
САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений. По всем параметрам различия между группами статистически незначимы		

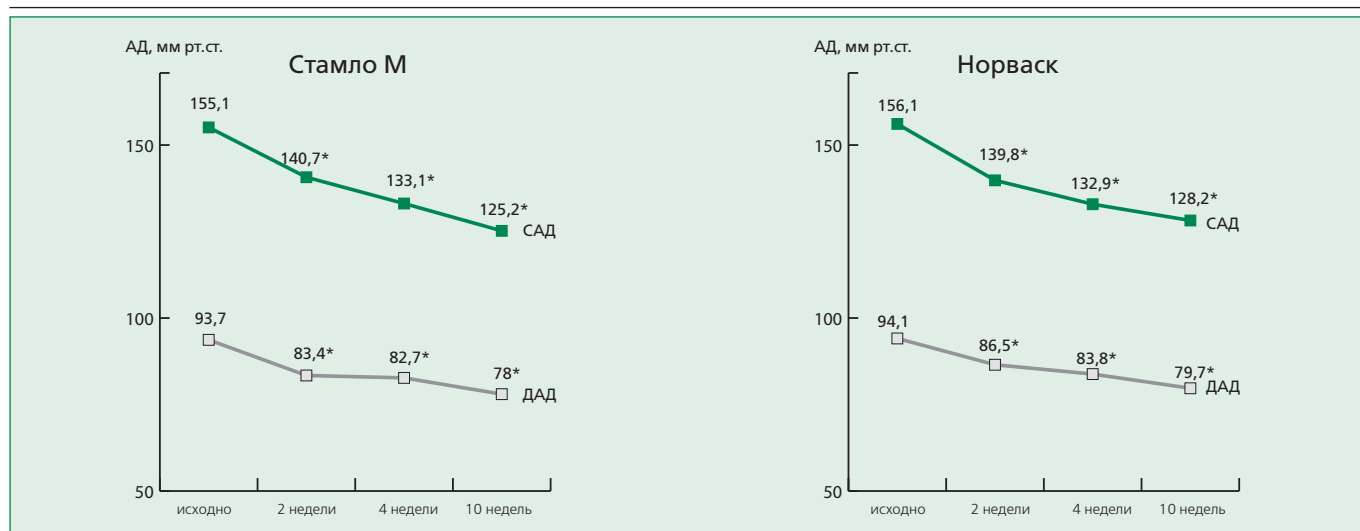


Рисунок 2. Уровни АД на фоне лечения у пациентов исследуемых групп ($M \pm \sigma$)

САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений; *** — $p < 0,001$ — значимость различий по сравнению с исходными значениями, М — среднее значение, σ — среднеквадратичное отклонение

дипина 5 мг/сутки оказалась эффективной в 7 случаях: у 5-ти пациентов в группе лечения Стамло М и у 2-х пациентов в группе лечения Норваском. При лечении Стамло М для достижения целевого АД удвоение дозы потребовалось в 23 случаях, из которых 12 пациентам дополнительно был назначен лизиноприл 10 мг и в трех случаях — дополнительно гидрохлортиазид 12,5 мг.

В группе лечения Норваском удвоение дозы до 10 мг потребовалось 26 пациентам. Добавление лизиноприла 10 мг — 7 пациентам из 26, из которых трем терапия была усилена гидрохлортиазидом 12,5 мг (табл. 2).

Целевой уровень АД удалось достичь у 18 пациентов, находящихся на монотерапии Стамло М, и у 21, получающих монотерапию Норваском. Различие между препаратами не достигает статистической значимости (при сравнении относительных частот в двух группах). На рис. 3 указана частота достижения пациентами целевого уровня АД на каждом визите при лечении исследуемыми препаратами.

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от получаемой дозы и дополнительной терапии

Вид терапии и доза	Стамло М	Норваск
Амлодипин 5 мг	5	2
Амлодипин 10 мг	11	19
Амлодипин 10 мг + Лизиноприл 10 мг	9	4
Амлодипин 10 мг + Лизиноприл 10 мг + Гидрохлортиазид 12,5 мг	3	3
Всего больных:	28	28

Переносимость препаратов и побочные действия

Анализ переносимости антигипертензивной терапии препаратами амлодипина в виде монотерапии и в комбинации с препаратами других классов (ИАПФ, мочегонными) выявил ряд побочных эффектов. Отмечено появление отеочного синдрома, характерное для препаратов группы антагонистов кальциевых каналов, а также тахикардии. В одном случае во время приема Норваска у пациента было отмечено повышение температуры до субфебрильного уровня, сопровождавшееся рвотой, связь с приемом препарата представляется маловероятной. Отмечен также единичный случай появления зуда в области десен на фоне приема 5 мг Стамло М. Всего зарегистрировано 14 случаев побочных эффектов, из которых 2 послужили причиной выбытия пациентов из исследования: в случае развития отека носоглотки и выраженного отека лодыжек на фоне приема Стамло М. В остальных случаях побочные эффекты не требовали коррекции основного лечения или назначения дополнительной терапии.

Таблица 3. Частота побочных эффектов

Побочный эффект	Стамло М (n=30)	Норваск (n=28)	+Листрил (n=19)
Тахикардия	1	1	0
Отек лодыжек	5*	2	0
Отек носоглотки	1*	0	0
Зуд в области десен	1	0	0
Субфебрилитет	0	1	0
Рвота	0	1	0
Слабость	0	0	1
Всего случаев, n (%)	8 (27)	5 (18)	1 (5)
* выбытие из исследования			

Таблица 4. Сопряженность побочных эффектов при приеме Стамло М и Норваска

Препарат	Побочные эффекты (число пациентов)	Побочные эффекты (число пациентов)
	Нет	Есть
Стамло (n=31)	24	7
Норваск (n=29)	24	5

Зарегистрированные во время исследования побочные реакции представлены в табл. 3.

Развитие отека носоглотки носило явный дозозависимый характер и проявилось при применении препаратов амлодипина в дозе 10 мг в 6 случаях из 8.

При анализе согласованности побочных реакций на исследуемые антигипертензивные препараты критерий Фишера не превышал критическое значение, соответствующее уровню значимости $p < 0,05$, что свидетельствует о статистически незначимом отличии между исследуемыми препаратами. Согласованность побочных эффектов представлена в табл. 4.

В остальных случаях побочные эффекты не требовали коррекции основного лечения или назначения дополнительной терапии ($p = 0,334$).

Обсуждение

В результате более низкой стоимости дженерики доступны большему числу пациентов, поэтому объемы продаж дженерических препаратов растут во всем мире. В России для регистрации дженериков обязательна оценка соответствия количественного и качественного состава, физико-химических свойств и фармакокинетической эквивалентности дженерических и оригинальных препаратов. Допускаемые российским законодательством отклонения по этим параметрам приводят к регистрации лекарственных препаратов, имеющих одинаковое международное непатентованное название с оригиналом, однако существенно отличающихся по показателям терапевтической эффективности. Поэтому исследования, посвященные сравнительному изучению клинической эффективности и безопасности новых дженериков и оригинальных препаратов, крайне актуальны.

Дигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) относятся к препаратам первого ряда при лечении АГ. Амлодипин — один из первых АК пролонгированного действия. Оригинальный препарат амлодипина бесилата Норваск (Pfizer, США) известен в России более 10 лет. Популярность этого препарата за рубежом способствовала тому, что в настоящее время амлодипин производится многочисленными фармацевтическими компаниями в виде препаратов-дженериков. Однако, как показал опыт, эффективность и безопасность некоторых дженериков нередко уступает оригинально-

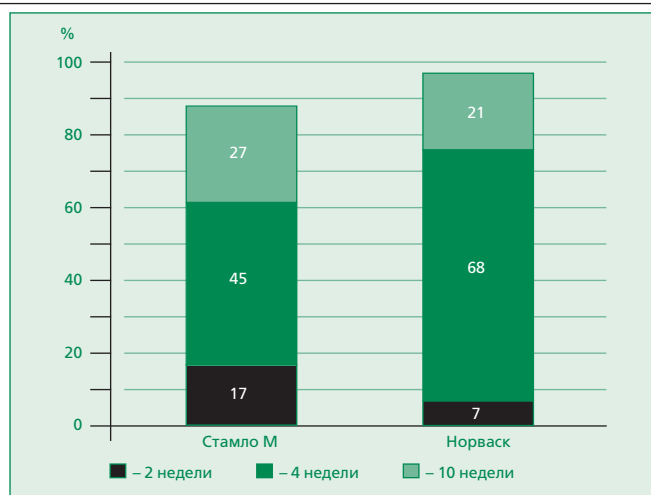


Рисунок 3. Доля пациентов, достигших целевого АД на визитах (%)

му препарату.

Достижение целевого уровня АД у пациентов с АГ 1-2-й степени при лечении препаратами амлодипина наиболее часто достигается при назначении этих препаратов в дозе 10 мг в сутки. В большинстве случаев монотерапия у таких пациентов оказывается неэффективной и не позволяет достичь целевого уровня АД. Для достижения целевого уровня АД у пациентов, как правило, требуется назначение комбинации нескольких антигипертензивных препаратов различного патогенетического действия.

Наиболее оправданной, по данным последних международных исследований, является комбинация препаратов группы антагонистов кальциевых блокаторов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Данное положение нашло свое отражение в клинических рекомендациях [5].

В нашем исследовании новый дженерический препарат амлодипина Стамло М в суточной дозе 10 мг (монотерапия) позволил достичь целевого уровня АД более чем у половины пациентов с АГ 1-2-й степени, а при добавлении лизиноприла в дозе 10 мг и гидрохлортиазида в незначительном количестве достижение целевых уровней АД достигло 89% (рис. 3).

Оригинальный препарат амлодипина Норваск был эффективен в большем числе случаев в виде монотерапии в дозе 10 мг, однако доза 5 мг позволила достичь целевого АД у большего количества пациентов, получающих терапию Стамло М. По сравнению с оригинальным препаратом (Норваск) при лечении дженериком амлодипина (Стамло М) добавление к терапии ИАПФ (лизиноприл) потребовалось в несколько большем числе случаев. Целевого уровня в группе Норваска удалось достичь в 96% случаев, однако статистически значимого различия по частоте достижения целевого АД между исследуемыми препаратами не было.

При применении Стамло М 10 мг несколько чаще на-

блюдалось появление отеков голеней и стоп, чем на фоне лечения Норваском. Выявленные побочные реакции в большинстве случаев не носили серьезного характера, были ожидаемы, и различия между препаратами были статистически незначимы. Однако в 2-х случаях потребовалась отмена препарата при развитии отека ноглотки и отека голеней выраженной степени.

Заключение

Результаты проведенного сравнительного исследования по изучению нового дженерического препарата амлодипина (Стамло М) с оригинальным препаратом (Норваск) у больных АГ 1-2-й степени в целом продемонстрировали терапевтическую эквивалентность изучаемых препаратов у пациентов с АГ. Новый

дженерик амлодипина малеат (Стамло М) является эффективным и безопасным антигипертензивным средством, не уступающим по клинической эффективности оригинальному препарату амлодипина бесилату (Норваск). Наличие побочных эффектов, зарегистрированных при его применении, типично для группы препаратов амлодипина.

Большая частота достижения целевых цифр АД на фоне использования комбинированной терапии (амлодипин + лизиноприл + гидрохлортиазид) еще раз свидетельствует о высокой эффективности и безопасности этой комбинации, в том числе и ее применение в виде использованных в нашем исследовании дженериков.

Литература

1. Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Исследование ПРОЛОГ: основные итоги и руководство к действию. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006;5(6):23-6.
2. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002;359(9311):995-1003.
3. The ALLHAT Officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288(23):2981-97.
4. Зимин Ю.В. Современное представление о комбинированном применении антигипертензивных препаратов в лечении артериальной гипертонии. Кардиология 1996;(9): 83-9.
5. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008;359(23):2417-28.
6. Недогода С.В. Комбинированная антигипертензивная терапия: все ли комбинации одинаково полезны? Кардиология 2007;(2):57-63.
7. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Дмитриев В.В. Ко-ренитек в лечении умеренной и тяжелой формы течения гипертонической болезни. Тер арх 2003;75(7):21-6.
8. Шальнова С.А., Деев А.Д., от имени исследователей. Влияние фиксированных комбинаций эналаприла и гидрохлортиазидов на течение артериальной гипертонии. II часть исследования ГАРАНТ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6(8):28-33.
9. Лукина Ю.В., Деев А.Д., Дмитриева Н.А. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия – эгилока ретард и оригинального препарата метопролола сукцината – беталок 30К у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2005;1(3):35-40.
10. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертонией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования. Российский кардиологический журнал 2004;(4):53-7.
11. Недогода С.В., Марченко И.В., Чалыби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла-ренитека (энала, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. Артериальная гипертония 2000;(1):52-4.

РИСК ПОВТОРНЫХ ТРОМБОТИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЛАБОРАТОРНО ОПРЕДЕЛЯЕМОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЕ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Н.Ф. Пучиньян*, Н.В. Фурман, А.Р. Киселев, Я.П. Довгалецкий

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

Риск повторных тромботических событий у пациентов с лабораторно определяемой резистентностью к ацетилсалициловой кислоте, перенесших острый коронарный синдром

Н.Ф. Пучиньян*, Н.В. Фурман, А.Р. Киселев, Я.П. Довгалецкий

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

Цель. Оценить риск повторных тромботических осложнений у больных острым коронарным синдромом (ОКС) с недостаточно сниженной (по данным оптической агрегометрии) агрегацией тромбоцитов на фоне приема ацетилсалициловой кислоты (АСК).

Материал и методы. В исследование было включено 200 пациентов с ОКС (возраст $56,6 \pm 9,2$ лет). С помощью лазерного агрегометра оценивали функциональную активность тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии. Резистентность к АСК констатировали в случае сохранения на фоне ее приема суммарного индекса агрегации тромбоцитов (при стимуляции 5 мкмоль/л АДП) на уровне 50% и более. Период наблюдения составил 18 ± 6 мес. Анализировали случаи атеротромботических осложнений (эпизоды нестабильной стенокардии, инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть).

Результаты. Распространенность недостаточного ответа на антиагрегантную терапию среди всех пациентов с ОКС составила около 12%. Всего было зарегистрировано 22 эпизода повторных тромботических осложнений. Среди пациентов, чувствительных к терапии АСК, повторные тромботические события наблюдались у 5,6% пациентов, в группе с недостаточным ответом на терапию АСК (резистентных) тромботические осложнения наблюдались у 50% пациентов. Повторные тромботические события наблюдались у пациентов с резистентностью к АСК уже в первые 14 дней, тогда как у чувствительных к АСК пациентов первый случай повторных тромботических событий наблюдался лишь через несколько месяцев от момента развития ОКС. Относительный риск сердечно-сосудистого события у пациентов с резистентностью к АСК составил 8,92 (ДИ 95% 4,39; 17,84 $p=0,05$).

Заключение. Сохранение повышенного уровня индуцированной агрегации тромбоцитов (по данным лазерной агрегометрии) позволяет выявить среди больных ОКС лиц, имеющих повышенный риск повторных тромботических событий.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, антиагреганты, эффективность терапии, сердечно-сосудистые осложнения.

РФК 2009;(6):41-46

Risk of repeated thrombotic events in patients survived acute coronary syndrome and having laboratory proven resistance to acetylsalicylic acid

N.F. Puchinyan*, N.V. Furman, A.R. Kiselev, Ya.P. Dovgalevsky

Saratov Research Institute for Cardiology. Chernyshevskogo ul. 141, Saratov, 410028 Russia

Aim. To evaluate risk of repeated atherothrombotic events in patients survived acute coronary syndrome (ACS) and having poorly reduced platelet aggregation (proven by optical aggregometry) in response to acetylsalicylic acid (ASA) therapy.

Material and methods. 200 patients with ACS (aged $56,6 \pm 9,2$ y.o.) were included in the study. Platelet functional activity during ASA therapy was evaluated with laser aggregometer. ASA resistance was defined if the summarizing index of platelet aggregation (induced with ADP, 5 μmol/l) was 50% or higher during ASA therapy. Observation period was 18 ± 6 months. Atherothrombotic events (unstable angina, myocardial infarction, stroke, cardiovascular death) were considered.

Results. Lack ASA response rate was about 12%. Totally 22 repeated atherothrombotic events were registered: 5,6% among ASA sensitive patients and 50% - among ASA resistant patients. Repeated atherothrombotic events were registered in ASA resistance patients during first 14 days. ASA sensitive patients showed repeated atherothrombotic events in some months after ACS. The relative risk of cardiovascular event in ASA resistance patients was 8,92 (CI 95% 4,39; 17,84 $p=0,05$).

Conclusion. The high level of the induced platelet aggregation (proven by laser aggregometry) points to high risk of repeated atherothrombotic events in patients with ACS.

Key words: acute coronary syndrome, antiaggregants, therapy efficacy, cardiovascular complications.

Rational Pharmacother Cardiol 2009;(6):41-46

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

Препараты, предотвращающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты), широко используются для профилактики и лечения тромбозов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. При остром коронарном синдроме (ОКС) применение антиагрегантов способно улучшить исход заболевания [1-3]. Наиболее исследованными и широко применяемыми антиагрегантами в настоящее время являются ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрел [4].

АСК, клопидогрел или их сочетание («двойная антитромбоцитарная терапия») широко используются для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, для лечения ОКС, а также при проведении чрескожных коронарных вмешательств. Однако у некоторой части пациентов все же возникают тромбозы коронарных или других артерий, что получило название резистентности к АСК/клопидогрелу [5-10].

Предлагается выделять два вида резистентности к АСК: 1) клиническую, характеризующуюся повторными тромботическими осложнениями, и 2) лабораторную, для которой характерно отсутствие адекватного ингибирования тромбоцитов, выявляемого с помощью различных лабораторных тестов. [5,6,10,11]

Для выявления резистентности к антиагрегантам используются различные методы, включающие определение их метаболитов в крови и моче; лабораторные методы, моделирующие развитие тромботических процессов *ex vivo*, и оптическая агрегометрия. Последнюю многие авторы считают «золотым стандартом» определения функциональной активности тромбоцитов [7,8,12-16].

Выявляемая на основании лабораторных методов резистентность к антиагрегантам, по данным разных исследований, ассоциируется с более высоким риском

тромботических осложнений; степень относительного риска повторных тромботических осложнений варьирует от 1,8 до 12 [13,17-23].

Высокие требования к подготовке врачей-лаборантов и особенности методических подходов затрудняют трактовку результатов, получаемых в разных учреждениях [24,25]. Поэтому исследование возможности лабораторного контроля ответа на антиагрегантную терапию [6,10,14] (в частности, с помощью оптической агрегометрии) и прогностического значения резистентности к АСК у больных ОКС [5,6,10] остается актуальным.

До сих пор не существует клинических рекомендаций по выявлению пациентов с резистентностью к антитромбоцитарным препаратам и путям ее преодоления в «реальной клинической практике» [4-6]. Еще несколько лет назад считалось, что практикующие врачи не должны обращать внимания на результаты тестов функциональной активности тромбоцитов [4,6]. Теперь же высказывается мнение о необходимости разработки стандартной методики оценки эффективности и дальнейшей коррекции антиагрегантной терапии [26].

Цель исследования — оценить риск повторных тромботических осложнений у больных ОКС с резистентностью к АСК, определяемой с помощью оптической агрегометрии.

Материал и методы

В исследование включен 271 пациент (185 мужчин и 86 женщин) в возрасте от 32 до 80 лет (средний возраст $56,6 \pm 9,2$ лет), последовательно госпитализированный в отделение неотложной кардиологии с направительным диагнозом «Острый коронарный синдром».

Критерии включения:

- ОКС не позднее 48 часов от момента начала ангинозного приступа;
- возраст от 30 до 80 лет;
- антитромбоцитарная терапия.

Критерии исключения:

- прием нестероидных противовоспалительных средств в течение последних 30 дней;
- антикоагулянтная терапия нефракционированным или низкомолекулярными гепаринами в последние 24 часа, терапия блокаторами Ха фактора;
- большие и малые хирургические вмешательства в течение предшествовавшей недели;
- злокачественные парапротеинемии, миелопролиферативные нарушения;
- семейные или индивидуальные случаи нарушения свертываемости крови, содержание тромбоцитов $\leq 150 \times 10^9/\text{л}$ или $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$, случаи гепарининдуцированной тромбоцитопении;
- концентрация гемоглобина менее 95 мг/л;

- сахарный диабет в стадии декомпенсации.

В исследование включались только те пациенты, которым проводилась антитромбоцитарная терапия исключительно АСК («монотерапия» АСК).

У 104 пациентов (38,4%), поступивших по поводу ОКС, в анамнезе отмечался инфаркт миокарда (ИМ). Кроме того, 130 (48%) пациентов ранее регулярно принимали антитромбоцитарные препараты.

У ряда пациентов выявлены факторы риска сердечно-сосудистых осложнений: курение — у 92 (34%), артериальная гипертензия (АГ) — у 216 (79%) и сахарный диабет — у 27 (9,9%).

При анализе электрокардиограмм, у 67 пациентов установлен диагноз ОКС с подъемом сегмента ST, у 204 — ОКС без подъема сегмента ST. После определения уровня маркеров некроза миокарда (креатинфосфокиназа МВ, тропонин Т), у 97 пациентов установлен диагноз нестабильная стенокардия (НС), 107 пациентов — не-Q-ИМ, 67 пациентов — Q-ИМ.

Всем пациентам проводилось стандартное клиническое обследование: электрокардиография, биохимическое исследование крови (включавшее анализ уровня тропонина Т, креатинфосфокиназы МВ, глюкозы, креатинина), общий анализ крови, доплерэхокардиография.

Индивидуально для каждого пациента рассчитывался прогностический индекс GRACE, учитывающий следующие показатели: возраст больных, тяжесть сердечной недостаточности при поступлении (класс Killip), частоту сердечных сокращений и систолическое артериальное давление при поступлении, уровень креатинина, повышение уровня биомаркеров некроза миокарда, смещение сегмента ST на электрокардиограмме, а также остановку кровообращения в момент поступления. Индекс оценивался в долях вероятности наступления неблагоприятного события (смерти) за время пребывания в стационаре или совокупности смертельного исхода и ИМ в течение 6 мес.

Всем пациентам назначалась АСК в нагрузочной дозе 375 мг с последующим назначением поддерживающей дозы 75-100 мг/сутки, антикоагулянтная терапия низкомолекулярными и нефракционированным гепаринами в дозировках, соответствующих международным рекомендациям. В случаях ОКС с подъемом сегмента ST проводилась тромболитическая терапия альтеплазой или рекомбинантной проурокиназой.

Пациенты принимали бета-адреноблокаторы (95%), ингибиторы АПФ (92%) и статины (65%). По показаниям назначались диуретики и нитраты.

У всех пациентов брали пробы крови из локтевой вены для изучения функциональной активности тромбоцитов. Последний прием АСК был в интервале 1-24 ч перед взятием крови. Кровь при комнатной температуре обрабатывали в течение 1 ч после забора.

Определение степени агрегационной активности тромбоцитов производили на лазерном агрегометре «Био-ла» (Россия), наиболее распространенном в нашей стране [26]. Агрегацию тромбоцитов определяли оптическим способом (по изменению пропускающей способности при добавлении агонистов агрегации). В качестве агониста использовали динатриевую соль АДФ (ММ= 471,2) в концентрации 5,0 мкмоль/л.

При использовании различных аппаратов и реактивов для изучения агрегации тромбоцитов необходимо стандартизировать условия методики и дозы агрегирующих агентов [27]. Британской рабочей группой по гемостазу и тромбозу предложены конечные концентрации разных агрегирующих агентов, в пределах которых целесообразно проводить исследование [28]. Подбор необходимых доз индукторов агрегации должен производиться с учетом задач исследования и препаратов, выпускаемых разными производителями. При исследовании образцов крови здоровых лиц, не получающих антитромбоцитарную терапию, уровень индуцированной АДФ агрегации составляет 50-70% [29].

Перед началом исследования нами была проведена калибровка лазерного агрегометра. На группе здоровых добровольцев (180 человек), не получавших антитромбоцитарную терапию, определяли интервалы нормальных показателей индуцированной агрегации при использовании конкретных концентраций агонистов. Для АДФ в концентрации 5 мкмоль/л интервал показателей индуцированной агрегации составил 50-65%.

При приеме антиагрегантов, в частности АСК, следует ожидать снижения показателей индуцированной агрегации в силу инактивации тромбоцитов. Для оценки эффекта антиагрегантов предлагается анализировать изменение уровня индуцированной агрегации по сравнению с исходным (до начала терапии) [30]. Однако у части пациентов из-за ранее принимаемой антиагрегантной терапии невозможно определять исходный уровень функциональной активности тромбоцитов. Мы предположили, что при положительном эффекте антиагрегантной терапии уровень индуцированной агрегации должен быть ниже нормальных показателей индуцированной агрегации (в группе здоровых добровольцев). В случаях же сохранения суммарного индекса агрегации тромбоцитов (при стимуляции 5 мкмоль/л АДФ) на уровне 50% и более констатировали резистентность к АСК.

Период наблюдения составил в среднем 18 ± 6 мес.

Через 1, 6, 12, 18 и 24 мес с момента заболевания устанавливались телефонные контакты с пациентами или их родственниками. При несоблюдении рекомендованной при выписке терапии или прерывания приема антиагрегантов более чем на 3 дня пациенты исключались из дальнейшего анализа. По этим причинам из окончательного анализа был исключен 71 пациент.

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов (n=200)

Параметр	n (%)
Мужчины	140 (70)
Женщины	60 (30)
ОКС с подъемом ST	60 (30)
ОКС без подъема ST	140 (70)
Нестабильная стенокардия	60 (30)
Инфаркт миокарда	140 (70)
Инфаркт миокарда в анамнезе	82 (41)
Постоянный прием антитромбоцитарных препаратов	104 (52)
Курение	78 (39)
Артериальная гипертония	160 (80)
Гиперлипидемия	154 (77)
Сахарный диабет	25 (12,5)

В табл. 1 представлена клинико-anamnestическая характеристика пациентов, включенных в окончательный анализ. Анализировались случаи возникновения атеротромботических осложнений: эпизоды НС, ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Рассчитывали средние значения непрерывных величин и их стандартное отклонение ($M \pm SD$). Сравнение между двумя зависимыми выборками проводили с помощью теста Вилкоксона, для сравнения двух независимых выборок использовали тест Манна-Уитни. Сравнение дискретных величин осуществляли с использованием точного критерия Фишера. Для оценки степени взаимосвязи показателей использовали корреляционный анализ. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. С целью нахождения возможных закономерностей использовали кластерный анализ.

Результаты

Нами не обнаружено статистически значимых различий между показателями функциональной активности тромбоцитов у пациентов с НС, не-Q-ИМ и Q-ИМ (табл. 2). Примерно с одинаковой частотой (табл. 3) наблюдались и случаи высокой остаточной агрегации тромбоцитов на фоне приема АСК (резистентности к АСК), что послужило основанием для дальнейшего анализа вероятности развития тромботических событий в объединенной группе всех больных ОКС.

В среднем, распространенность резистентности к АСК среди всех пациентов с ОКС в нашей выборке составила около 12%. Средняя величина АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов составила среди условно чувствительных к АСК пациентов 32,4% ($SD=14,7\%$), тогда как среди резистентных 75,9% ($SD=6,5\%$). По клинической картине заболевания, наличию факторов риска, лабораторным показателям, проводимой те-

Таблица 2. Показатели функциональной активности тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией, не-Q-инфарктом миокарда, Q-инфарктом миокарда

Параметр	Нестабильная стенокардия	Не-Q-инфаркт миокарда	Q-инфаркт миокарда
Число пациентов, n	60	80	60
Индукцированная агрегация тромбоцитов, %	36,05±18,65	34,33±18,87	32,95±22,15
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	0,7±0,65	0,65±0,69	0,74±0,55

Таблица 3. Частота случаев недостаточного снижения функциональной активности тромбоцитов на фоне приема АСК (по результатам оптической агрегометрии с АДФ) у больных с различными клиническими вариантами ОКС

Параметр	Нестабильная стенокардия	Не-Q-инфаркт миокарда	Q-инфаркт миокарда
Число пациентов, n	60	80	60
Эффективная антиагрегантная терапия, n (%)	52 (87)	72 (90)	52 (87)
Резистентность к АСК, n (%)	8 (13)	8 (10)	8 (13)

Таблица 4. Клиническая характеристика обследуемых пациентов по группам

Параметр	АСК резистентность (n=24)	Чувствительные к АСК (n=174)	p
Мужчины/женщины	16/8	122/52	
Возраст, лет	54±8,9	56±7,2	0,305
Курение, n (%)	9 (37,5)	68 (39)	0,93
Сахарный диабет, n (%)	3 (12,5)	22 (12,6)	0,56
ИМ в анамнезе, n (%)	10 (41)	71 (40)	0,971
Гиперлипидемия, n (%)	18 (75)	134 (77)	0,464
Риск ИМ/смерти в ближайшие 6 мес по GRACE, %	34,87±11,48	34,70±10,78	0,48
Лабораторные показатели			
Эритроциты, млн/мл	4,36±0,51	4,42±0,48	0,955
Лейкоциты, тыс/мл	8,5±2,36	7,9±2,16	0,889
Тромбоциты, тыс/мл	242±86,6	256±75,67	0,140
Глюкоза крови, ммоль/л	4,77±0,97	4,64±0,94	0,508
Общий холестерин, мг/дл	181,59±35,18	184,38±36,38	0,696
Триглицериды, мг/дл	94,78±32,77	96,79±31,13	0,505
Креатинин, мг/дл	0,84±0,1	0,87±0,19	0,998
ПТИ, %	106,6±8,54	97,64±9,52	0,562
АЧТВ, %	28,12±3,76	28,86±8,27	0,790
Фибриноген, г/л	3,72±0,76	3,82±0,69	0,094
Антитромбин III, %	106±8,03	101,5±5,5	0,149
Проводимая терапия			
Статины, n (%)	16 (66)	104 (60)	0,81
β-блокаторы, n (%)	23 (95)	165 (94)	0,94
Ингибиторы АПФ, n (%)	22 (91)	160 (92)	0,62

рапии (бета-блокаторы, иАПФ, статины) группы чувствительных и резистентных к АСК пациентов были сопоставимы (табл. 4).

Среди 200 пациентов, принявших участие в исследовании, было зарегистрировано 22 эпизода повторных тромботических осложнений, включая 8 случаев ИМ (летальных исходов – 2) и 14 эпизодов НС.

В ходе кластерного анализа было выявлено, что наступление повторного тромботического события тесно связано с выявленной резистентностью к АСК. Так, в

группе пациентов, чувствительных к терапии АСК, повторные тромботические события наблюдались у 10 (5,6%) пациентов, из них ИМ – у 4 и НС – у 6 человек. Среди АСК-резистентных пациентов 12 (50%) имели повторные тромботические события (ИМ – у 4 пациентов, НС – у 8) (рис. 1,2). Следует отметить, что повторные тромботические события наблюдались среди пациентов с резистентностью к АСК уже в первые 14 дней наблюдения, тогда как у чувствительных к АСК пациентов такой случай наблюдался лишь через не-

сколько месяцев от момента развития ОКС.

Относительный риск сердечно-сосудистого события у пациентов с повышенной функциональной активностью тромбоцитов (недостаточным ответом на терапию АСК, резистентных к терапии АСК) составил 8,92 (ДИ 95% 4,39; 17,84 $p=0,05$).

Обсуждение

Мониторирование ответа на антиагрегантную терапию остается до настоящего времени неразрешенной проблемой [5,6,8,10,14], несмотря на значительное (около 100 ежегодно) количество публикаций, посвященных данной проблеме [31-33]. Количество отечественных исследований в этой области относительно невелико; при этом они охватывают сравнительно небольшое число пациентов при довольно коротком периоде наблюдения [30,34-36].

Среди возможных причин резистентности к АСК называются недостаточная приверженность лечению, индивидуально недостаточная доза препарата, нарушение всасывания аспирина, прием НПВП, гипергликемия, недостаточное подавление ЦОГ-1 и преобладание ЦОГ-2, межклеточные взаимодействия, приводящие к активации тромбоцитов, полиморфизм тромбоцитарных рецепторов [7,8,16].

По мнению Рабочей группы по резистентности к антитромбоцитарным препаратам, сформированной секцией по Сердечно-сосудистым вмешательствам Польского кардиологического общества, использование термина «клиническая резистентность» в отношении клинических событий следует прекратить ввиду неопределенности связей между атеротромботическими осложнениями и возможным недостаточным ответом на антитромбоцитарные препараты [10]. Однако наличие «лабораторной» резистентности авторы не отвергают и соглашаются с необходимостью дальнейших исследований в данной области, что согласуется с позицией Международного общества по тромбозам и гемостазу [5,6].

Распространенность резистентности к АСК в популяции неизвестна; по данным разных исследователей, она колеблется в пределах 5-60% больных, что связывают с особенностями организации исследований [13,17-20].

По нашим данным, распространенность резистентности к АСК, определяемой по недостаточному ответу на терапию АСК с помощью лазерной агрегометрии, среди пациентов с ОКС сопоставима с ее частотой среди больных стабильной стенокардией [37]. Кроме того, резистентность к АСК ассоциируется с повышенным риском повторных тромботических событий, таких как ИМ и НС, а также смертностью от сердечно-сосудистых причин. Эти данные совпадают с результатами продолжительных наблюдений (более 12 мес) за па-

циентами, перенесшими ОКС [7,17,38] или чрескожные коронарные вмешательства [39].

Считается, что причиной резистентности к АСК является низкая приверженность терапии, и об этом явлении можно говорить только после подтверждения приверженности пациента лечению стандартными дозировками препаратов [5,7,10]. Поэтому нами в окончательный анализ были включены только пациенты, строго соблюдавшие режим приема рекомендованных препаратов.

В ранее проведенных исследованиях использовались различные индукторы агрегации (АДФ, адреналин, коллаген, арахидоновая кислота и т.д.) в различных концентрациях [9]. Аргументированно указывается [40], что показатели АДФ-индуцированной агрегации могут быть более специфичными для контроля антиагрегантного эффекта препаратов группы тиенопиридинов (клопидогрел), которые проявляют антиагрегантный эффект за счет блокады тромбоцитарных рецепторов к АДФ. Однако эти указания [40] основываются на применении высоких доз агрегирующих агентов (порядка 10 μ моль). При использовании таких доз агонистов индуцированная агрегация достигает максимальных показателей, что, к сожалению, не позволяет судить о чувствительности тромбоцитов к индукторам агрегации *in vivo*.

При использовании низких концентраций агонистов определяется то их минимальное пороговое значение, на которое реагируют исследуемые тромбоциты. Чем этот порог ниже, тем меньше антиагрегационный потенциал системы гемостаза [27]. В то же время, использование низких концентраций предъявляет достаточно высокие требования к чувствительности используемых анализаторов агрегации и квалификации их операторов.

Использование нами в качестве агониста динатриевой соли АДФ в конечной концентрации 5,0 μ моль/л было основано на рекомендациях Британской рабочей группы по гемостазу и тромбозам [28].

Проведенный кластерный анализ продемонстрировал закономерность между отсутствием эффекта на антиагрегантную терапию и развитием объединенной конечной точки.

Как отмечалось выше, до настоящего времени не существует клинических рекомендаций по выявлению пациентов с резистентностью к антитромбоцитарным препаратам и путям ее преодоления в «реальной клинической практике» [4-6]. Признается, что в центрах, имеющих опыт оценки реактивности тромбоцитов, индивидуальное дозирование антитромбоцитарных средств может быть применено в отдельных случаях. Примером этого могут быть пациенты с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска и повторными тромботическими событиями (тромбоз

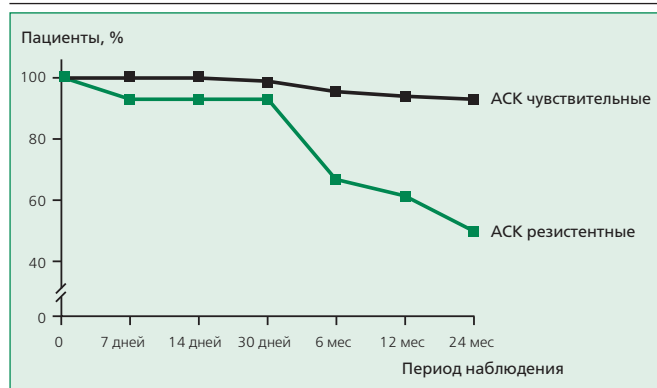


Рисунок 1. Частота сердечно-сосудистых осложнений у пациентов в исследуемых группах

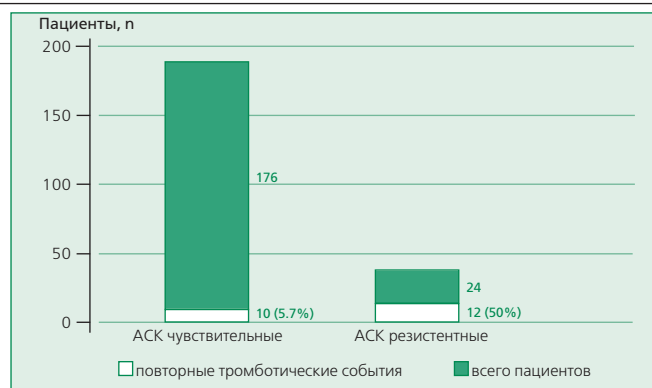


Рисунок 2. Случаи повторных тромботических событий в группах пациентов, чувствительных и резистентных к АСК

стендов), несмотря на доказанную приверженность к стандартным дозам антитромбоцитарных лекарств. Эти действия должны осуществляться как исследовательская активность. В настоящее время они не основаны на доказательствах их эффективности [10]. Отечественными авторами также делаются попытки разработки схемы по контролю эффективности действия антиагрегантов и индивидуальной коррекции антитромбоцитарной терапии [26].

Предполагается, что у части пациентов, резистентных к АСК, можно снизить риск тромботических ослож-

нений за счет двойной антиагрегантной терапии [10,26], что требует дальнейшего изучения.

Заключение

У больных ОКС, получающих терапию АСК, сохранение уровня индуцированной агрегации тромбоцитов на уровне $\geq 50\%$ по данным лазерной агрегометрии при использовании в качестве агониста АДФ в концентрации 5мкмоль/л ассоциируется с высоким относительным риском тромботических осложнений.

Литература

- Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Antiplatelet Trialists' Collaboration*. *BMJ* 1994;308(6921):81-106.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71-86.
- Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group*. *Lancet* 1988;2(8607):349-60.
- 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.
- Michelson A.D., Cattaneo M., Eikelboom J.W. et al. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost* 2005;3(6):1309-11.
- Kumar A., Kao J. Platelet resistance to antiplatelet drugs. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2009;4(2):98-108.
- Mason P.J., Jacobs A.K., Freedman J.E. Aspirin Resistance and Atherothrombotic Disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(6):986-93.
- Wang T.H., Bhatt D.L., Topol E.J. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006;27(6):647-54.
- Serebruany V.L., Steinhilb S.R., Berger P.B. et al. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(2):246-51.
- Kuliczowski W., Witkowski A., Polonski L. et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2009;30(4):426-35.
- Bhatt D.L., Topol E.J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2(1):15-28.
- Lordkipanidze M., Pharand C., Nguyen T.A. et al. Comparison of four tests to assess inhibition of platelet function by clopidogrel in stable coronary artery disease patients. *Eur Heart J* 2008;29(23):2877-85.
- Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I. et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002;105(14):1650-5.
- Ang L., Mahmud E. Monitoring oral antiplatelet therapy: is it justified? *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008;2(6):485-96.
- Michelson A.D. Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation* 2004;110(19):e489-93.
- Ушколова Е.А. Аспиринрезистентность: механизмы развития, методы определения и клиническое значение. *Фарматека* 2006;(13):35-41.
- Gum P.A., Kotke-Marchant K., Poggio E.D. et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88(3):230-5.
- Gum P.A., Kotke-Marchant K., Welsh P.A. et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(6):961-5.
- Grundmann K., Jaschonek K., Klebe B. et al. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *J Neurol* 2003;250(1):63-6.

- Chen W.H., Lee P.Y., Ng W. et al. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(6):1122-6.
- Nguyen T.A., Diodati J.G., Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(8):1157-64.
- Wiviott S.D., Antman E.M. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. *Circulation* 2004;109(25):3064-7.
- Barsky A.A., Arora R.R. Clopidogrel resistance: myth or reality? *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2006;11(1):47-53.
- Michelson A.D., Frelinger A.L. 3rd, Furman M.I. Current options in platelet function testing. *Am J Cardiol* 2006;98(10A):4N-10N.
- Gurbel P.A., Becker R.C., Mann K.G. et al. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(19):1822-34.
- Бурячковская Л.И., Учитель И.А., Сумароков А.В. и др. Проблемы оценки эффективности дезагрегантной терапии в клинической практике. *Тер арх.* 2009;81(5):41-7.
- Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед-АО; 1999.
- Guidelines on platelet function testing. The British Society for Haematology BCSH Haemostasis and Thrombosis Task Force. *J Clin Pathol* 1988;41(12):1322-30.
- Берковский А.Л., Васильев С.А., Жердеева Л.В. и др. Пособие по изучению адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов. М.: НПО РЕНАМ; 2002.
- Айнетдинова Д.Х., Удовиченко А.Е., Сулимов В.А. Резистентность к антиромбоцитарным препаратам у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Кардиология* 2008;48(6):35-9.
- Berger P.B. Resistance to antiplatelet drugs: is it real or relevant? *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;62(1):43-5.
- Bhatt D.L. Resisting the temptation to oversimplify antiplatelet resistance. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1(6):660-2.
- Patrono C., Rocca B. Aspirin: promise and resistance in the new millennium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(3):s25-32.
- Гринштейн Ю.И., Савченко А.А., Гринштейн И.Ю. и др. Особенности гемостаза, метаболической активности тромбоцитов и частота резистентности к аспирину у больных с хронической сердечной недостаточностью после аортокоронарного шунтирования. *Кардиология* 2008;48(6):51-6.
- Сироткина О.В., Богданова Е.В., Боганькова Н.А. и др. Эффективность антиагрегантной терапии клопидогрелом у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009;8(1):51-5.
- Рахимов Р.А., Аляви Б.А., Кенжаев М.Л., Давлатова Л.Ш. Влияние терапии клопидогрелом на показатели клеточного звена системы гемостаза при остром коронарном синдроме. *Российский кардиологический журнал* 2008;(6):33-7.
- Пучиньян Н.Ф., Довгалецкий П.Я., Фурман Н.В. Резистентность к ацетилсалициловой кислоте и частота развития тромботических событий у больных стабильной стенокардией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2007;3(4):11-4.
- Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet* 1990;336(8719):827-30.
- Marcucci R., Gori A.M., Panizza R. et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation* 2009;119(2):237-42.
- Волков В.И., Рябуха В.В., Запорова О.Е. Диагностика резистентности к аспирину у больных с ишемической болезнью сердца. *Украинский кардиологический журнал* 2006;(3):36-40.

КОНСЕНСУС МЕЖДУНАРОДНОЙ ФЕДЕРАЦИИ ДИАБЕТА ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА: ФАКТЫ И КОММЕНТАРИИ

М.Н. Мамедов*

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

Консенсус Международной Федерации Диабета по определению метаболического синдрома: факты и комментарии

М.Н. Мамедов*

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

В 2006 г. был опубликован консенсус Международной Федерации Диабета, посвященный определению метаболического синдрома. Представлены основные положения этого документа и комментарии к нему.

Ключевые слова: метаболический синдром, Международная Федерация Диабета, консенсус.

РФК 2009;(6):47-50

International Diabetes Federation consensus on definition of the metabolic syndrome: facts and comments

M.N. Mamedov*

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

International Diabetes Federation consensus, devoted to definition of the metabolic syndrome was published in 2006. The main statements of this document are presented and commented.

Key words: metabolic syndrome, International Diabetes Federation, consensus.

Rational Pharmacother Cardiol 2009;(6):47-50

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

Метаболический синдром (МС) - сочетание факторов риска, способствующих развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): гипергликемии, абдоминального ожирения, дислипидемии и артериальной гипертензии (АГ) [1]. Было установлено, что около 20-25% взрослых лиц во всем мире имеют МС. Согласно данным проспективных исследований, у лиц с МС ССЗ смертность в два-три раза выше по сравнению с лицами без МС. Более того, у лиц с МС в пять раз выше риск развития сахарного диабета (СД), что рассматривается как еще один фактор, способствующий увеличению числа пациентов с СД, составляющего около 230 миллионов.

Причины развития метаболического синдрома

На сегодняшний день инсулинорезистентность и центральное ожирение рассматриваются как основные причины развития МС. Генетическая предрасположенность, малоподвижный образ жизни, возраст, воспалительные состояния и гормональные изменения также способствуют развитию метаболического синдрома. Однако в различных этнических группах значимость этих факторов может быть неодинаковой.

Инсулинорезистентность развивается в случае снижения чувствительности и развития резистентности к инсулину в клетках скелетных мышц, печени и жировой

ткани. Глюкоза долгое время не может утилизироваться, что требует секреции большого объема инсулина. Это и приводит к развитию хронической гиперинсулинемии. В дальнейшем секреция инсулина снижается, бета-клетки со временем истощаются — развивается СД [2].

Ожирение способствует развитию АГ, гиперхолестеринемии, снижению уровня ХС ЛВП, гипергликемии и является фактором риска ССЗ. Было показано, что при увеличении индекса массы тела нарастает частота сахарного диабета, ИБС и некоторых форм онкологических заболеваний. Центральное (абдоминальное) ожирение (измеряемый по окружности талии) является более выраженным предиктором МС, чем индекс массы тела. По данным Международного общества по ожирению, около 1,7 миллиарда людей имеют высокий риск развития неинфекционных заболеваний, связанных с избытком массы тела [3].

Необходимость ранней диагностики и лечения: определение метаболического синдрома

На протяжении последнего десятилетия рядом экспертных групп разработаны критерии диагностики МС. Наиболее известные из них — критерии ВОЗ, Европейской группы по изучению инсулинорезистентности (EGIR), Национальной образовательной программы по

Таблица 1. Определение метаболического синдрома (IDF, 2006 г.)

Абдоминальное ожирение (определяется по окружности талии с учетом этнических значений)	
плюс любые два из следующих признаков:	
Высокий уровень триглицеридов	≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или лечение этой дислипидемии
Низкий уровень ХС ЛВП	> 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) для мужчин < 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) для женщин или лечение этой дислипидемии
Высокое АД	систолическое АД ≥ 130 и/или диастолическое АД ≥ 85 мм рт.ст. или лечение АГ
Высокий уровень глюкозы натощак	≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или уже установленный диагноз СД 2-го типа. Если уровень глюкозы более чем 5,6 ммоль/л или 100 мг/дл, рекомендуется проведение перорального глюкозотолерантного теста (необязательно для определения МС)

Таблица 2. Этнические значения для окружности талии

Страна/этническая группа		Окружность талии
Европейцы (в США в клинической практике применяются значения NCEP ATR III 102 см для мужчин и 88 см для женщин)	мужчины	≥94 см
	женщины	≥80 см
Южная Азия	мужчины	≥90 см
	женщины	≥80 см
Китайцы	мужчины	≥90 см
	женщины	≥80 см
Японцы	мужчины	≥90 см
	женщины	≥80 см
Этнические группы Южной и Центральной Америки	До появления собственных критериев используются значения для Южной Азии	
Регион Африканской Сахары	До появления собственных критериев используются значения для европейцев	
Восточное Средиземноморье и Ближний Восток (арабы)	До появления собственных критериев используются значения для европейцев	

холестерину (NCEP ATR III). Во всех определениях основными компонентами МС являются ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия и артериальная гипертензия. Однако некоторые определения МС трудно применять в практических условиях, а некоторые дают противоречивые результаты при выявлении лиц с МС в клинической практике. Более того, применение различных критериев затрудняет выявление определенных закономерностей в различных исследованиях. Это привело к тому, что появилось много публикаций по сравнительному анализу различных определений МС. Экспертами Международной Федерации

Диабета для диагностики МС предложены универсальные и простые в применении критерии, которыми можно пользоваться как в клинической практике, так и в исследовательских целях [1].

Абдоминальное ожирение является одним из двух основных патогенетических механизмов развития МС. Оно, с одной стороны, легко диагностируется при помощи измерения окружности талии, с другой стороны, независимо связано с другими компонентами МС,

Таблица 3. Дополнительные методы диагностики

Аномальное распределение жира	Общее распределение жира в организме (DEXA) Абдоминальное распределение жира (КТ/МРТ) Биомаркеры жировой ткани: лептин, адипонектин Содержание жира в печени
Атерогенная дислипидемия (кроме повышения триглицеридов и снижения ХС ЛВП)	Апо В (или не ХС ЛВП) Мелкие частицы ЛНП
Дисгликемия	Пероральный тест толерантности к глюкозе
Инсулинорезистентность	Уровень инсулина/проинсулина натощак НОМА-IR Инсулинорезистентность по минимальной модели Bergman Повышенный уровень свободных жирных кислот (натощак и после перорального теста толерантности к глюкозе) Клемп-тест
Сосудистые изменения (кроме АГ)	Оценка эндотелиальной дисфункции Микроальбуминурия
Провоспалительное состояние	Увеличение высокочувствительного С-реактивного белка Увеличение воспалительных маркеров (в том числе фактора некроза опухоли-альфа, IL-6) Снижение плазменного уровня адипонектина
Протромботическое состояние	Фибринолитические факторы (ИТАП-1 и др.) Факторы коагуляции (фибриноген и др.)
Гормональные факторы	Гипофизарно-адреналовая ось

включая инсулинорезистентность. В определении МС абдоминальное ожирение — основной критерий диагностики (табл. 1 и табл. 2).

Особенно необходимо подчеркнуть роль атерогенной дислипидемии, представляющей собой сочетание высокого уровня триглицеридов, низкого уровня ХС ЛВП, увеличения аполипопротеинов В, мелких частиц ЛНП и ЛВП. Все эти компоненты в отдельности являются независимыми факторами атерогенеза. Низ-

кий уровень ХС ЛВП и высокий уровень триглицеридов часто встречается при инсулинорезистентности как при наличии СД, так и без него [4].

«Платиновый стандарт» – дополнительные метаболические измерения для исследования

Экспертами Международной Федерации Диабета также предлагается определение ряда параметров, связанных с МС (табл. 3). В некоторых случаях они могут применяться для определения и дифференциальной диагностики МС, в частности, в различных этнических группах.

Рекомендации по лечению

Терапия, направленная на коррекцию МС, должна быть агрессивной, поскольку основная ее цель – снижение риска ССЗ и сахарного диабета.

Первичное вмешательство. Первой ступенью лечения МС является изменение образа жизни. Оно включает в себя:

- умеренное снижение массы тела (в первый год снижение массы тела должно составить 5–10 процентов);
- умеренное увеличение физической активности;
- изменение диеты.

Результаты американского и финского исследований по профилактическому вмешательству свидетельствуют, что небольшое снижение массы тела (включая увеличение физической активности) снижает риск СД среди лиц с предиабетом в сочетании с избыточной массой тела и ожирением [5].

Вторичное вмешательство осуществляется, когда изменение образа жизни не приводит к желаемым результатам, и пациенты по-прежнему остаются в группе высокого риска ССЗ. Для коррекции МС применяют лекарственные средства для лечения его отдельных компонентов. Ниже перечислены международные рекомендации по лечению отдельных компонентов МС:

Атерогенная дислипидемия. Первичной целью терапии является снижение уровня триглицеридов (также как Апо В), ХС ЛНП, а также увеличение уровня ХС ЛВП. Фибраты (агонисты PPAR-альфа) улучшают все компоненты атерогенной дислипидемии и приводят к снижению риска ССЗ у лиц с МС. В исследовании VA-HIT (The Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial) было продемонстрировано, что у лиц с ИБС и низким ХС ЛВП и ХС ЛНП фибраты увеличивают уровень ХС ЛВП и снижают риск основных сердечно-сосудистых событий [6]. Статины снижают уровень всех Апо В содержащих липопротеинов и способствуют достижению целевых уровней ХС ЛНП [7,8,9]. В последнее время изучается эффективность сочетания статинов с фибратами. Однако при этом необходимо учитывать и побочные действия такого сочетания.

Повышенный уровень АД. АД ($\geq 140/90$ мм рт.ст.) следует лечить согласно клиническим рекомендациям, в частности JNC 7 (США). У пациентов с СД антигипертензивные препараты применяются при уровне АД $\geq 130/80$ мм рт.ст. У пациентов с СД широко применяются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или сартаны. В некоторых исследованиях показано преимущество этих групп препаратов у пациентов с СД. С другой стороны, риск осложнений снижается на фоне снижения АД вне зависимости от используемого препарата [10].

Инсулинорезистентность и гипергликемия. В последнее время возрос интерес к препаратам, способствующим снижению инсулинорезистентности. В исследовании DPP (The Diabetes Prevention Program) продемонстрировано, что у лиц с предиабетом метформин снижает риск развития СД [11]. Тиазолидиндионы также продемонстрировали свою эффективность в плане снижения риска СД у лиц с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и инсулинорезистентностью [12]. С другой стороны, нет убедительных данных о том, что тиазолидиндионы могут снизить риск сердечно-сосудистых событий у лиц с МС, НТГ или СД. В других клинических исследованиях показано, что акарбоза и орлистат могут использоваться для профилактики СД [13, 14].

Эксперты с большим интересом ждут результатов исследования с участием тиазолидиндионов и фибратов, а также данные об эффективности нового поколения агонистов PPAR-альфа и гамма, которые одновременно влияют на липидный и углеводный обмены. Большие надежды возлагаются и на миметики инкретина, ингибиторы дипептидиллпептидазы IV.

Комментарии российского эксперта

В последние 5 лет критерии МС являются предметом бурной дискуссии. Ученые не могут прийти к единому мнению, что обусловлено наличием как минимум 4–5 определений МС. На первый взгляд, они имеют некий синергизм: во всех определениях составляющие МС совпадают. Главное различие этих определений состоит в доминирующей роли того или иного компонента. Например, в критериях ВОЗ главным признаком является инсулинорезистентность и ее гликемические маркеры. В определении Международной Федерации Диабета на первое место ставится абдоминальное ожирение. Необходимо отметить, что определение NCEP ATP III (принципиальное отличие заключается в наличии трех из пяти компонентов без главного компонента) дало толчок к проведению масштабных эпидемиологических и проспективных исследований. В литературе опубликованы десятки работ о синергизме и противоречиях двух последних определений. Ведущий американский эксперт S. Grundy (в последующем он стал одним

из авторов консенсуса Международной Федерации Диабета) писал о целесообразности применения критериев NCEP ATP III, поскольку, с одной стороны, доказана их предикторная роль в развитии ССЗ, с другой стороны, они экономически более оправданны. По мнению автора, расширение диагностических критериев увеличивает число пациентов, что требует больших затрат на лечение и профилактику. Действительно, по данным российского популяционного исследования (1800 респондентов в возрасте 30-69 лет, г. Чебоксары) по критериям NCEP ATP III MC выявляется у 20,6% взрослых лиц, тогда как при использовании критериев Международной Федерации Диабета число пациентов увеличивается до 28,5% ($p < 0,001$). Интересно, что нет значимых различий между двумя определениями MC в отношении ассоциации с ССЗ. Например, в обоих случаях среди лиц с MC ИБС встречается с одинаковой частотой: 22,9% и 21,7%, соответственно.

Главным преимуществом критериев Международной Федерации Диабета, пожалуй, является возможность выделения группы риска на ранних этапах нарушений. На фоне разногласий был опубликован согласительный документ, который призвал рассматривать MC как сочетание факторов риска ССЗ. Консенсус Международной Федерации Диабета фактически является универсальным для применения во всем мире как в клинической практике, так и в исследовательских работах. Итак, абдоминальное ожирение ввиду важной роли в развитии каскада метаболических нарушений рассматривается как основной компонент для диагностики.

Консенсус предлагает дифференцированный под-

ход к определению окружности талии в различных этнических группах. Этот вопрос до конца не решен, так как для некоторых этнических групп пороговые значения неизвестны. На сегодняшний день существуют критерии абдоминального ожирения для 4-х этнических групп. Россия формально относится к группе европейцев. Интересно, что в США для оценки абдоминального ожирения по-прежнему применяются пороговые значения для окружности талии > 102 см для мужчин и > 88 см для женщин. Еще одной особенностью рекомендаций является уровень глюкозы в плазме венозной крови $\geq 5,6$ ммоль/л. Более того, при гипергликемии натощак предлагается проведение теста толерантности к глюкозе. Пороговые значения гипертриглицеридемии, низкого уровня ХС ЛВП и АГ не подверглись к изменениям. Наконец, предлагается дополнительный набор для расширенной диагностики MC (в основном для научных целей).

Итак, консенсус открывает новые перспективы для:

- проведения сравнительного анализа различных клинических исследований;
- определения этиологии MC;
- изучения вклада MC и его отдельных компонентов в развитие ССЗ;
- разработки новых методов эффективного лечения всех его компонентов;
- определения пациентов с высоким риском и MC в различных популяциях.

Полагаем, что проводимые крупные проспективные исследования позволят оценить прогностическое значение определения MC, представленного в консенсусе Международной Федерации Диабета.

Литература

1. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 2006. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf
2. Saad M.F., Lillioja S., Nyomba B.L. et al. Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *N Engl J Med.* 1991;324(11):733-9.
3. Diabetes and Obesity: Time to Act. International Diabetes Federation (IDF) and International Association for the Study of Obesity (IASO), 2004.
4. Brunzell J.D., Ayyobu A.F. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2003;115 Suppl 8A:24S-28S.
5. Robins S.J., Rubins H.B., Faas F.H. et al. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol. The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care* 2003;26(5):1513-7.
6. Steinmetz A., Fenselau S., Schrezenmeir J. Treatment of dyslipoproteinemia in the metabolic syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109(4):S548-59.
7. Lindstrom J., Louheranta A., Manninen M. et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003;26:3230-6.
8. Collins R., Armitage J., Parish S., et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
9. Haffner S.M., Alexander C.M., Cook T.J. et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes mellitus or impaired fasting glucose level: subgroup analysis on the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999;159(22):2661-7.
10. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension.* 2003;42(6):1206-52.
11. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6):393-403.
12. Durbin R.J. Thiazolidinedione therapy in the prevention/delay of type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab.* 2004;6(4):280-5.
13. Chiasson J.L., Josse R.G., Comis R. et al. Stop-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290(4):486-94.
14. Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N., Sjöstrom L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomised study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-61.

СТАТИНЫ И УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА: СОТРУДНИЧЕСТВО ИЛИ НЕЙТРАЛИТЕТ?

И.Н. Григорьева^{1,2*}, Ю.М. Поздняков³

¹ Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения РАМН. 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

² Новосибирский государственный медицинский университет. 630099, Новосибирск, Красный проспект, 52

³ Московский областной кардиологический центр. 140180, Жуковский, Московская обл., ул. Фрунзе, 1

Статины и урсодезоксихолевая кислота: сотрудничество или нейтралитет?

И.Н. Григорьева^{1,2*}, Ю.М. Поздняков³

¹ Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения РАМН. 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

² Новосибирский государственный медицинский университет. 630099, Новосибирск, Красный проспект, 52

³ Московский областной кардиологический центр. 140180, Жуковский, Московская обл., ул. Фрунзе, 1

Анализируют результаты комбинированного лечения статинами и урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) желчнокаменной болезни (ЖКБ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и гиперхолестеринемии (ГХС). При ЖКБ прием статинов зачастую сопровождался снижением литогенности желчи, хотя не всегда отмечалось ускорение литолиза при их сочетании с УДХК. При НАЖБП и НАСГ нередко отмечается «гепатотоксическое» действие статинов, при сочетании статинов с УДХК показан положительный эффект на показатели воспаления и гистологию печени при этих заболеваниях. Наибольший гиполлипидемический эффект пациентов с ГХС достигается при комбинированной терапии статинами и УДХК. Рекомендуют комбинированную терапию статинами и УДХК у пациентов с ГХС и хроническими заболеваниями печени.

Ключевые слова: статины, урсодезоксихолевая кислота, желчнокаменная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, гиперхолестеринемия.

РФК 2009;(6):51-54

Statins and ursodeoxycholic acid: cooperation or neutrality?

I.N. Grigorieva^{1,2*}, Y.M. Pozdnyakov³

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

² Novosibirsk State Medical University. Krasnyi prospect 52, Novosibirsk, 630099 Russia

³ Moscow Regional Cardiology Centre. Frunze ul. 1, Moscow region, Zhukovski, 140180 Russia

Results of combined therapy of gallstone disease (GSD), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and hypercholesterolemia (HCE) with statins and ursodeoxycholic acid (UDCA) are analyzed. In GSD statin therapy was often accompanied with reduction of bile lithogenicity but did not always accelerate stone litholysis under their combination with UDCA. Statin induced liver injuries are often observed in NAFLD and NASH, adjuvant UDCA therapy shown positive effect on inflammatory and histological liver parameters in these diseases. Serum lipid levels in patients with HCE were reduced most effectively with statin combined with UDCA. Combined therapy with statin and UDCA is recommended in patient with HCE and chronic liver diseases.

Key words: statins, ursodeoxycholic acid, gallstone disease, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, hypercholesterolemia.

Rational Pharmacother Cardiol 2009;(6):51-54

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

Введение

В 1976 г. японские ученые А. Endo и М. Kuroda выделили мевастатин как прототип используемых в настоящее время статинов: ловастатина, правастатина, симвастатина, флувастатина, аторвастатина и розувастатина. Фермент 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзимА-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза) катализирует синтез холестерина (ХС); механизм действия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) заключается в том, что они похожи по химической структуре на ГМГ-КоА-редуктазу (конкретно — по наличию дигидрокси-гептаеновой связи) [1]. Сродство этой дигидрокси-гептаеновой части в тысячи раз превосходит сродство натурального субстрата ГМГ-КоА, поскольку аффинность статинов к ГМГ-КоА-редуктазе имеет наномольный порядок, а естественный фермент ГМГ-КоА проявляет аффинность на микромолекулярном уровне [2]. Таким образом, блокируется доступ естественного

субстрата к ферменту, блокируется синтез ХС в печени и его уровень в крови падает.

Статины и желчнокаменная болезнь

Для усиления основного эффекта статины комбинируют с другими липидснижающими агентами: секвестрантами желчных кислот, эзетимибом, фитостеролами, орлистатом и др. [3]. Практически сразу после получения ловастатина возник интерес к применению статинов при желчнокаменной болезни (ЖКБ) [1]. У пациента с гиперхолестеринемией и большим холестериновым желчным конкрементом после трехмесячной терапии правастатином в дозе 40 мг/сут камень полностью растворился [4]. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) — наиболее эффективный в лечении гепатобилиарных (и не только) заболеваний препарат — обладает широкой палитрой воздействий. Последнее выражается в наличии литолитического, холере-

тического, цитопротекторного, гепатопротекторного, антихолестатического, антифибротического, антиоксидантного, иммуномодулирующего, про- и антиапоптотического, гипохолестеринемического механизмов [1]. УДХК — лекарственное средство с хорошим профилем безопасности, практически не вызывающее побочных эффектов. УДХК применяют для лечения ЖКБ с конца 1970-х годов, поэтому вполне обоснованным было стремление «объединить усилия» УДХК и статинов в борьбе с желчными камнями. При лечении больного ЖКБ в течение 6 мес симвастатином (20 мг/сут) в сочетании с УДХК (750 мг/сут) произошло растворение 20 камней желчного пузыря диаметром 3 мм [5]. Комбинация ловастатина с УДХК вызвала ускорение литолиза на 56% [6]. В экспериментальной модели холестериновых желчных конкрементов введение ловастатина (3,3 мг/г) в течение 10 нед привело к общему снижению литогенности и печеночной и пузырной желчи на 79% по сравнению с плацебо. Это, по мнению авторов, доказывает, что монотерапия ловастатином может способствовать растворению желчных конкрементов у людей [7]. Однако появились и критические статьи [8]. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было доказано отсутствие эффекта на все показатели литогенности желчи (уровни ХС, желчных кислот, фосфолипидов, индекса насыщения желчи холестерином и время нуклеации) *in vivo* при 3-недельном приеме 40 мг правастатина больными ЖКБ [9].

Н. Jaeger и соавт. [10] иллюстрируют, насколько многогранным является процесс изменения литогенности желчи. В изолированной печени крысы, перфузируемой в течение 7 дней 0,1% раствором правастатина, отмечено повышение билиарной секреции фосфолипидов, но не секреции апополипротеина А-I. Таким образом, фосфолипиды солюбилизируют ХС в желчи, но апополипротеин А-I является антинуклеирующим фактором, и дисбаланс между этими показателями может привести, наоборот, к увеличению литогенности желчи.

По данным другого рандомизированного исследования, при 6-месячном приеме симвастатина (20 мг/сут) в комбинации с УДХК (750 мг/сут) не было выявлено увеличения скорости исчезновения фрагментов камней у пациентов с единичными холестериновыми желчными камнями после ударно-волновой литотрипсии [11]. Вероятно, отчасти такие разноречивые результаты объясняются противоположными данными о влиянии УДХК на активность ГМГ-КоА-редуктазы. Одни авторы указывают на повышение активности энзима [12], другие свидетельствуют об отсутствии эффекта [13], третьи исследователи приводят доказательства достоверного (на 40%) снижения активности ГМГ-КоА-редуктазы [14]. У пациентов с повышенной активностью ГМГ-КоА-редуктазы в ответ на прием

УДХК вполне прогнозируем минимальный или даже отрицательный эффект статинов на литогенность желчи. Предпринимаются попытки комбинировать у больных ЖКБ статины с растительными гепатопротекторами, например с хофитолом [15].

Статины и неалкогольная жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) часто связана с целым спектром заболеваний сосудов, включая гиперхолестеринемию (ГХС) и гипертриглицеридемию, эндотелиальную дисфункцию, утолщение комплекса интима-медиа, возникновение атеросклеротических бляшек, нарушения углеводного обмена и т.д. [16]. Вероятно, существует много «точек приложения» для статинов при НАЖБП и неалкогольном стеатогепатите (НАСГ). Как, например, взаимодействие статинов с основными факторами, включенными в липидный метаболизм, такими как рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором (PPAR), адипонектином, провоспалительными агентами — туморнекротизирующим фактором-альфа, интерлейкином-6 и др. [17]. Поэтому статины были предложены и для лечения больных НАСГ и НАЖБП [18].

Однако мнения об эффекте статинов при НАЖБП неоднозначны. В пилотном исследовании показан положительный эффект аторвастатина на стеатоз и фиброз печени при НАСГ [18, 19] и незначительный эффект УДХК [19]. Однако УДХК повышает экспрессию первичного фактора транскрипции nuclear factor-erythroid 2 p45-related factor 2 (Nrf2) в гепатоцитах, контролирующего экспрессию множества протективных генов в ответ на оксидативный стресс [20]. Симвастатин также обладает защитным действием на клетки печени, увеличивая активность Nrf2 [21]. При этом в пилотном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании при лечении симвастатином в течение года не отмечено динамики уровня трансфераз, печеночного стеатоза, воспалительной активности и стадии фиброза у больных НАСГ [22].

По всей вероятности, несмотря на оксидативный стресс, выявляемый при НАСГ, положительный эффект на состояние печени реализуется не через Nrf2-опосредованный механизм. Напротив, многие авторы приводят клинические наблюдения, когда увеличение дозы статина ведёт к прогрессированию НАЖБП, что в свою очередь является одной из причин увеличения атерогенной дислипидемии, а также к развитию НАСГ. Такой «замкнутый круг» обуславливает низкую эффективность стандартной терапии статинами, а сохраняющийся высокий сердечно-сосудистый риск обуславливает необходимость увеличения дозы статина. Последнее чревато развитием лекарственного гепатита

с 3-кратным и более повышением АЛТ и АСТ в сыворотке крови (примерно у 1 % больных) [23,24,25]. В связи с указанным побочным действием статинов возникла необходимость проведения более безопасной гиполипидемической терапии.

Статины и урсодезоксихолевая кислота

Клинические наблюдения показывают, что при назначении статинов больным с атерогенной дислипидемией в связи с выраженным при этом цитолитическим синдромом необходимо одновременное назначение препаратов УДХК (например, «Урсосана», «ПРО.МЕД.ЦС Прага»). Это приводит к нормализации биохимических проб печени и положительной динамике в структуре печени по данным морфологии.

Так, Л.А. Звенигородская и соавт. [23] демонстрируют клиническое наблюдение. Исходно у пациента при биопсии печени индекс гистологической активности (ИГА) составлял 8 (1–3–3–1); заключение по исследованию биоптата: хронический портальный и лобулярный гепатит низкой степени активности, аутоиммунный холангит. Через 5 месяцев лечения «Урсосаном» в дозе 1 г/сут и симвастатином 10 мг/сут ИГА составил 2 (0–0–1–1). Заключение: хронический очаговый портальный гепатит минимальной степени активности.

Таким образом, на фоне комбинированной терапии статином и «Урсосаном» отмечена положительная динамика, заключающаяся в переходе дислипидемии из IIb в менее атерогенную IIa степень. Также по данным контрольной биопсии печени отмечены уменьшение индекса гистологической активности, нормализация диаметра портальных трактов, уменьшение их фиброза и инфильтрации лимфоцитами, отсутствие перипортальных некрозов, гиперплазии ретикуло-эндотелиальной системы, уменьшение признаков холестаза [23].

В целом, авторы приходят к выводу о том, что при НАЖБП в стадии НАСГ целесообразен прием статина в комбинации с УДХК [24].

Этот постулат подтвержден в работе О.Н. Корневой с соавт. [26]. Показано, что уже 3-недельный прием УДХК («Урсосана») достоверно (на 36–39%) снизил повышенный вдвое на фоне лечения статинами уровень сывороточных трансаминаз у больных метаболическим синдромом и НАСГ. Сравнительный анализ влияния симвастина, УДХК и их комбинации на липидный обмен показал значимые изменения показателей липидного спектра [27]. При лечении комбинацией препаратов уже через 3 месяца выявлено достоверно большее снижение уровней ОХС, ТГ и ХС ЛНП в сравнении с группами больных метаболическим синдромом и НАЖБП, получавших симвастатин

($p < 0,05$) или УДХК ($p < 0,05$) в виде монотерапии [27].

Поскольку УДХК достаточно эффективно растворяет депо холестерина в желчном пузыре (желчные камни), вполне логично предположить сходный эффект УДХК и в отношении холестериновых депо другой локализации — в стенке сосуда, в печени и т.д. Помимо гиполипидемического действия, УДХК улучшает эндотелиальную функцию путем значительного снижения уровня эндотелина-2 [28].

Вероятно, учитывая мультипотенциал УДХК, Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК) рекомендует у пациентов с гиперхолестеринемией и хроническими заболеваниями печени комбинированную терапию статинами и УДХК («Урсосаном») [29].

Проведено рандомизированное проспективное исследование, включавшее 48 пациентов с первичной или семейной ГХС, не отвечавших на лечение симвастатином или аторвастатином. Комбинация симвастина (или аторвастина) в дозе 20 мг/сут и УДХК в минимальной дозировке (1 капс/сут) в течение 4 месяцев оказалась более эффективной в снижении содержания ХС ЛНП в сыворотке крови по сравнению с приемом только соответствующего статина в дозе 40 мг/сут ($p < 0,01$ в обоих случаях) [30]. Результаты исследования продемонстрировали эффективность применения комбинированной терапии статинами в низких дозах и УДХК в лечении пациентов с первичной или семейной ГХС, первоначально не отвечавших на лечение указанными статинами. Автор отметил, что добавление УДХК в минимальной дозе позволило снизить дозу статинов в два раза и добиться выраженного гиполипидемического эффекта [30]. В другом исследовании также доказан наибольший гиполипидемический эффект у больных ЖКБ на фоне комбинированной терапии правастатином и УДХК по сравнению с монотерапией этими препаратами [31].

Некоторые транспортеры клеточных мембран могут оказывать влияние на распределение статинов [16]. Например, транспортер органических анионов (ОАТР 1B1) повышает печеночный захват статинов, его полиморфизм с.521T>C (p.Val174Ala) значительно повышает концентрацию в плазме кислотной формы симвастина, умеренно повышает таковую правастатина, но не оказывает влияния на флувастатин [32]. Сильные ингибиторы CYP3A4 (итраконазол, ритонавир) значительно (до 20 раз) повышают концентрацию в плазме симвастина, ловастина, увеличивая этим риск миотоксичности. Слабые или умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как верапамил, дилтиазем, циметидин, ранитидин, кетоконазол, амиодарон и грейпфрутовый сок, могут с осторожностью использоваться вместе с низкими дозами симвастина или ловастина [32]. Потенциальные индукторы CYP3A4 могут значительно снижать концентрацию симвастина

и ловастати́на [32]. УДХК не оказывает заметного влияния на экспрессию Р-гликопротеина и СYP3A4 [33]. УДХК улучшает кинетику розувастатина, значительно снижая его клиренс посредством ингибирования активности ОАТР1В1 путем ингибирования транскрипционного ядерного фактора гепатоцитов HNF alpha [34].

В последнее десятилетие сделано много фундаментальных открытий в области липидологии и гепатологии [29], при этом многие аспекты лечения и профилактики липид-ассоциированных заболеваний печени остаются недостаточно изученными и ждут своего теоретического, экспериментального и клинического обоснования.

Заключение

Несмотря на большое количество фундаментальных открытий в области липидологии и гепатологии, многие аспекты лечения и профилактики липид-ассоциированных заболеваний печени нуждаются в дальнейшем изучении и теоретическом обосновании. Статины – семейство препаратов, обладающих множественными эффектами на биохимические процессы в организме. В печени микросомальные цитохромы СYP P450 био-

трансформируют почти все статины за исключением правастатина [2, 16, 32]. Вероятно, именно поэтому на фоне терапии статинами в отдельных случаях прогрессируют стеатоз, фиброз печени, развивается острая печеночная недостаточность. УДХК, напротив, является уникальным высокоэффективным лекарством, применяемым при многих болезнях печени и обладающим гипохолестеринемическим эффектом. Гипохолестеринемический эффект УДХК, помимо прямого действия на активность ГМГ-КоА-редуктазы, дополняется целым рядом полезных свойств – антиоксидантным, противовоспалительным, цитопротективным, антихолестатическим, иммуномодулирующим и т.д. Видимо, учитывая эти эффекты УДХК, Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК), основываясь на результатах зарубежных и отечественных исследований, рекомендует у пациентов с гиперхолестеринемией и хроническими заболеваниями печени комбинированную терапию статинами и УДХК.

В недалеком будущем, по-видимому, концепция о «сотрудничестве» УДХК и статинов найдет подтверждение в еще большем числе экспериментальных и мультицентровых клинических исследований.

Литература

- Григорьева И.Н., Никитин Ю.П. Статины и желчнокаменная болезнь. Клиническая фармакология и терапия 2007; (1):66-70.
- Alegret M., Silvestre J.S. Pleiotropic effects of statins and related pharmacological experimental approaches. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2006;28(9):627–56.
- Filipatos T.D., Mikhailidis D.P. Lipid-lowering drugs acting at the level of the gastrointestinal tract. Curr Pharm Des 2009;15(5):490-516.
- Smit J.W., van Erpecum K.J., Stolk M.F. et al. Successful dissolution of cholesterol gallstone during treatment with pravastatin. Gastroenterology 1992;103(3):1068-70.
- Bateson M.C. Simvastatin and ursodeoxycholic acid for rapid gallstone dissolution. Lancet 1990;336(8724): 1196-9.
- Saunders K.D., Cates J.A., Abedin M.Z., Roslyn J.J. Lovastatin and gallstone dissolution: a preliminary study. Surgery 1993;113(1):28-35.
- Abedin M.Z., Narins S.C., Park E.H. et al. Lovastatin alters biliary lipid composition and dissolves gallstones: a long-term study in prairie dogs. Dig Dis Sci 2002; 47(10):2192-210.
- Sharma B.C., Agarwal D.K., Bajjal S.S. et al. Pravastatin has no effect on bile lipid composition, nucleation time, and gallbladder motility in persons with normal levels of cholesterol. J Clin Gastroenterol 1997;25(2):433-6.
- Smit J.W., van Erpecum K.J., Renooij W. et al. The effects of the 3-hydroxy, 3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor pravastatin on bile composition and nucleation of cholesterol crystals in cholesterol gallstone disease. Hepatology 1995;21(6):1523-9.
- Jaeger H., Wilcox H.G., Bitterle T. et al. Intracellular supply of phospholipids for biliary secretion: evidence for a nonvesicular transport component. Biochem Biophys Res Commun 2000;268(3):790-7.
- Sackmann M., Koelbl R., Paumgartner G. et al. Simvastatin added to ursodeoxycholic acid does not enhance disappearance of gallstone fragments after shock wave therapy. Z Gastroenterol 1995;33(10):585-9.
- Molina M.T., Ruiz-Gutierrez V., Vazquez C.M. Intestinal resection and ursodeoxycholic acid: effect on hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and acyl-CoA: cholesterol acyltransferase activities in the rat. Res Exp Med (Berl) 1997;196(6):381-7.
- Angelin B., Ewerth S., Einarsson K. Ursodeoxycholic acid treatment in cholesterol gallstone disease: effects on hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity, biliary lipid composition, and plasma lipid levels. J Lipid Res 1983;24(4):461-8.
- Maton P.N., Ellis H.J., Higgins M.J., Dowling R.H. Hepatic HMGCoA reductase in human cholelithiasis: effects of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids. Eur J Clin Invest 1980;10(4): 325-32.
- Кобылина Е.Ю., Вахрушев Я.М. Применение симвастатина в сочетании с хофитолом на ранней стадии желчнокаменной болезни у пожилых. Экспл клин гастроэнтерол.2008;(5): 11-5.
- Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В. Статины и печень: тупик или новые горизонты? ПМЖ 2009;17(4):210-5.
- Argo C.K., Loria P., Caldwell S.H., Lonardo A. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? Hepatology 2008;48(2):662–9.
- Kiyici M., Gulten M., Gurel S., et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Can J Gastroenterol 2003;17(12):713-8.
- Georgescu E.F., Georgescu M. Therapeutic options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Are all agents alike? Results of a preliminary study. J Gastrointest Liver Dis 2007;16(1):39-46.
- Okada K., Shoda J., Taguchi K., et al. Ursodeoxycholic acid stimulates Nrf2-mediated hepatocellular transport, detoxification, and antioxidative stress systems in mice. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2008;295(4):G735-47.
- Habeos I.G., Ziros P.G., Chartoumpakis D. et al. Simvastatin activates Keap1/Nrf2 signaling in rat liver. J Mol Med 2008;86(11):1279-85.
- Nelson A., Torres D.M., Morgan A.E. et al. A pilot study using simvastatin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A randomized placebo-controlled trial. J Clin Gastroenterol 2009;43(10):990-4.
- Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б., Черкашова Е.А., Ефремов Л.И. Статиновый гепатит. Трудный пациент 2009;(4-5):44-9.
- Звенигородская Л.А., Мельникова Н.В. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: место гепатопротекторов. Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum 2009;(1):32-6.
- Rahier J.F., Rahier J., Lederq I., Geubel A.P. Severe acute cholestatic hepatitis with prolonged cholestasis and bile-duct injury following atorvastatin therapy: a case report. Acta Gastroenterol Belg 2008;71(3):318-20.
- Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Урсодезоксихолевая кислота и статины в лечении метаболического синдрома. Российские медицинские вести 2007;(3):76-9.
- Буеверова Е.Л., Драпкина О.М. Методы коррекции дислипидемии у больных с метаболическим синдромом. Российские медицинские вести. 2008;(4):3-10.
- Dimoulis P., Kolios G., Notas G. et al. Ursodeoxycholic acid reduces increased circulating endothelin 2 in primary biliary cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2005;21(3):227-34.
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. В: Оганов Р.Г., редактор. Национальные клинические рекомендации. М.: Силыца-Полиграф; 2009. С. 19-102.
- Cabezas Gelabert R. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial (in Spanish). Rev Clin Esp 2004;204(12):632-5.
- Okamoto S., Nakano K., Kosahara K. Effects of pravastatin and ursodeoxycholic acid on cholesterol and bile acid metabolism in patients with cholesterol gallstones. J Gastroenterol 1994;29(1):47-55.
- Neuvonen P.J., Backman J.T., Niemi M. Pharmacokinetic comparison of the potential over-the-counter statins simvastatin, lovastatin, fluvastatin and pravastatin. Clin Pharmacokinet 2008;47(7):463-474.
- Beccuquomont L., Glaeser H., Drescher S. et al. Effects of ursodeoxycholic acid on P-glycoprotein and cytochrome P450 3A4-dependent pharmacokinetics in humans. Clin Pharmacol Ther 2006;79(5):449-60.
- He Y.J., Zhang W., Tu J.H. et al. Hepatic nuclear factor 1alpha inhibitor ursodeoxycholic acid influences pharmacokinetics of the organic anion transporting polypeptide 1B1 substrate rosuvastatin and bilirubin. Drug Metab Dispos 2008;36(8):1453-6.

МАЛЫЕ ДОЗЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ВО ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Н.А.Дмитриева*, С.Н. Толпыгина

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

Малые дозы ацетилсалициловой кислоты во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений

Н.А.Дмитриева*, С.Н. Толпыгина

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

Приводятся данные доказательной медицины, подтверждающие эффективность ацетилсалициловой кислоты (АСК) в кардиологической практике. Особое внимание уделяется дженерическим препаратам АСК, применение которых в последнее время существенно возросло. Некоторые из дженериков сравнимы с оригинальным препаратом по клинической эффективности, но имеют преимущества с экономической точки зрения.

Ключевые слова: антиагреганты, ацетилсалициловая кислота, дженерический препарат.

РФК 2009;(6):55-58

Acetylsalicylic acid in low doses for secondary prevention of cardio-vascular complications

N.A. Dmitrieva*, Tolpygina S.N.

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

Data of evidence based medicine which confirm efficacy of acetylsalicylic acid (ACA) in cardiology practice are presented. The special attention is given to generic drugs of ACA. Their application has increased essentially recently. Some of generics are comparable with original drugs on clinical efficacy but have economic advantages.

Key words: antiaggregants, acetylsalicylic acid, generic drug.

Rational Pharmacother Cardiol 2009;(6):55-58

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

В настоящее время антитромбоцитарная терапия является неотъемлемой частью лечения пациентов с острым коронарным синдромом, стабильной стенокардией напряжения, атеросклеротическими поражениями артерий нижних конечностей, что отражено в международных рекомендациях [1-3]. Патогенетически оправдано проведение антитромботической терапии с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, учитывая взаимосвязь процессов атерогенеза и тромбообразования.

Существуют четыре группы антитромбоцитарных препаратов, в основе разделения которых лежат принципы доказательной медицины, учитывающие эффективность и наличие побочных действий. Первая группа препаратов (сульфинпиразон, дипиридамол, простаглицин, блокаторы синтетазы тромбоксана А₂, антагонисты рецепторов тромбоксана А₂, препараты ингибиторов рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов для приема внутрь) в настоящее время не рекомендуется к применению вследствие отсутствия доказательной базы преимуществ перед ацетилсалициловой кислотой (АСК) и потенциальной опасности.

Вторая группа лежит в основе современной антитромбоцитарной терапии. Ее представителем является ингибитор циклооксигеназы — АСК. Третья группа — тенопиридины (клопидогрел, тиклопидин). Четвертая группа — блокаторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa для внутривенного применения (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан, фракмон).

Препараты ацетилсалициловой кислоты в кардиологической практике

На протяжении многих десятилетий антиагрегантом первого ряда служит АСК. Механизм действия АСК заключается в необратимом ингибировании активности циклооксигеназы тромбоцитов с последующим уменьшением синтеза тромбоксана А₂ и простаглицина. В медицинских регистрах развитых стран Европы и Северной Америки представлена частота использования препаратов АСК у лиц старше 18 лет, которая составляет от 2,0 до 5,0%, достигая 10-30% в старшей возрастной группе. При этом препарат назначается, прежде всего, в связи с

ишемической болезнью сердца [1-3]. В соответствии с рекомендациями Американской кардиологической ассоциации (АНА/ACC) по вторичной профилактике атеросклероза при отсутствии противопоказаний назначение АСК целесообразно всем пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [4].

Начиная с 1980-х годов XX века АСК активно применялась в клинической практике при лечении острого коронарного синдрома (ОКС) с целью предупреждения инфаркта миокарда (ИМ). В исследованиях VA, RISC, ISIS-2 продемонстрирована способность АСК снижать риск ИМ и смерти от острой коронарной недостаточности на 41-70%. В ряде независимых исследований (ESSENCE, PRISM PLUS) было установлено, что у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ ближайший прогноз определяется наличием предшествующего приема АСК до развития обострения ИБС. При этом частота ИМ, рефрактерной стенокардии и внезапной смерти была выше в группе пациентов, принимавших его до начала периода обострения. Это явление получило название «аспиринового парадокса» и послужило поводом для D.L. Bhatt и E.J. Topol (2004) отнести АСК к «субоптимальным антитромбоцитарным средствам».

В настоящее время завершены многочисленные исследования по изучению влияния АСК на клиническое течение и прогноз при стабильной стенокардии. Очевидные доказательства эффективности профилактического действия АСК при стабильной стенокардии были получены в крупном проспективном рандомизированном исследовании SAPAT (Swedish Angina Pectoris Trial) [5], проводившемся в 94 шведских клиниках с участием более 2035 пациентов со стабильной стенокардией. ИМ и внезапная смерть в группе пациентов, принимавших АСК в дозе 75 мг, наблюдались на 34% реже, чем в группе плацебо. Среди этих же пациентов на 26% отмечено меньше смертельных исходов от сердечно-сосудистых причин. АСК не влияла на клинические проявления стенокардии и прогрессирование атеросклероза. Подавление функции тромбоцитов сопровождается, по-видимому, угнетением тромбообразования, что проявляется уменьшением частоты тромботических осложнений атеросклероза.

За последние 25 лет эффективность АСК в первичной и вторичной профилактике этих заболеваний была установлена в многочисленных исследованиях. В последние вошли в общей сложности почти шестьдесят тысяч пациентов с раз-

личной патологией, включая ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ, хроническую стабильную стенокардию, ишемический инсульт, периферический атеросклероз, а также артериальную гипертонию, сахарный диабет и другие серьезные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Группа экспертов Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002) провела мета-анализ 287 рандомизированных исследований, охвативших 135000 пациентов. Показано, что прием АСК снижает суммарную частоту ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти на 25% [6]. Полученные данные свидетельствовали о преимуществах АСК у пациентов с высоким риском развития осложнений. В мета-анализе убедительно продемонстрировано отсутствие целесообразности применения высоких доз АСК (500-1500 мг); оптимальная доза для длительной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с высоким риском — 75-150 мг/сутки.

В 2008 г. были опубликованы результаты другого мета-анализа, включившего данные 6 рандомизированных исследований по оценке малых доз АСК (50-325 мг/сутки) у пациентов со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Было охвачено 9853 пациента с перенесенным ИМ, стабильной стенокардией на протяжении, мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе. Терапия АСК привела к статистически значимому снижению (на 21%) риска сердечно-сосудистых событий (нефатального ИМ, нефатального инсульта, сердечно-сосудистой смерти). Однако среди пациентов, получавших АСК, отмечен более высокий риск тяжелых кровотечений. Сделан вывод, что назначение малых доз АСК 1000 пациентам в течение 33 месяцев способно предотвратить 33 сердечно-сосудистых события, 12 нефатальных ИМ, 25 нефатальных мозговых инсультов и 14 смертей и в то же время явиться причиной 9 больших кровотечений. Среди пациентов с ИБС АСК наиболее эффективна для предупреждения нефатального ИМ и смертности от всех причин. Однако среди пациентов с цереброваскулярными заболеваниями АСК оказалась более значимой в предупреждении инсульта.

В 2009 г. завершен очередной этап работы Antithrombotic Trialists' Collaboration по изучению эффективности и безопасности АСК в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений [8]. В него были включены данные исследований 17 тыс. больных категории высо-

кого риска, 43 тыс. человеко-лет, 3306 серьезных сосудистых событий. Прием АСК приводил к абсолютному снижению риска сосудистых осложнений (6,7% на фоне аспирина и 8,2% без него за год наблюдения; $p < 0,0001$), включая все инсульты и коронарные события, при этом не отмечено статистически значимого увеличения частоты геморрагического инсульта.

В настоящее время общепризнано, что большинству пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений требуется пожизненный прием АСК. В повседневной практике причиной прекращения приема АСК служат побочные эффекты, связанные с повреждающим действием препарата на желудочно-кишечный тракт. По данным многоцентровых контролируемых исследований, тяжелые повреждения верхних отделов желудочно-кишечного тракта встречаются редко и вероятность их появления зависит от получаемой пациентом дозы препарата [9]. Частота развития диспепсических явлений колебалась от 5,2% до 40%. Доля больших кровотечений среди пациентов, принимавших низкие дозы (30-81 мг/сутки) составила менее 1%, средние (100-200 мг/сутки) — 1,56% и высокие (283-1300 мг/сутки) — более 5%.

Поиск путей снижения осложнений от проводимой дезагрегантной терапии привел к созданию различных форм препаратов АСК: ректальные свечи, буферные формы, форма в кишечнорастворимой оболочке, форма, крепящаяся к десневой поверхности [10]. Считается, что для применения в кардиологической практике предпочтительнее форма в кишечнорастворимой оболочке. Однако стоимость таких форм АСК существенно превосходит обычную, что снижает приверженность пациентов систематическому приему препаратов АСК. Ряд исследователей не рекомендуют назначать кишечнорастворимые формы АСК в дозировках менее 300 мг из-за снижения эффективности. С другой стороны, существуют работы, в которых показано, что частота побочных эффектов на фоне применения обычной и кишечнорастворимой формы АСК сопоставима [11].

Ацекардол — дженерический препарат АСК

С учетом экономической целесообразности за последние десятилетия стали широко использоваться дженерические лекарственные препараты. Доля дженерических препаратов на российском фармацевтическом рынке составляет, по различным данным, от 78 до 95%. Количество

дженериков для некоторых препаратов значительно: так, дженериков эналаприла известно более 70. Очевидное преимущество дженерических препаратов в ценовом отношении оборачивается для врачей практического звена проблемой неполного соответствия их клинической эффективности, переносимости и фармацевтическим свойствам. Отсюда становится понятным значение комплексного изучения клинической эквивалентности дженерических препаратов под контролем концентрации, позволяющее сравнить их фармакокинетику и клиническую эффективность. Одним из таких примеров является сравнительное изучение дезагрегантной способности препаратов ацетилсалициловой кислоты Ацекардола (ОАО «Синтез», Россия) и Аспирин кардио («Bayer AG», Германия), выполненное среди пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Особенно важно, что данное исследование представлено одной из отечественных компаний, так как ранее доказательства фармакотерапевтической эквивалентности представлялись фармацевтическими компаниями, уже имевшими высокий рейтинг на фармацевтическом рынке.

Исследование проводилось двойным слепым рандомизированным перекрестным методом. Включались пациенты с артериальной гипертензией при условии наличия показаний к назначению АСК (сопутствующий церебральный атеросклероз, ИБС, перенесенный инсульт и др.). Подробно результаты исследования представлены в печати ранее [12]. Препараты АСК назначались в дозе 300 мг/сутки, каждый курс составил 4 недели. Из 32 пациентов полностью завершили исследование 30, один пациент был исключен из-за развития побочных эффектов, другой в связи с нарушением протокола. Отсутствие статистически значимых различий во влиянии исследуемых препаратов на спонтанную и АТФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов свидетельствовало об эквивалентности их антитромботического действия и высоком качестве производства дженерического препарата АСК. Дополнительное снижение спонтанной и индуцированной средними дозами АТФ агрегации тромбоцитов на фоне 4-недельного приема Ацекардола могло служить очередным доводом в пользу назначения препарата с целью повышения эффективности вторичной профилактики ССО у пациентов высокого риска атеротромботических осложнений. Диспепсия с развитием эрозивного гастрита на фоне приема Ацекардо-

ла наблюдалась у одной пациентки, имевшей отягощенный анамнез по заболеванию желудочно-кишечного тракта. Однако негативное влияние данной группы препаратов (нестероидных противовоспалительных) на слизистую желудочно-кишечного тракта хорошо известно [13, 14].

Заключение

Таким образом, препараты АСК продолжают занимать основу любого антитромботического

вмешательства. Целесообразно пожизненное применение данной группы препаратов у пациентов высокого риска ССЗ, что делает особо важным выбор препаратов с меньшей частотой развития побочных эффектов. Использование дженериков с доказанной клинической эффективностью и безопасностью может способствовать повышению приверженности пациентов применению длительной антитромботической терапии.

Литература

1. Weil J., Colin-Jones D., Langman M., et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ*. 1995;310(6983):827-30.
2. 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.
3. 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.
4. Smith S.C.Jr., Allen J., Blair S.N. et al. AHA/ACC; National Heart, Lung and Blood Institute. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung and Blood Institute. *Circulation* 2006;113(19):2363-72.
5. Juul-Möller S., Edvardsson N., Jahnmatz B., et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group.. *Lancet* 1992;340(8833):1421-5.
6. 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(7329):71-86.
7. Berger J.S., Brown D.L., Becker R.C. Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2008;121(1):43-9.
8. Baigent C., Blackwell L., Collins R. et al. Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009;373(9678):1849-60.
9. Serebruany V.L., Steinhubl S.R., Berger P.V. et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2005;95(10):1218-22.
10. Кучерявая Н.Г., Ермакова О.В., Кокурина Е.В. и др. Антиагрегантная эффективность и переносимость буккальной и пероральной кишечнорастворимой форм ацетилсалициловой кислоты. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья* 2008;(5):35-8.
11. Kelly J.P., Kaufman D.W., Jurgelon J.M. et al. Risk of aspirin-associated major upper gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996;348(9039):1413-6.
12. Белолипецкий Н.А., Толпыгина С.Н., Литинская О.А. и др. Дезагрегантная эффективность и переносимость оригинального препарата «Аспирин кардио» и его дженерика «Ацекардола» у больных артериальной гипертензией 1-2-ой степени. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2008;(1):19-24.
13. Cryer B. Gastrointestinal safety of low-dose aspirin. *Am J Manag Care* 2002;8(22 Suppl):S701-8.
14. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(18):1502-17.



I(XII) Всероссийский научно-образовательный форум

Профилактическая КАРДИОЛОГИЯ

24-26
февраля

Москва, Конгресс-центр
гостиницы «Космос»

2010

Организаторы:

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Всероссийское научное общество кардиологов
Государственный научно-исследовательский центр
профилактической медицины Росмедтехнологий
Национальное научное общество «Кардиоваскулярная
профилактика и реабилитация»
ЗАО «МЕДИ Экспо»

12-я Международная
специализированная выставка

Кардиология



Кардиология

2010



МЕДИ Экспо



Тел./Факс: (495) 721-88-66

www.mediexpo.ru



Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

ISSN 1819-6446

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

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

Подписные индексы

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

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

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

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

www.rpcardio.ru

РФК

ДЖЕНЕРИКИ СТАТИНОВ: СООТНОШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

В.П. Воронина, А.А. Серажим, А.В. Загребельный, С.Ю. Марцевич, С.А.Шальнова

В.П. Воронина, А.А. Серажим, А.В. Загребельный, С.Ю. Марцевич*, С.А.Шальнова

Отдел профилактической фармакотерапии Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Росмедтехнологий. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Дженерики статинов: соотношение эффективности и безопасности

В.П. Воронина, А.А. Серажим, А.В. Загребельный, С.Ю. Марцевич*, С.А.Шальнова

Отдел профилактической фармакотерапии Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Росмедтехнологий. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Акцентируют внимание на необходимости применения статинов в целях первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Рассматривают вопрос о возможности рационального выбора между оригинальным препаратом или дженериком с учетом эффективности и побочного действия.

Ключевые слова: первичная профилактика, статины, дженерик, оригинальный препарат.

РФК 2009;(6):59-62

Statin generics: efficacy and safety ratio

V.P. Voronina, A.A. Serazhim, A.V. Zagrebelnyi, S.Yu. Martsevich*, S.A. Shalnova

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

Statin usage for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases is focused. Rational choice between original and generic drugs is discussed taking into account efficacy and safety ratio.

Key words: primary prevention, statins, generic, original drug

Rational Pharmacother Cardiol 2009;(6):59-62

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

В течение многих лет сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности во многих экономически развитых странах, в том числе и в России. Смертность от ССЗ составляет более 55% от общей смертности. Проблему предупреждения смертности от ССЗ в значительной степени решает профилактика, т.е. действие, направленное на предупреждение событий [1]. Факторы, наличие которых свидетельствует о высокой вероятности развития заболеваний, называются факторами риска. Эффективная коррекция факторов риска способна в значительной степени предотвратить развитие ССЗ и их осложнений [2].

В зависимости от того, на каком этапе осуществляется проведение мероприятий, выделяют различные уровни профилактики.

Первичная профилактика предупреждает само возникновение болезни, устраняя ее причины. Однако основные причины большинства ССЗ до сих пор неясны, поэтому первичная профилактика в кардиологии направлена на борьбу с факторами риска этих заболеваний. Первичная профилактика может быть направлена как на определенные группы людей, имеющих отдельные факторы риска или их набор, т.е. имеющих высокий риск ССЗ и их осложнений, так и на все население в целом [3].

Для осуществления вторичной профилактики необходимо выявлять уже заболевших людей (в том чис-

ле и лиц с доклиническими признаками заболевания). Обязательным этапом профилактики является идентификация не распознанного ранее заболевания или фактора риска. Факторы риска подразделяются на модифицируемые и немодифицируемые.

Наиболее часто причиной смерти становятся осложнения ишемической болезни (ИБС), в том числе инфаркт миокарда, и острые нарушения мозгового кровообращения, в основе которых лежит прогрессирующий атеросклероз. Одними из общепризнанных модифицируемых факторов риска являются показатели липидного профиля крови. Нарушение липидного обмена играет ключевую роль в патогенезе атеросклероза. Нормализация показателей липидного профиля предупреждает развитие новых случаев ССЗ и замедляет развитие их осложнений.

В ряде эпидемиологических исследований было продемонстрировано, что более низкий уровень холестерина (ХС) ассоциируется с более низким уровнем смертности, в первую очередь от ИБС.

Так как чаще всего не удается скорректировать дислипидемию диетой с низким содержанием животных жиров, с середины XX века для снижения уровня ХС пытались применять лекарственные препараты самого различного механизма действия, такие как эстрогены, никотиновая кислота, фибраты и препараты, тормозящие всасывание жиров в кишечнике. Однако результаты исследований по данным препаратам

дали неоднозначный результат как в плане влияния на отдаленный прогноз болезни, так и в плане безопасности использования самих препаратов.

В конце XX века в клиническую практику широко внедряются статины, которые в целом хорошо переносятся больными и демонстрируют способность влияния на показатели смертности. Это было доказано в ряде крупных рандомизированных контролируемых исследований. Первым исследованием, продемонстрировавшим роль статинов в первичной профилактике, стало исследование WOSCOPS [4]. Назначение правастатина в дозе 40 мг, в течение 5 лет значительно снижало риск смерти от ИБС и нефатального инфаркта миокарда, и при дальнейшем наблюдении этих пациентов в течение 10 лет остаются различия в смертности от ИБС и частоте нефатального инфаркта миокарда [4].

Роль статинов во вторичной профилактике у пациентов ИБС была доказана на примере крупных многоцентровых плацебо контролируемых исследований, таких как 4S, TNT, PROVE IT-TIMI и др. Так, в исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) была впервые показана возможность существенного снижения сердечно-сосудистой и общей смертности (на 42% и 30%, соответственно) у пациентов с высоким уровнем ХС, перенесших инфаркт миокарда, получающих симвастатин в дозе 20-40 мг в сутки в течение 5 лет [5].

В другом крупном исследовании TNT (Treating to New Targets) продемонстрирована эффективность и безопасность длительного применения аторвастатина в дозе 10-80 мг у пациентов со стабильно протекающей ИБС при снижении ХС-ЛНП менее 2,6 ммоль/л [6].

В исследовании PROVE-TIMI 22 лечение статинами начинали в первые 10 дней после госпитализации по поводу острого коронарного синдрома (нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда), причем сравнивали 2 тактики лечения - традиционную (40 мг правастатина) и более активную (80 мг аторвастатина) [7].

Таблица. Побочные эффекты статинов

Орган/система органов	Побочный эффект
Мышечная система	Миопатия; повышение уровня КФК; рабдомиолиз, сопровождающийся миоглобинурией
Печень	Боль в правом подреберье; тошнота; диарея; неалкогольная жировая болезнь печени
ЦНС	Головная боль; периферическая нейропатия

Активная тактика назначения статинов способствовала снижению уровня холестерина ЛПНП в среднем до 1,6 ммоль/л (традиционная – до 2,5 ммоль/л). При длительном наблюдении (более 2 лет) общая смертность и вероятность серьезных сердечно-сосудистых осложнений в группе активного лечения статинами оказались существенно ниже, чем в группе получавших традиционную терапию статинами [7]. Мета-анализы подтверждают, что степень снижения уровня холестерина ЛПНП должна являться главной мишенью гиплипидемической терапии, причем чем ниже его уровень, тем лучше.

На сегодняшний день нет оснований утверждать, что какой-либо из статинов обладает значительными преимуществами перед другими препаратами этого класса.

В исследовании ОСКАР у 7098 пациентов, из которых 3673 (51,8%) составили мужчины среднего возраста ($56,5 \pm 0,2$ лет) и 3425 (48,2%) – женщины $60,3 \pm 0,2$ лет, под влиянием терапии симвастатином 20 мг и аторвастатином 10 мг наблюдались практически одинаковое, статистически значимое снижение общего ХС (22,7% в обеих группах), холестерина ЛПНП (25,0% и 26,7%, соответственно) и повышение уровня ХС ЛПВП (8,3% в обеих группах). Более половины пациентов имели документированную ИБС [8].

Динамика показателей липидного спектра после 8 недель лечения статинами продемонстрировала несколько большую эффективность аторвастатина (10 мг) по сравнению с симвастатином (20 мг), однако различия статистически незначимы, за исключением уровня триглицеридов, который больше снизился под действием аторвастатина ($p < 0,0001$).

В результате лечения расчетный суммарный риск ССЗ снизился на 33,0% независимо от пола и назначаемого препарата. В группе лиц с ИБС (включались все случаи) этот показатель составил 34% ($p = 0,05$).

В ходе исследования было зарегистрировано 195 (2,7%) случаев нежелательных явлений, из которых большую часть составили нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (1,8%), изменения ферментов печени (0,4%). Мышечная слабость отмечалась у 0,2% пациентов [8].

Как видно, при приеме препаратов этого класса, как и при приеме любых лекарств, возможно появление побочных эффектов (табл.).

Все побочные эффекты описаны, в основном, при применении оригинальных препаратов, под которыми понимают «впервые синтезированные и прошедшие полный цикл доклинических и клинических испытаний лекарственные препараты (ЛП), активные ингредиенты которых защищены патентом на определенный срок» [9; 10; 11].

Единственным недостатком оригинальных препаратов является их высокая стоимость, в которой 20% затрат приходится на работы, связанные с синтезом нового лекарственного вещества, а 80% — на его последующее экспериментальное и клиническое изучение [9; 10; 11].

Однако для многих стран с невысокой покупательной способностью населения именно стоимость оригинальных препаратов ограничивает масштабное проведение вторичной медикаментозной профилактики ССЗ. Использование препаратов-дженериков помогает отчасти решить эту проблему.

Под дженериком понимают воспроизведенный лекарственный препарат (т.е. его копию), содержащий то же самое действующее вещество, что и оригинальный лекарственный препарат, который выведен на рынок по истечении срока патентной защиты оригинального препарата (в РФ 20 лет). [9; 10; 11]. По истечении срока патента любая фармацевтическая компания может приобрести право производить свою версию оригинального препарата, т.е. дженерик.

Строгого определения понятия «дженерик» не существует. Одно из определений дженерика — «препарат, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным препаратом» [12]. Такое определение скорее выдает желаемое за действительное: на практике терапевтическая взаимозаменяемость дженерика и оригинального препарата изучается редко.

Создание дженериков существенно менее затратно, чем оригинального препарата, поскольку стоимость не включает расходы, связанные с длительными клиническими испытаниями.

Компания — производитель дженериков выпускает лекарственный препарат по собственной технологии. Кроме того, при производстве воспроизведенных препаратов предприятия используют субстанции различного происхождения и технологии, отличающиеся от оригинальных, поэтому возможны отличия от оригинальных препаратов по фармакокинетическим или фармакодинамическим свойствам, и качество разных дженериков неодинаково. Вспомогательные же вещества (наполнители) часто составляют основную часть прописи, и к ним применимы те же требования и критерии качества, что и к активным ингредиентам. Любое изменение в составе вспомогательных веществ может привести к отклонению биодоступности и вызвать токсические явления или аллергию.

Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что препарат-дженерик может отличаться от исходного оригинального препарата по эффективности. Так, в сравнительном рандомизированном исследовании были изучены два препарата симва-статина: оригинальный (Зокор) и дженерик (Симло)

[13]. Оба препарата практически в одинаковой степени снижали общий холестерин, ХС ЛПНП и триглицериды, однако влияние на липидный спектр в целом было разным. Симло в отличие от Зокора не влиял на уровень ЛПВП. Различным было и влияние на индекс атерогенности: оригинальный препарат Зокор продемонстрировал более выраженное снижение данного показателя по сравнению с дженериком [13]. Это говорит о том, что данные препараты не полностью эквивалентны. Возникает вопрос — будет ли эффективен данный дженерик при длительной терапии? [14]. В исследовании [15] показано неодинаковое влияние оригинального симвастатина и дженериков на такие параметры безопасности, как уровни печеночных ферментов. Так, при приеме симвагексала отмечалось повышение уровней АСТ и АЛТ, которое, однако, не имело клинического значения [15].

В некоторых случаях возможно развитие побочных эффектов, не описанных для оригинальных препаратов. Примером может являться развитие гастродуоденита при использовании одного из дженериков лозартана при лечении артериальной гипертензии [16].

Аналогичным примером служит свершившееся желудочно-кишечное кровотечение на фоне назначения одного из дженериков симвастатина, подтвержденное методом ЭГДС [16]. Возникает вопрос: почему данные примеры побочных эффектов не представлены общему вниманию и не становятся достоянием гласности? Возможно, появление информации, которая может существенно повлиять на общий баланс риск/польза для конкретного лекарственного средства, или сведений, на основании которых требуется внести поправки в способы применения препарата, невыгодно фармкомпаниям?

С целью предоставления информации о побочных эффектах препаратов по унифицированному образцу была разработана индивидуальная форма-извещение о нежелательных побочных реакциях и инструкции по ее заполнению. Наиболее распространенным методом регистрации нежелательных побочных реакций является система спонтанных сообщений. Основным принципом данного метода является добровольное или законодательно оговоренное информирование врачами и фармацевтами соответствующих регуляторных органов о выявлении нежелательных побочных эффектов. Но даже в странах с хорошо отлаженной системой фармаконадзора сообщается не более чем о 10% нежелательных побочных реакций от числа выявляемых. Причинами этого могут являться плохое знание системы и трудности в установлении причинной связи между реакцией и приемом лекарственного средства.

Может ли терапия препаратами-дженериками реально обеспечить тот результат в отношении улучше-

ния прогноза жизни больных, который был доказан в крупных контролируемых исследованиях, использовавших оригинальные препараты? Необходимо отметить, что вопрос о клиническом соответствии оригинальных препаратов и препаратов-дженериков актуален во всем мире. Опубликованный в 2008 году в JAMA [17] мета-анализ опубликованных клинических исследований по сравнению оригинальных препаратов и препаратов-дженериков, использующихся в кардиологии, свидетельствует о том, что дженерики с доказанной клинической эквивалентностью оригинальным препаратам существуют.

В настоящее время терапия статинами является обязательной для пациентов группы высокого риска и

больных ИБС и их назначение не вызывает сомнений, так как эти препараты обладают доказанным положительным влиянием на прогноз. К сожалению, в России практические врачи не всегда должным образом правильно и своевременно назначают статины пациентам высокого риска. Частично это связано и с экономическим неблагополучием населения России. При грамотном и своевременном назначении статинов достигаются целевые уровни ХС ЛПНП и снижается вероятность сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому возможно использовать наряду с оригинальными препаратами и дженерики, но только те, у которых должным образом изучены эффективность и безопасность.

Литература

1. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиасфера, 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. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений: роль статинов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2009;(4):80-4.
4. 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.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994;344:1383-9.
6. Waters D.D., Guyton J.R., Herrington D.M. et al. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? Am J Cardiol 2004;93(2):154-8.
7. Cannon C.P., McCabe C.H., Belder R. et al. Design of the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE IT)-TIMI 22 trial. Am J Cardiol 2002;89:860-1.
8. Шальнова С.А., Деев А.Д. Уроки исследования ОСКАР – "Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006 гг." Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;(1):47-53.
9. Белоусов Ю.Б. Дженерики – мифы и реалии. Ремедиум 2003;(июль-август): 4-9.
10. Senn S. In the blood: proposed new requirements for registering generic drugs. Lancet 1998;352:85-6.
11. Meyer G.F. History and regulatory issues of generic drugs. Transplant Proc 1999; 31 (3A Suppl): 10S-12S.
12. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. – Фарматека: 2003;(3):103-4.
13. 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):1088-92.
14. Марцевич С.Ю. Проблема лечения статинами в России: Помогут ли дженерики? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2006;(2):57-60.
15. 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.
16. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости? Вестник Росздравнадзора 2009;(4): 48-51.
17. Kesselheim A., Misono A., Lee J. et al. Clinical equivalence of generic and brand-made drugs used in cardiovascular disease: a systemic review and meta-analysis. JAMA 2008;300:2514-26.
18. Reiner Ž, Barbič-Žagar B. Efficacy and safety of simvastatin (Vasilip) in high – risk patients with hyperlipidemia and with of without cardiovascular disease: the results of a meta – analysis. Liječ Vjesn 2005;127 Suppl 3:62-3.

ВЛИЯНИЕ ЭНАЛАПРИЛА, ДИГОКСИНА, АТЕНОЛОЛА И ДИЛТИАЗЕМА НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ ПРИ СОЧЕТАННЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

А.А. Усанова, А.А.Александровский, А.В. Зорькина, О.М.Киселева

Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск

Влияние эналаприла, дигоксина, атенолола и дилтиазема на перекисное окисление липидов при сочетанных метаболических нарушениях (экспериментальное исследование)

А.А. Усанова, А.А.Александровский, А.В. Зорькина*, О.М.Киселева

Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева. 430005 Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевикская, 68

Цель. Изучить влияние эналаприла, дигоксина, атенолола и дилтиазема на показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты организма при нарушении углеводного и липидного обмена.

Материал и методы. Сочетанные метаболические нарушения у мышей моделировали введением аллоксана и холестерина. Определяли острую токсичность препаратов и оценивали активность супероксиддисмутазы и каталазы, а также содержание малонового диальдегида.

Результаты. На фоне сочетанных метаболических нарушений повышается токсичность дигоксина, дилтиазема, атенолола, а эналаприла – не меняется. Последний препарат обладает антиоксидантным эффектом. Атенолол оказывает прооксидантное действие в миокарде и почках, дилтиазем – в почках.

Заключение. Эналаприл снижает содержание вторичных продуктов ПОЛ в тканях почек в эксперименте и может быть препаратом выбора при необходимости терапии на фоне сочетанных метаболических нарушений.

Ключевые слова: сахарный диабет, дислипидемия, перекисное окисление липидов.

РФК 2009;(6):63–67

Influence of enalapril, digoxin, atenolol and diltiazem on lipid peroxidation in experimental model of complex metabolic disorders

A.A. Usanova, A.A. Aleksandrovsky, A.V. Zorkina*, O.M. Kiselev

Mordovian State University named after N.P. Ogarev. Bolshevitskaya ul. 68, Saransk, Republic of Mordovia, 430005 Russia

Aim. To study influence of enalapril, digoxin, atenolol and diltiazem on lipid peroxidation and antioxidative protection in experimental disorders of glucose and lipid metabolism.

Material and methods. White nonlinear mice were used for modeling of the complex metabolic disorders by alloxan and cholesterol infusion. Evaluation of acute drug toxicity and indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection was performed. Superoxide dismutase and catalase activity, malondialdehyde concentration were evaluated.

Results. Toxicity of digoxin, diltiazem, atenolol in complex metabolic disorders was increased, and toxicity of enalapril was unchanged. Enalapril had antioxidant effect. Atenolol had prooxidative effect in myocardium and kidneys, and diltiazem - in kidneys.

Conclusion. Enalapril showed antioxidant effect and decreased concentration of secondary products of lipid peroxidation in renal tissue. It may be considered as the first line drug in complex metabolic disorders.

Key words: diabetes mellitus, dyslipidemia, lipid peroxidation.

Rational Pharmacother Cardiol 2009;(6):63–67

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

Активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) является одним из звеньев патогенеза многих сердечно-сосудистых заболеваний [1–3], а также сахарного диабета [4,5]. Поэтому исследование влияния фармакологических препаратов на процессы липопероксидации представляется весьма актуальным. Большинство исследований в эксперименте проводилось на интактных животных [6,7]. Изменение антиоксидантно-прооксидантного баланса в организме под влиянием фармакологических препаратов в условиях длительной активации процессов ПОЛ при метаболических нарушениях может привести к прогнозируемым эффектам: как к усугублению патологического процесса, так и, напротив, к предотвращению его прогрессирования [8,9], что должно явиться одним из факторов, определяющих выбор лекарственного средства.

Экспериментальной моделью метаболических из-

менений в миокарде является сахарный диабет [10] в сочетании с гиперхолестеринемией [11].

Цель работы – изучить в эксперименте влияние эналаприла, дигоксина, атенолола и дилтиазема на некоторые показатели ПОЛ и антиоксидантной защиты организма при нарушении углеводного и липидного обмена в эксперименте.

Материал и методы

Определение острой токсичности препаратов (304 нелинейные белые мыши) проводилось путем определения LD₅₀ (по методу Беренса) на фоне сочетанных метаболических нарушений (аллоксан 135 мг/кг внутривенно однократно; холестерин 40 мг/кг ежедневно внутрь в масляном растворе) [11]. Исследуемые препараты вводились внутрь через зонд однократно на 10-е сутки эксперимента; наблюдение вели в течение 14 суток, ежедневно проводили учет смертности жи-

вотных. Во втором разделе исследований, включающем 5 серий, моделировали сочетанные метаболические нарушения по вышеуказанной методике в течение 20 суток. Исследования проводились на 180 нелинейных белых мышах обоего пола массой 20-25 грамм. Животные контрольной группы ($n_1=30$) не получали какой-либо фармакологической коррекции. Животные подопытных групп ($n_2=n_3=n_4=n_5=30$) одновременно с холестериновой нагрузкой ежедневно с 11-го по 20-й день получали внутрь один из исследуемых препаратов в дозе 0,2% от LD_{50} (эналаприл — 0,43 мг/кг; дигоксин — 0,021 мг/кг; дилтиазем — 0,43 мг/кг; атенолол — 0,36 мг/кг). Интактную группу составили 30 животных. В работе использовали дигоксин (ФГУП «Мосхимфармпрепараты» им. Н.А. Семашко); атенолол (ЗАО «Верофарм», г. Белгород); дилтиазем (АО «Плива», Хорватия); эналаприл малеат (Энап, KRKA).

На 21-е сутки под легким эфирным рауш-наркозом у всех животных регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) с помощью игольчатых электродов на электрокардиографе ЭК1Т-03М2. При анализе ЭКГ использовали четырехбалльную систему оценки изменений степени дистрофии миокарда (А.Г. Дембо, Э.В. Земцовский). Животные выводились из опыта путем внутрибрюшинного введения тиопентала натрия в дозе 40 мг/кг.

После завершения эксперимента исследовали активность супероксиддисмутазы (СОД) по методу С. Чевари (1985), активность каталазы по методу М.А. Корольюк (1988), содержание малонового диальдегида при спонтанном (МДА) и железоиндуцированном окислении (FeМДА) по методу С.Г. Конюховой (1989) в плазме крови, эритроцитах, гомогенатах печени, миокарда и почек. Резерв липидов для перекисного окисления (РЛПО) в крови и исследуемых тканях рассчитывали по формуле: $РЛПО = (FeМДА - МДА) / МДА$. В плазме крови исследовали содержание глюкозы с помощью набора реактивов «Глюкоза-ФКД» (Россия); концентрацию общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХсЛПВП) с использованием стандартных реактивов фирмы «Ольвекс» на биохимическом анализаторе ФП-901 (Финляндия). Рассчитывали концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ХсЛПНП) по формуле Фридвальда: $ХсЛПНП = ОХ - ТГ / 2,2 - ХсЛПВП$; индекс атерогенности (ИА) по формуле А.Н. Климова (1980): $ИА = (ОХ - ХсЛПВП) / ХсЛПВП$.

Полученные данные обрабатывали на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ MS Excel. Данные представлены в виде $M \pm m$. Статистическую значимость различий оценивали по критерию t Стьюдента и χ^2 , различия признавали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При оценке острой токсичности препаратов на фоне сочетанных метаболических нарушений было отмечено уменьшение LD_{50} атенолола с $185 \pm 14,68$ мг/кг у интактных животных до $130 \pm 9,67$ мг/кг ($p < 0,05$); LD_{50} дигоксина с $10,8 \pm 1,04$ мг/кг до $6,75 \pm 0,88$ мг/кг ($p < 0,05$); LD_{50} дилтиазема с $190 \pm 14,61$ мг/кг до $140 \pm 14,23$ мг/кг ($p < 0,05$). LD_{50} эналаприла у интактных животных составила $180 \pm 15,70$ мг/кг, а на фоне сочетанных метаболических нарушений — $170 \pm 15,77$ мг/кг ($p > 0,05$).

Летальность к 21-м суткам эксперимента в контрольной группе составила 37%; при введении атенолола — 20% ($p > 0,05$), дилтиазема — 13,3% ($p > 0,05$), дигоксина — 16,6% ($p > 0,05$), на фоне введения эналаприла — 6,6% ($p < 0,01$). У животных контрольной группы средний балл ЭКГ-изменений возрастал ($1,31 \pm 0,24$ до $3,38 \pm 0,26$, $p < 0,001$). Статистически значимое снижение показателя наблюдалось только на фоне введения эналаприла ($2,57 \pm 0,2$ балла, $p < 0,001$). На фоне введения дигоксина показатель составил $3,14 \pm 0,14$ балла, дилтиазема — $2,88 \pm 0,23$ и атенолола — $2,71 \pm 0,29$ балла ($p > 0,05$). На фоне введения дигоксина и атенолола в изотоксичных дозах отмечалось статистически значимое снижение частоты сердечных сокращений.

У животных контрольной группы отмечалось статистически значимое снижение РЛПО и рост содержания МДА в тканях печени на 304%, в эритроцитах — на 120%, в плазме крови — на 84%, в миокарде — на 78%, в почках — на 69%. Уровень FeМДА также возрастал во всех средах по сравнению с интактными мышами. Кроме того, регистрировалось угнетение активности каталазы и СОД: в миокарде — на 43% и 53%, в печени — на 52% и 80%, почках — на 66% и 44%. Активность каталазы снижалась в плазме крови на 47%, в эритроцитах — на 79%. В контрольной группе в плазме крови отмечалось повышение содержания глюкозы — на 79% ($p < 0,001$), содержания ОХ — на 47% ($p < 0,001$), ТГ — в 2,7 раза ($p < 0,001$), ИА — в 24 раза ($0,17 \pm 0,05$ до $4,07 \pm 0,25$ усл.ед., $p < 0,001$), ХсЛПНП — в 12 раз ($p < 0,001$) и снижение содержания ХсЛПВП на 66% ($p < 0,001$) по сравнению с показателями интактных животных.

Во всех подопытных группах отмечалось статистически значимое снижение вторичных продуктов липопероксидации в плазме крови и эритроцитах, менее выраженное при введении атенолола, а также возрастание индекса РЛПО в эритроцитах. В плазме крови по сравнению с показателями контрольной группы повышение РЛПО было выявлено на фоне введения эналаприла и дилтиазема, а на фоне введения атенолола — снижение на 22% ($p < 0,05$). Во всех подопытных сериях наблюдалось возрастание активности каталазы в

Таблица 1. Влияние эналаприла, атенолола, дигоксина и дилтиазема на показатели ПОЛ в плазме крови мышей на фоне сочетанных метаболических нарушений ($M \pm m$)

Параметр	Группа					
	Интактная группа	Контроль	Эналаприл 0,43 мг/кг	Атенолол 0,36 мг/кг	Дигоксин 0,021 мг/кг	Дилтиазем 0,43 мг/кг
Каталаза, мкКат/л·с	0,12±0,001	0,064±0,002 ^a	0,1±0,005 ^{ab}	0,008±0,003 ^{ab}	0,079±0,004 ^{ab}	0,08±0,004 ^{ab}
МДА, ммоль/л	5,03±0,29	9,25±0,37 ^a	5,99±0,38 ^{ab}	8,02±0,65 ^a	6,68±0,28 ^{ab}	6,13±0,3 ^{ab}
FeМДА, ммоль/л	11,66±1,02	14,87±0,8 ^a	12,29±0,49 ^b	11,71±0,72 ^b	10,83±0,23 ^b	10,92±0,35 ^b
РЛПО, %	131±13,6	60,37±3,2 ^a	107,65±9,9 ^b	47,39±5,1 ^{ab}	63,4±6,6 ^a	79,71±8,5 ^{ab}

Здесь и в табл. 2-4 ^a $p < 0,05$ по сравнению с показателями интактной группы; ^b $p < 0,05$ по сравнению с показателями контрольной группы

Таблица 2. Влияние эналаприла, атенолола, дигоксина и дилтиазема на показатели ПОЛ в тканях миокарда мышей на фоне сочетанных метаболических нарушений ($M \pm m$)

Параметр	Группа					
	Интактная группа	Контроль	Эналаприл 0,43 мг/кг	Атенолол 0,36 мг/кг	Дигоксин 0,021 мг/кг	Дилтиазем 0,43 мг/кг
Каталаза, мкКат/л·с	1,62±0,09	0,93±0,04 ^a	1,37±0,04 ^{ab}	1,21±0,4 ^{ab}	1,41±0,03 ^{ab}	1,44±0,03 ^b
СОД, усл.ед.	0,86±0,04	0,40±0,03 ^a	1,38±0,09 ^{ab}	1,11±0,05 ^{ab}	1,09±0,06 ^{ab}	1,13±0,06 ^{ab}
МДА, ммоль/л	9,84±0,56	17,56±0,59 ^a	11,85±0,36 ^{ab}	16,92±0,55 ^a	13,12±0,39 ^{ab}	12,49±0,19 ^{ab}
FeМДА, ммоль/л	19,78±0,7	24,41±0,98 ^a	23,14±0,33 ^a	28,37±0,68 ^{ab}	20,6±0,55 ^b	20,84±0,35 ^b
РЛПО, %	102,49±5,41	38,91±1,12 ^a	95,96±5,28 ^b	67,9±1,8 ^{ab}	57,03±0,99 ^{ab}	67,01±2,78 ^{ab}

Таблица 3. Влияние эналаприла, атенолола, дигоксина и дилтиазема на показатели ПОЛ в тканях печени мышей на фоне сочетанных метаболических нарушений ($M \pm m$)

Параметр	Группа					
	Интактная группа	Контроль	Эналаприл 0,43 мг/кг	Атенолол 0,36 мг/кг	Дигоксин 0,021 мг/кг	Дилтиазем 0,43 мг/кг
Каталаза, мкКат/л·с	1,88±0,08	0,9±0,05 ^a	1,26±0,04 ^{ab}	0,63±0,02 ^{ab}	1,25±0,06 ^{ab}	1,31±0,05 ^{ab}
СОД, усл.ед.	1,62±0,06	0,32±0,03 ^a	0,85±0,04 ^{ab}	0,47±0,02 ^{ab}	0,63±0,04 ^{ab}	0,66±0,03 ^{ab}
МДА, ммоль/л	6,99±0,29	28,2±1,1 ^a	13,9±0,4 ^{ab}	18,6±0,4 ^{ab}	15,2±1 ^{ab}	17,5±0,7 ^{ab}
FeМДА, ммоль/л	16,5±1,04	34,43±1,05 ^a	29,6±0,6 ^{ab}	24,9±0,5 ^{ab}	26,2±1,1 ^{ab}	32,7±0,6 ^a
РЛПО, %	135±7	22,24±1,32 ^a	113,1±4,5 ^{ab}	33,8±1,1 ^{ab}	73,3±5,8 ^{ab}	87,5±4,2 ^{ab}

плазме крови и эритроцитах, особенно при введении эналаприла (табл. 1).

Эналаприл, дигоксин и дилтиазем в изученных дозах снижали содержание вторичных продуктов ПОЛ в миокарде при спонтанном и железоиндуцированном окислении (дигоксин — на 25 и 15%, дилтиазем — на 29 и 15%, эналаприл — на 33%. На фоне введения атенолола, напротив, наблюдался дальнейший рост уровня FeМДА в миокарде на 16% ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. Отмечалось сходное возрастание активности каталазы и СОД (в серии с введением эналаприла — на 47% и 245%, атенолола — на 39% и 178%, дигоксина — на 52% и 173%, дилтиазема — на 55% и 183%). Причем, во всех опытных группах активность СОД даже превышала уровень показателя у интактных животных, особенно значительно на фоне введения эналаприла ($p < 0,001$). Индекс РЛПО также возрастал при введении энала-

прила на 147% ($p < 0,001$), атенолола — на 75% ($p < 0,001$), дилтиазема — на 72% ($p < 0,001$) и дигоксина — на 47% ($p < 0,001$) в отличие от животных контрольной группы (табл. 2).

В печени введение эналаприла, дилтиазема, дигоксина и атенолола привело к статистически значимому снижению накопления МДА на 34-51% и FeМДА на 28-13% по сравнению с контрольной группой. Было выявлено возрастание активности каталазы при введении эналаприла, дигоксина и дилтиазема на 40%, 39% и 46%, соответственно. Однако введение атенолола в дозе 0,2% от LD₅₀ привело к угнетению активности антиперекисного фермента на 30% ($p < 0,05$). В то же время, активность СОД в ткани печени возрастала на фоне введения эналаприла на 166% ($p < 0,001$), дилтиазема — на 106% ($p < 0,001$), дигоксина — на 97% ($p < 0,001$) и атенолола — на 47% ($p < 0,001$), не достигая, однако,

Таблица 4. Влияние эналаприла, атенолола, дигоксина и дилтиазема на показатели ПОЛ в тканях почек мышей на фоне сочетанных метаболических нарушений ($M \pm m$)

Параметр	Группа					
	Интakтная группа	Контроль	Эналаприл 0,43 мг/кг	Атенолол 0,36 мг/кг	Дигоксин 0,021 мг/кг	Дилтиазем 0,43 мг/кг
Каталаза, мкКат/л·с	1,24±0,08	0,42±0,03 ^a	1,32±0,1 ^b	0,48±0,04 ^a	0,87±0,04 ^{ab}	1,05±0,07 ^b
СОД, усл.ед.	1,06±0,05	0,59±0,06 ^a	0,79±0,05 ^{ab}	0,64±0,02 ^a	0,5±0,04 ^a	0,92±0,07 ^b
МДА, ммоль/л	8,95±0,6	15,1±0,4 ^a	8,97±0,41 ^b	18,2±0,4 ^{ab}	15,4±0,4 ^a	12,0±0,3 ^{ab}
FeMДА, ммоль/л	17,68±1,09	22,3±0,9 ^a	17,7±0,7 ^b	28,7±0,4 ^{ab}	25,9±0,6 ^{ab}	21,97±0,48 ^a
РЛПО, %	97,8±2,46	47,3±4,1 ^a	98,2±5,7 ^b	57,9±1,9 ^{ab}	68,9±1,4 ^{ab}	84,02±3,07 ^{ab}

уровня интактных животных. Отмечалось и статистически значимое возрастание индекса РЛПО в ткани печени, особенно при введении эналаприла (табл. 3).

В ткани почек при введении изучаемых препаратов в дозе 0,2% от LD₅₀ снижение содержания вторичных продуктов ПОЛ наблюдалось при введении эналаприла (МДА — на 41%, FeMДА — на 20%) и дигоксина (МДА — на 21%), тогда как дилтиазем (прирост FeMДА на 16%) и особенно атенолол (прирост МДА на 21%, FeMДА — на 29%) оказывали прооксидантное действие. РЛПО возрастал во всех подопытных группах, причем в большей степени при введении эналаприла. Кроме того, в ткани почек отмечалось возрастание активности каталазы при введении эналаприла на 214% ($p < 0,001$), дилтиазема — на 150% ($p < 0,001$) и дигоксина — на 107% ($p < 0,001$) по сравнению с данными в контрольной группе. Атенолол в изученной дозе не оказывал влияния на активность фермента. В то же время активность СОД повышалась при введении дилтиазема на 56% ($p < 0,01$), практически до уровня интактной группы, эналаприла — на 34% ($p < 0,05$). Атенолол и дигоксин не увеличивали активность фермента (табл. 4).

Показатели углеводного и липидного обмена при введении изучаемых препаратов в дозе 0,2% от LD₅₀ практически не отличались от таковых у животных контрольной группы. Только при введении эналаприла наблюдалось некоторое снижение ИА с $4,07 \pm 0,25$ (в контрольной группе) до $3,46 \pm 0,13$ усл.ед. ($p < 0,05$).

Обсуждение

Аллоксановый диабет используется как модель свободнорадикальной патологии и дистрофических изменений в миокарде [10], в основе которых лежит нарушение пластического обеспечения миокарда с постепенным изнашиванием сократительных белков [12,13]. Учитывая роль дислипидемии в качестве прогностического фактора у больных сахарным диабетом, мы дополнительно нагружали мышей экзогенным холестерином [11]. В эксперименте показано,

что сочетание аллоксанового диабета и гиперхолестеринемии усиливает активацию процессов липопероксидации.

По нашим данным, острая токсичность атенолола на фоне сочетанных метаболических нарушений возрастает на 30%, дигоксина — на 37%, дилтиазема — на 26%, а эналаприла — не меняется. Особенностью действия эналаприла в этих условиях было снижение летальности подопытных животных, а также ограничение нарушений реполяризации миокарда. Препарат обладал определенным антиоксидантным действием во всех изученных тканях, повышая активность каталазы, особенно в плазме крови и почках, СОД и индекса РЛПО (в тканях миокарда и печени). Кроме того, он в большей степени снижал содержание вторичных продуктов ПОЛ в тканях почек, чем другие препараты.

При введении атенолола в изученной дозе наблюдалась активация каталазы в плазме крови и эритроцитах, каталазы и СОД в миокарде. Однако снижение вторичных продуктов липопероксидации в плазме крови и эритроцитах при этом было менее выраженным, чем у животных других подопытных серий. В эритроцитах РЛПО возрастал, но в плазме крови наблюдалось его снижение (в отличие от действия других исследованных препаратов). Атенолол в изучаемой дозе не снижал содержание МДА в миокарде, а уровень FeMДА даже возрастал по сравнению с контрольными показателями. В печени отмечалось снижение накопления МДА; активность СОД увеличивалась в меньшей степени, чем у животных других подопытных серий, а активность каталазы угнеталась. В тканях почек при введении атенолола отсутствовала активация антиоксидантных ферментов и наблюдался прооксидантный эффект.

Дигоксин на фоне сочетанных метаболических нарушений снижал содержание МДА в плазме крови и эритроцитах, повышал РЛПО в эритроцитах, активность каталазы в плазме крови, эритроцитах и почках, каталазы и СОД в миокарде и печени. Дигоксин снижал содержание вторичных продуктов липопероксидации в миокарде, печени и почках (по сравнению с данными в контрольной группе), повышал активность каталазы.

При введении дилтиазема наблюдалось снижение вторичных продуктов липопероксидации в плазме крови и эритроцитах, возрастание индекса РЛПО и активности каталазы в эритроцитах и плазме крови, каталазы и СОД в миокарде и почках. Препарат в изученной дозе снижал содержание вторичных продуктов ПОЛ в миокарде и печени и проявлял некоторый прооксидантный эффект в почках.

Заключение

В эксперименте эналаприл обладает антиоксидантным эффектом и снижает содержание вторичных продуктов ПОЛ в тканях почек, в связи с чем может быть препаратом выбора при необходимости терапии в условиях сочетанных метаболических нарушений. При назначении соответствующим больным дилтиазема и ателолола необходимо учитывать возможное влияние этих препаратов на ПОЛ и осуществлять дополнительный контроль состояния антиоксидантной защиты.

Литература

1. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология. 2000;(7):48-61.
2. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Каминный А.И., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты и атеросклероз: Критический анализ проблемы и направление дальнейших исследований. Патогенез. 2004;(1):71-86.
3. Stocker R., Keaney J.F. Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. Physiol Rev 2004;84(4):1381-478.
4. Baynes J.W., Thorpe S.R. Oxidative stress in diabetes. In Packer L., Rosen P., Tritschler H.J., editors. Antioxidants in diabetes management. NY: Marcel Dekker Inc; 2000. P.77-92.
5. Memisogullari R., Taysi S., Bakan E., Capoglu I. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. Cell Biochem Funct 2003;21(3):291-6.
6. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. М: Медицина; 2000.
7. Гацура С.В., Зинчук В.В. Влияние эналаприла малеата и лозартана на размеры экспериментального инфаркта миокарда, сродство гемоглобина к кислороду и некоторые показатели ПОЛ. Эксп клин фармакол. 2004;67(1):19-21.
8. Моругова Т.В., Лазарева Д.Н. Влияние лекарственных средств на свободно-радикальное окисление. Эксп клин фармакол. 2000;63(1):71-5.
9. Ceriello A., Quagliaro L., Piconi L., et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. Diabetes 2004;53(3):701-10.
10. Иванов В.В., Васенева И.В., Юдинцев Н.А. Пероксидация липидов в печени крыс с аллоксановым диабетом. Пробл эндокринол. 1984;30(1):70-3.
11. Артемьева О.В, Зорькина А.В. Изменение действия некоторых аритмогенных факторов в условиях моделирования метаболического дисгомеостаза. Российский кардиологический журнал. 2004;(5):74-77.
12. Матвеева И.В., Звягина В.И., Кременецкая Т.В., Песков Д.Д. Состояние лизосомного протеолиза в миокарде крыс при аллоксановом диабете. Тезисы доклада Российского национального конгресса кардиологов. М.; 2001. С. 248.
13. Иванов Д.А., Гнусаев С.Ф. Современные возможности ранней диагностики и профилактики миокардиодистрофии у детей с сахарным диабетом. Российский медицинский журнал 2003; (3):32-5.

ЛЕЧЕНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА СО СТОЙКИМ ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST



Рабочая группа Европейского общества кардиологов по лечению инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

Авторы (члены рабочей группы): Frans Van de Werf — Председатель (Бельгия)*, Jeroen Van Boven (Нидерланды), Amadeo Betriu (Испания), Carina Blomstrom-Lundqvist (Швеция), Filippo Crea (Италия), Volkmar Falk (Германия), Gerasimos Filippatos (Греция), Keith Fox (Великобритания), Kurt Huber (Австрия), Adnan Kastrati (Германия), Annika Rosengren (Швеция), P. Gabriel Steg (Франция), Marco Tubaro (Италия), Freek Verheugt (Нидерланды), Franz Weidinger (Австрия), Michael Weis (Германия)

Члены Комитета Европейского общества кардиологов 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 Hellems (Нидерланды), Steen Dalby Kristensen (Дания), Keith McGregor (Франция), Udo Sechtem (Германия), Sigmund Silber (Германия), Michal Tendera (Польша), Petr Widimsky (Чехия), José Luis Zamorano (Испания)

Рецензенты: Sigmund Silber, Координатор от CPG, (Германия), Frank V. Aguirre (США), Nawwar Al-Attar (Франция), Eduardo Alegria (Испания), Felicita Andreotti (Италия), Werner Benzer (Австрия), Ole Breithardt (Германия), Nicholas Danchin (Франция), Carlo Di Mario (Великобритания), Dariusz Dudek (Польша), Dietrich Gulba (Германия), Sigrun Halvorsen (Норвегия), Philipp Kaufmann (Швейцария), Ran Kornowski (Израиль), Gregory Y. H. Lip (Великобритания), Frans Rutten (Нидерланды)

Ключевые слова: инфаркт миокарда, подъем сегмента ST, ишемическая болезнь сердца, реперфузионная терапия, вторичная профилактика.

* Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Department of Cardiology, University Hospitals Leuven, Herestraat 49, B-3000 Leuven, Belgium. E-mail: frans.vandewerf@uzleuven.be

Оригинальный текст опубликован в журнале European Heart Journal (2008) 29, 2909–2945, doi:10.1093/eurheartj/ehn416

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. Профессионалам 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)

3. Механические осложнения:

разрыв сердца и митральная регургитация

а. Разрыв сердца

Острый разрыв свободной стенки

Характеризуется сердечно-сосудистым коллапсом с электромеханической диссоциацией, т.е. сохранением электрической активности при отсутствии сердечного выброса и пульса. Обычно заканчивается смертью в течение нескольких минут. Стандартные реанимационные мероприятия неэффективны. Выполнить хирургическое вмешательство удается очень редко.

Подострый разрыв свободной стенки

Примерно в 25% случаев наблюдается подострая клиническая картина (за счет закрытия разрыва тромбом или спайками), что позволяет провести операцию. Клинические проявления могут имитировать повторный инфаркт, учитывая возобновление боли в груди и подъем сегмента ST, однако чаще отмечается внезапное ухудшение гемодинамики с преходящей илистой гипотонией. Наблюдаются классические признаки тампонады сердца, которая может быть подтверждена при эхокардиографии. Хотя при эхокардиографии не всегда удается определить локализацию разрыва, она позволяет увидеть скопление жидкости в перикардальной сумке, сопровождающееся или не со-

проводящееся признаками тампонады. Наличие перикардального выпота само по себе недостаточно для диагностики подострого разрыва свободной стенки, так как он достаточно часто наблюдается при остром инфаркте миокарда (ИМ). Типичный симптом — наличие тромба в виде эхоплотной массы в области перикарда (гемоперикард). Необходимо немедленное хирургическое вмешательство.

Разрыв межжелудочковой перегородки

Диагноз разрыва межжелудочковой перегородки, который можно заподозрить на основании внезапного резкого ухудшения клинического состояния, может быть подтвержден при аускультации (громкий систолический шум), эхокардиографии и/или определении кислорода в правом желудочке. При эхокардиографии определяют локализацию и размер дефекта. Наличие шунта слева-направо может быть выявлено с помощью цветной доплерографии. Для количественной оценки используют пульс-доплерографию. Введение вазодилаторов, например нитроглицерина, внутривенно может привести к некоторому улучшению состояния при отсутствии кардиогенного шока, однако самым эффективным методом является интрааортальная баллонная контрпульсация, которая позволяет подготовить пациента к операции. Неотложное хирургическое вмешательство — единственный шанс выжить для пациента с большим постинфарктным дефектом межжелудочковой перегородки, осложнившимся кардиогенным шоком [120,121]. Оно обоснованно даже при отсутствии нестабильной гемодинамики, учитывая возможность увеличения дефекта [122]. Однако общего мнения по поводу оптимальных сроков операции нет, так как раннее вмешательство затруднено из-за хрупкости некротизированной ткани. Описаны случаи чрескожного закрытия дефекта, однако этот метод нуждается в дополнительном изучении.

b. Митральная регургитация

Митральная регургитация встречается часто и обычно развивается через 2-7 дней. Выделяют три механизма острой митральной регургитации при ИМ: 1) дилатация кольца митрального клапана, 2) дисфункция папиллярной мышцы, которая обычно связана с ИМ нижней стенки, 3) разрыв папиллярной мышцы. У большинства больных острая митральная регургитация возникает в результате дисфункции, а не разрыва папиллярной мышцы. Основная причина частичного или полного отрыва папиллярной мышцы — небольшой инфаркт задне-медиальной папиллярной мышцы, которая снабжается кровью правой или огибающей коронарной артерии [123]. Разрыв папиллярной мышцы приводит к внезапному ухудшению гемодинамики. При резком и выраженном повышении давления в левом предсердии шум

часто имеет низкую интенсивность. При рентгенографии грудной клетки выявляют застой крови в легких (может быть односторонним). Наличие и тяжесть митральной регургитации лучше всего оцениваются при цветной доплер-эхокардиографии. Первоначально определяется гиперкинезия левого желудочка (ЛЖ). Левое предсердие имеет нормальный размер или несколько увеличено. У некоторых пациентов для подтверждения диагноза может потребоваться чреспищеводная эхокардиография. Лечение может проводиться под контролем катетеризации легочной артерии; при регистрации заклинивающего давления в легочных капиллярах могут определяться большие V-волны.

Большинству больных с острой митральной регургитацией показано раннее оперативное лечение, учитывая возможность внезапного ухудшения состояния. При кардиогенном шоке и отеке легких с тяжелой митральной регургитацией необходимо неотложное хирургическое вмешательство. При подготовке к коронарной ангиографии и операции большинству пациентов следует проводить интрааортальную баллонную контрпульсацию.

Протезирование клапана — метод выбора в лечении разрыва папиллярной мышцы, хотя в части случаев можно попытаться провести реконструктивную операцию [124].

4. Аритмии и нарушения проводимости в острую фазу

Угрожающие жизни аритмии, такие как желудочковая тахикардия (ЖТ), фибрилляция желудочков (ФЖ) и полная атриовентрикулярная блокада могут быть первым проявлением ишемии и требуют неотложной коррекции. Эти аритмии являются причиной многих случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) у больных с острой ишемией. Частота ФЖ или стойкой ЖТ у больных ИМ с подъемом сегмента ST достигает 20% [125].

Механизмы аритмий при острой ишемии могут отличаться от таковых при хронической стабильной ишемической болезни сердца (ИБС). Аритмии часто развиваются в результате серьезных состояний, таких как сохраняющаяся ишемия, сердечная недостаточность, или под действием эндогенных факторов, в том числе нарушения уровней калия, дисбаланса вегетативной нервной системы, гипоксии, изменений кислотно-щелочного равновесия, которые могут потребовать коррекции. Необходимость лечения аритмий и неотложность вмешательства зависят от гемодинамических последствий нарушений ритма. Рекомендации приведены в табл. 16 и 17.

а. Желудочковые аритмии

Частота ФЖ в течение 48 ч после развития ИМ с подъемом сегмента ST снижается на фоне более ши-

Таблица 16. Лечение аритмий и нарушений проводимости в острую фазу

Рекомендации	Класс	Уровень
ЖТ и ФЖ с нестабильной гемодинамикой		
Дефибрилляция	I	C
Гемодинамически нестабильная устойчивая мономорфная ЖТ, рефрактерная к кардиоверсии прямым током		
Амиодарон в/в	IIa	B
Лидокаин или соталол в/в*	IIa	C
Чрезвенозная катетерная стимуляция, если аритмия рефрактерна к кардиоверсии или часто рецидивирует, несмотря на лечение антиаритмическими средствами	IIa	C
Повторные симптоматические эпизоды нестойкой мономорфной ЖТ		
Амиодарон, соталол* или другой бета-блокатор* в/в	IIa	C
Полиморфная ЖТ		
При нормальном исходном QT		
Соталол* или другой бета-блокатор*, амиодарон или лидокаин в/в	I	C
При удлинённом исходном QT		
Скорректировать уровни электролитов, магния, стимуляция изопроterenолом или лидокаином	I	C
Обсудить неотложную ангиографию	I	C
Контроль частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий		
Бета-блокаторы или недигидропиридиновые антагонисты кальция (например, дилтиазем, верапамил)** в/в. При отсутствии клинических признаков сердечной недостаточности, бронхоспазма (только для бета-блокаторов) или атриовентрикулярной блокады	I	C
Амиодарон в/в для замедления желудочкового ритма и улучшения функции левого желудочка	I	C
Дигиталис в/в при тяжелой дисфункции левого желудочка и/или сердечной недостаточности	IIb	C
Электрокардиоверсия при тяжелом нарушении гемодинамики, рефрактерной ишемии или неэффективности лекарственных средств	I	C
Антикоагуляция при фибрилляции предсердий		
Гепарин в терапевтической дозе или НМГ в/в	I	C
Синусовая брадикардия с гипотонией		
Атропин в/в	I	C
Временная кардиостимуляция при отсутствии ответа на атропин	I	C
Атриовентрикулярная блокада II степени (Мобиц 2) или III степени с брадикардией, вызывающей гипотонию или сердечную недостаточность		
Атропин в/в	I	C
Временная кардиостимуляция при отсутствии ответа на атропин	I	C
*Соталол и другие бета-блокаторы не следует вводить при низкой фракции выброса		
**Антагонисты кальция следует применять осторожно или избегать их применения у больных сердечной недостаточностью, учитывая их отрицательное инотропное действие		

Таблица 17. Внутривенные дозы рекомендуемых антиаритмических препаратов

Препараты	Болюс	Поддерживающая инфузия
Амиодарон	150 мг в течение 10 мин. Дополнительные болюсы 150 мг могут вводиться в течение 10-30 минут при рецидивирующих аритмиях (не более 6-8 дополнительных болюсов в течение 24 ч)	1 мг/мин в течение 6 ч, затем 0,5 мг/мин при необходимости
Эсмолол	500 мкг/кг в течение 1 мин, а затем 50 мкг/кг/мин в течение 4 мин	60-200 мкг/кг/мин
Метопролол	2,5-5 мг в течение 2 мин; до 3 доз	—
Атенолол	5-10 мг (1 мг/мин)	—
Пропранолол	0,15 мг/кг	—
Дигоксин	0,25 мг каждые 2 ч; до 1,5 мг	—
Лидокаин	0,5-0,75 мг/кг	—
Соталол	20-120 мг в течение 10 мин (0,5-1,5 мг/кг). Можно повторить через 6 ч (максимум 640 мг/сут)	—
Верапамил	0,075-0,15 мг/кг в течение 2 мин	—
Дилтиазем	0,25 мг/кг в течение 2 мин	—
Атропин	Быстрый болюс не менее 0,5 мг; при необходимости введение повторяют (суммарная доза 1,5-2,0 мг; 0,04 мг/кг)	—
Изопроterenол	0,05-0,1 мг/кг/мин; до 2 мкг/кг/мин. Дозу подбирают с учетом частоты сердечных сокращений и ритма	—

рокого применения реперфузии и бета-блокаторов [126]. ФЖ в ранние сроки после развития ИМ ассоциировалась с увеличением внутрибольничной смертности, но не смертности в отдаленные сроки. Риск внезапной смерти зависит в большей степени от тяжести заболевания сердца, а не от частоты или класса желудочковых аритмий [127,128].

Профилактическое применение бета-блокаторов при остром ИМ с подъемом сегмента ST снижает частоту ФЖ [129]. Показана коррекция гипомagneмией и гипокалиемией, учитывая их возможный вклад в развитие ФЖ. Профилактическое введение лидокаина может снизить частоту ФЖ, но, по-видимому, вызывает увеличение смертности за счет брадикардии и асистолии. В связи с этим от данной практики отказались. В целом, лечение показано для профилактики возможных осложнений и снижения риска внезапной смерти. Лечение бессимптомных желудочковых аритмий не имеет смысла, если оно не дает таких эффектов.

Желудочковая экстрасистолия

В острую фазу часто развивается желудочковая экстрасистолия. Роль желудочковых экстрасистол как предиктора ФЖ спорна независимо от их сложности

(полиморфные экстрасистолы, короткие пробежки ЖТ или R-на-T). Специальная терапия не требуется.

Желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков

Нестойкая ЖТ (длительностью менее 30 с) и ускоренный идиовентрикулярный ритм (обычно безопасное следствие реперфузии с частотой сердечных сокращений менее 120 в минуту) при остром ИМ с подъемом сегмента ST не являются надежными предикторами ранней ФЖ. В связи с этим в таких случаях профилактическая антиаритмическая терапия не требуется. При стойкой ЖТ и/или ЖТ с нарушением гемодинамики (наблюдается примерно в 3% случаев) необходима противоаритмическая терапия (табл. 16 и рекомендации по лечению желудочковых аритмий [130]). Если ЖТ или ФЖ сопровождаются отсутствием пульса, лечение проводят в соответствии с рекомендациями по реанимации [22]. После реанимации может быть продолжена профилактическая инфузия амиодарона и бета-блокатора.

b. Наджелудочковые аритмии

Фибрилляция предсердий (ФП) развивается у 10-20% больных ИМ с подъемом сегмента ST и чаще встречается у пожилых людей, а также при тяжелом поражении ЛЖ и сердечной недостаточности. Частота инсульта у больных ИМ с подъемом сегмента ST и ФП выше, чем у пациентов без ФП. ФП ассоциируется с увеличением госпитальной смертности [131]. Рекомендации по лечению больных ФП на фоне ИМ с подъемом сегмента ST преимущественно основываются на мнении экспертов [132].

Аритмии во многих случаях хорошо переносятся, а лечение не требуется. В других случаях тахикардия способствует развитию сердечной недостаточности, поэтому показано неотложное лечение (табл. 16). Антиаритмические средства I класса применять не следует. Целесообразно назначать антикоагулянты, если пациент не получает подобные средства.

Другие наджелудочковые тахикардии встречаются редко и обычно проходят самостоятельно. Может быть эффективным массаж каротидного синуса. При отсутствии противопоказаний назначают бета-блокаторы, а при нестабильной гемодинамике — аденозин внутривенно. Во время введения препарата следует мониторировать ЭКГ.

c. Синусовая брадикардия и блокада сердца

Синусовая брадикардия

Синусовая брадикардия часто развивается (9-25%) в первый час, особенно при инфаркте нижней стенки [133]. В некоторых случаях ее причиной являются опиоиды. Лечение показано при нарушении гемодинамики (см. табл. 16).

Атриовентрикулярная блокада

В 4-х крупных рандомизированных исследованиях частота атриовентрикулярной блокады у больных ИМ с подъемом сегмента ST составила почти 7% [134], стойкой блокады ножки пучка Гиса — 5,3% [135]. У пациентов с перинфарктной атриовентрикулярной блокадой госпитальная и поздняя смертность выше, чем у пациентов с нормальным атриовентрикулярным проведением [134]. Повышение смертности связано с обширным поражением миокарда, которое необходимо для развития блокады сердца, а не с самой блокадой.

Хотя кардиостимуляция не увеличивала выживаемость в отдаленные сроки, тем не менее, она обоснованна при симптоматических брадиаритмиях у больных ИМ с подъемом сегмента ST [136].

При атриовентрикулярной блокаде I степени лечение не требуется. Атриовентрикулярная блокада, связанная с инфарктом нижней стенки, обычно преходящая, сопровождается узким комплексом QRS, желудочковым ритмом более 40 в минуту и низкой смертностью. Атриовентрикулярная блокада у больных ИМ передней стенки чаще локализуется ниже атриовентрикулярного узла и ассоциируется с нестабильным желудочковым ритмом с широким QRS в результате обширного некроза миокарда.

Вновь развившаяся блокада левой ножки пучка Гиса обычно указывает на обширный инфаркт передней стенки и сопровождается высоким риском развития атриовентрикулярной блокады и сердечной недостаточности. Показана временная электрокардиостимуляция. Подключичного доступа следует избегать после тромболизиса или на фоне антитромбиновой терапии.

Инструкции по постоянной электрокардиостимуляции при стойком нарушении проводимости (≥ 14 дней) у больных ИМ с подъемом сегмента ST приведены в рекомендациях Европейского общества кардиологов [137].

5. Стандартная профилактическая терапия в острую фазу

Рекомендации обобщены в табл. 18.

a. Антитромботические средства: аспирин, клопидогрел и антитромбины

См. табл. 5 (РФК 2009;5:79).

b. Антиаритмические средства

Широкое профилактическое применение не основано.

c. Бета-блокаторы

Доказана польза длительного применения бета-блокаторов после ИМ с подъемом сегмента ST; менее убедительно установлена эффективность раннего внут-

Таблица 18. Стандартные профилактические средства в острую фазу ИМ с подъемом сегмента ST

Рекомендации	Класс	Уровень
Аспирин в поддерживающей дозе 75-100 мг	I	A
Клопидогрел в поддерживающей дозе 75 мг	I	A
Неселективные и селективные ингибиторы ЦОГ-2	III	C
Бета-блокаторы в/в	IIb	A
Бета-блокаторы внутрь	I	A
Ингибиторы АПФ: внутрь в первый день всем больным при отсутствии противопоказаний	IIa	A
пациенты группы высокого риска	I	A
Нитраты	IIb	A
Антагонисты кальция	III	B
Магний	III	A
Лидокаин	III	B
Инфузия глюкозы-инсулина-калия	III	B

ривенного введения этих препаратов. Два рандомизированных исследования, в которых изучались результаты внутривенного введения бета-блокаторов у больных, получавших тромболитики [138, 139], были слишком небольшими и не позволили сделать определенные выводы. Анализ post hoc эффективности атенолола в исследовании GUSTO-I и систематизированный обзор не подтвердили целесообразность раннего внутривенного введения бета-блокаторов [140, 141].

В исследовании COMMIT CCS 2-е внутривенное введение метопролола и последующее его пероральное применение до выписки или в течение 4 недель у 45 852 пациентов с предполагаемым ИМ [142] не привело к увеличению выживаемости по сравнению с плацебо. Частота повторного ИМ или ФЖ была ниже в группе метопролола, однако этот эффект нивелировался значительным увеличением частоты кардиогенного шока. Раннее внутривенное введение бета-блокаторов противопоказано больным с клиническими признаками артериальной гипотонии или застойной сердечной недостаточности. Раннее применение этих препаратов может сопровождаться небольшим положительным эффек-

том у гемодинамически стабильных пациентов группы низкого риска. Однако в большинстве случаев бета-блокаторы целесообразно назначать внутрь после стабилизации состояния больного.

d. Нитраты

В исследовании GISSI-3 [143] сравнивали эффективность чрескожного применения нитратов у всех пациентов и только больных с сохраняющейся ишемией (n=19 394). Достоверного снижения смертности на фоне широкого применения нитратов выявлено не было. В исследовании ISIS-4 [144], в котором мононитрат назначали в острую фазу на 1 месяц, также не была подтверждена эффективность нитрата. Таким образом, польза назначения нитратов всем больным острым ИМ с подъемом сегмента ST убедительно не доказана, поэтому их применение не рекомендуется.

e. Антагонисты кальция

При мета-анализе исследований, в которых изучалась эффективность антагонистов кальция в острую фазу ИМ с подъемом сегмента ST, была выявлена недостоверная тенденция к ухудшению исходов [145]. Профилактическое применение этих препаратов не рекомендуется.

f. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина

Установлено, что ингибиторы АПФ следует назначать больным со сниженной фракцией выброса левого желудочка ($\leq 40\%$) или признаками сердечной недостаточности в острую фазу. В исследованиях GISSI-3 [143], ISIS-4 [144] и CHINESE [146] было показано, что лечение ингибиторами АПФ, начатое в первый день, вызывает небольшое, но достоверное снижение смертности в течение последующих 4-6 недель. По данным систематизированного обзора исследований с применением ингибиторов АПФ в острую фазу ИМ с подъемом сегмента ST, препараты этой группы безопасны, хорошо переносятся и вызывают небольшое,

Таблица 19. Дозы ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в исследованиях у больных ИМ

	Стартовая доза	Целевая доза
GISSI-3 [143] лизиноприл	5 мг	10 мг
ISIS-4 [144] каптоприл	6,25 мг, 12,5 мг через 2 ч, 25 мг через 10-12 ч	50 мг два раза в день
CHINESE [146] каптоприл	6,25 мг, 12,5 мг через 2 ч	12,5 мг три раза в день
SMILE [214] зофеноприл	7,5 мг, повторно через 12 ч увеличение вдвое	30 мг два раза в день
AIRE [213] рамиприл	2,5 мг два раза в день, затем 5 мг два раза в день	5 мг два раза в день
SAVE [212] каптоприл	6,25 мг, увеличение до 25 мг три раза в день	50 мг три раза в день
TRACE [215] трандолаприл	0,5 мг	4 мг
VALIANT [221] валсартан	20 мг, увеличение дозы в 4 этапа	160 мг два раза в день
OPTIMAAL [220] лозартан	12,5 мг	50 мг
EPHESUS [222] эплеренон	25 мг	50 мг

но достоверное снижение смертности в течение 30 дней (в основном, в первую неделю) [144]. При отсутствии противопоказаний ингибиторы АПФ следует назначать в первые 24 ч [147]. Применение ингибиторов АПФ возможно у всех пациентов или только у больных группы высокого риска. Если пациент не переносит ингибитор АПФ, назначают блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) (раздел Н). Дозы указаны в табл. 19.

г. Магний

Крупное исследование ISIS-4 [144] не подтвердило эффективность магния, хотя нельзя исключить, что схема его применения была неоптимальной. Крупное исследование MAGIC подтвердило целесообразность широкого внутривенного применения магния у больных ИМ с подъемом сегмента ST [148].

h. Глюкоза-инсулин-калий

Хотя в небольших исследованиях поляризующая смесь оказывала благоприятное влияние на метаболизм ишемизированного миокарда, в больших дозах она не снижала смертность, частоту остановки сердца и кардиогенного шока более чем у 20 000 пациентов в исследовании CREATE-ECLA [94]. Соответственно, применение поляризующей смеси у больных ИМ с подъемом сегмента ST не показано.

6. Лечение специфических типов инфаркта

а. Инфаркт миокарда правого желудочка

Диагностика ИМ правого желудочка имеет большое значение, так как он может привести к развитию кардиогенного шока, стратегия лечения которого отличается от таковой шока при тяжелой дисфункции ЛЖ.

ИМ правого желудочка может быть заподозрен на основании характерной, но мало чувствительной триады — артериальной гипотонии, прозрачных легочных полей и повышенного югулярного венозного давления у пациента с нижним ИМ с подъемом сегмента ST. Для ИМ правого желудочка характерен подъем ST в V4R; это отведение следует всегда регистрировать при нижнем ИМ и шоке. Зубцы Q и подъем сегмента ST в V1-3 также указывают на инфаркт правого желудочка. Диагноз может быть подтвержден при эхокардиографии, которая позволяет выявить поражение правого желудочка различной степени выраженности.

Если причиной гипотонии или шока является инфаркт правого желудочка, необходимо поддерживать преднагрузку этой камеры сердца. По возможности желательно избегать применения вазодилататоров, таких как опиоиды, нитраты, диуретики и ингибиторы АПФ/БРА. Во многих случаях эффективно внутривенное введение жидкости. Первоначально ее можно вводить быстро под контролем гемодинамики. Инфаркт правого желудочка часто осложняется ФП. Ее необхо-

димо быстро купировать, учитывать роль систолы предсердия в наполнении правого желудочка. В случае развития блокады сердца показана двухкамерная электрокардиостимуляция. Следует как можно быстрее провести чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), так как оно может быстро улучшить гемодинамику [149]. Высказывались сомнения по поводу эффективности тромболитической терапии при ИМ правого желудочка [150], однако она обоснованна при наличии гипотонии и невозможности выполнить ЧКВ.

б. Инфаркт миокарда у больных диабетом

Сахарным диабетом страдают 20% больных ИМ; ожидается, что этот показатель будет увеличиваться [151-153]. У больных диабетом могут наблюдаться атипичные симптомы. Частым осложнением является сердечная недостаточность. У пациентов с диабетом и ИМ с подъемом сегмента ST смертность в два раза выше, чем у пациентов без диабета [154,155]. Тем не менее, больные диабетом не получают такое же интенсивное лечение, как пациенты без диабета, что сопровождается ухудшением прогноза и, возможно, связано с опасениями по поводу лекарственных осложнений [156,157]. При наличии показаний у больных диабетом не следует отказываться от тромболиза, даже при наличии ретинопатии [158]. Лечение статинами, бета-блокаторами и ингибиторами АПФ у больных диабетом, по крайней мере, не менее эффективно и безопасно, чем у пациентов без диабета [157,159-161].

Ухудшение показателей гликемии у больных диабетом, госпитализированных с острым коронарным синдромом, отражает острый стресс при внезапном ухудшении функции ЛЖ и оказывает влияние на клинические исходы. Более высокие уровни глюкозы при поступлении у больных диабетом и ИМ с подъемом сегмента ST ассоциируются с повышенной смертностью [162,163]. Жесткий контроль гликемии путем инфузии инсулина с переходом на многократные инъекции этого препарата приводил к снижению смертности у больных диабетом по сравнению со стандартной пероральной сахароснижающей терапией [164-166]. Однако в исследовании DIGAMI-2 (n=1253) не было выявлено разницы в смертности больных сахарным диабетом, получавших инфузию инсулина в острую фазу с последующей длительной инсулинотерапией, инфузию инсулина с последующей стандартной сахароснижающей терапией или стандартную сахароснижающую терапию, что, вероятно, было связано с сопоставимым контролем гликемии в трех группах [167]. Гипергликемия была одним из самых важных предикторов исходов в этом исследовании, поэтому у больных сахарным диабетом рекомендуется поддерживать уровень глюкозы в нормальном диапазоне. Рекомендуемые целевые уровни глюкозы составляют

90-140 мг% (5-7,8 ммоль/л) [168]. Тем не менее, следует избегать снижения гликемии до менее 80-90 мг% (4,4-5 ммоль/л), так как ишемия, вызванная гипогликемией, также может оказывать влияние на исходы у пациентов с острым коронарным синдромом [169].

с. Пациенты с дисфункцией почек

Двухлетняя смертность у больных ИМ с подъемом сегмента ST и терминальной почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) значительно выше, чем в общей популяции [170]. Это объясняется, с одной стороны, наличием большего числа сердечно-сосудистых факторов риска, а с другой стороны, тем, что таким пациентам реже проводят реперфузию в острую фазу из-за более высокой частоты кровотечений и риска нарастания почечной недостаточности под действием контрастных средств [171,172].

Хотя рекомендации по лечению ИМ с подъемом сегмента ST у пациентов с дисфункцией почек в целом соответствуют таковым у больных без заболевания почек, необходимо учитывать риск дальнейшего ухудшения функции почек при введении контрастного вещества при первичном ЧКВ и применении ингибиторов АПФ, БРА и диуретиков.

Е. Ведение пациентов на более позднем госпитальном этапе

Ведение пациентов на более позднем госпитальном этапе зависит от распространенности некроза миокарда, демографических показателей и наличия сопутствующих заболеваний. Если симптомы проходят, а степень поражения миокарда минимальна, пациент может быть выписан через несколько дней, особенно после успешного ЧКВ, тогда как при наличии выраженной дисфункции ЛЖ и высокого риска развития новых исходов может потребоваться более длительная госпитализация.

1. Мобилизация

Пациенты с тяжелым поражением ЛЖ должны находиться в постели в первые 12-24 ч. За этот срок можно оценить развитие осложнений. В неосложненных случаях пациент может садиться в постели в конце первого дня, а также ухаживать за собой и самостоятельно принимать пищу. На следующий день ему можно разрешить вставать. Через несколько дней такие пациенты могут проходить до 200 м по ровной поверхности, а затем подниматься по лестнице. В случае развития сердечной недостаточности, шока или серьезных аритмий пациент должен соблюдать постельный режим в течение более длительного срока. Физическую активность увеличивают медленно в зависимости от симптомов и распространенности поражения миокарда.

2. Лечение осложнений в стационаре

а. Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии

Эти осложнения ИМ в настоящее время встречаются относительно редко, исключая пациентов, которые вынуждены соблюдать постельный режим из-за сердечной недостаточности. Для профилактики тромбоэмболических осложнений в таких случаях назначают НМГ в низких дозах и используют компрессионный трикотаж. Если развивается тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии, назначают НМГ в терапевтических дозах, а затем пероральные антикоагулянты на 3-6 месяцев.

б. Внутривенный тромб и системные эмболии

При эхокардиографии может быть выявлен внутривенный тромб, особенно у больных распространенным инфарктом передней стенки. Если тромб подвижный и выбухает в полость желудочка, проводят лечение нефракционированным гепарином внутривенно или низкомолекулярным гепарином (НМГ), а затем пероральными антикоагулянтами в течение, по крайней мере, 3-6 месяцев.

с. Перикардит

Острый перикардит может осложнить трансмуральный ИМ. Он сопровождается болью в груди, которая может быть неправильно расценена как симптом повторного ИМ или стенокардия. Боль имеет острый характер и связана с положением тела и дыханием. Диагноз подтверждается шумом трения перикарда. Для купирования сильной боли можно назначить аспирин внутривенно в высокой дозе (1000 мг/сут) или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Геморрагический выпот с тампонадой сердца встречается редко и может быть связан с антитромботической терапией. Его выявляют при эхокардиографии. При ухудшении гемодинамики проводят перикардиоцентез. Антитромбиновую терапию следует прекратить, за исключением тех случаев, когда имеются абсолютные показания к ее продолжению.

д. Поздние желудочковые аритмии

ЖТ и ФЖ, развивающиеся в первые 24-48 ч, позволяют предсказать рецидивирующие аритмии. Аритмии, наблюдающиеся в более поздние сроки, чаще рецидивируют и сопровождаются повышенным риском внезапной смерти [173].

У больных с желудочковыми тахикардиями необходимо активное лечение сердечной недостаточности и исключение и купирование ишемии миокарда. В случае развития ФЖ или полиморфной ЖТ показана реваскуляризация миокарда для снижения риска внезапной смерти [130]. Однако в контролируемых исследованиях влияние реваскуляризации на риск ЖТ или

ФЖ после ИМ с подъемом сегмента ST не изучалось. Наблюдения свидетельствуют о том, что реваскуляризация не предупреждает рецидивирующую остановку сердца у пациентов с выраженным нарушением функции ЛЖ или стойкой мономорфной ЖТ, даже если первичная аритмия была следствием преходящей ишемии [174, 175].

В нескольких проспективных многоцентровых клинических исследованиях было установлено улучшение выживаемости при имплантации кардиовертера-дефибриллятора больным высокого риска с дисфункцией ЛЖ (фракция выброса менее 40%) после ИМ [176-178]. По сравнению со стандартной антиаритмической терапией имплантация кардиовертера-дефибриллятора приводила к снижению смертности на 23-55% в зависимости от степени риска. В связи с этим данный подход считают методом выбора в профилактике смерти у больных с выраженной дисфункцией ЛЖ, у которых наблюдается стойкая ЖТ с нарушением гемодинамики или проводились успешные реанимационные мероприятия по поводу ФЖ, не рецидивирующей в первые 24-48 ч [130]. Электрофизиологическое тестирование с катетерной аблацией иногда оказывается эффективным в лечении некоторых аритмий, например связанных с механизмом re-entry при блокаде ножки пучка Гиса.

У больных со стойкой мономорфной ЖТ без нарушений гемодинамики риск внезапной смерти обычно, но не всегда сравнительно низкий (2% в год) [179]. Если эпизоды ЖТ возникают относительно редко, возможна имплантация кардиовертера-дефибриллятора, которая позволяет избежать недостаточно эффективной антиаритмической терапии и ее осложнений. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора обоснованна также при рецидивирующей стойкой ЖТ у больных с нормальной или практически нормальной функцией ЛЖ. От использования электрофизиологического метода для оценки эффективности антиаритмических средств в настоящее время практически отказались.

Возможность увеличения продолжительности жизни при подавлении бессимптомной нестойкой ЖТ не доказана, поэтому лечение такой аритмии при отсутствии нестабильности гемодинамики не показано. Средствами выбора в лечении симптоматической нестойкой ЖТ у больных, не отвечающих на бета-адреноблокаторы, считают соталол или амиодарон.

В рандомизированных исследованиях эффективность антиаритмических препаратов (за исключением бета-блокаторов), в первичном лечении угрожающих жизни аритмий или профилактике внезапной смерти, не доказана; поэтому подобные средства не следует применять с этой целью. В особых ситуациях возможна терапия амиодароном. В исследовании SCD-HeFT не была подтверждена польза амиодарона у больных сердечной недостаточностью II функционального класса

по NYHA и продемонстрирован возможный вред препарата у пациентов с III функциональным классом и фракцией выброса $\leq 35\%$ [176].

е. Постинфарктные стенокардия и ишемия

Стенокардия, рецидивирующие ишемия или инфаркт в раннем периоде после успешного тромболитика или ЧКВ — это абсолютные показания к неотложной (повторной) коронарной ангиографии и при необходимости — ЧКВ или аорто-коронарному шунтированию (АКШ).

Хотя результаты нескольких исследований показали, что проходимость инфаркт-связанной коронарной артерии указывает на благоприятный поздний прогноз, не доказано, что позднее ЧКВ, которое проводится только для восстановления ее проходимости, дает благоприятный эффект. В исследовании ОАТ реваскуляризация окклюзированной инфаркт-связанной артерии при ЧКВ, выполненном через 3-28 дней после ИМ у 2 166 стабильных пациентов (отсутствие боли в груди или признаков сохраняющейся ишемии), не привела к снижению риска смерти, повторного инфаркта или сердечной недостаточности и сопровождалась повышением риска повторного инфаркта в течение 4-летнего наблюдения [24].

Аортокоронарное шунтирование обоснованно, если симптомы не контролируются с помощью других средств или при коронарной ангиографии определяются стеноз главного ствола левой коронарной артерии или поражение трех сосудов с низкой функцией ЛЖ.

Г. Оценка риска

1. Показания и сроки

Разработано несколько индексов, позволяющих рассчитать риск на основании доступных параметров в острую фазу до реперфузии [20, 21, 180]. После реперфузии важно выделить пациентов, у которых имеется высокий риск неблагоприятных исходов, таких как повторный инфаркт или смерть, и назначить адекватное лечение для профилактики подобных осложнений. Риск со временем снижается, поэтому необходима его ранняя оценка. Если в острую фазу не проводилась ангиография, размер инфаркта и остаточную функцию ЛЖ оценивают при эхокардиографии в первые 24-48 ч. Сроки дальнейших исследований зависят от возможностей лечебного учреждения и от того, проводились ли ангиография и ЧКВ. На фоне более широкого применения первичного ЧКВ оценка риска перед выпиской имеет меньшее значение, так как проведение вмешательства означает, что проходимость инфаркт-связанной коронарной артерии восстановлена и состояние других коронарных артерий известно.

Если перед ЧКВ в острую фазу была выполнена ан-

гиография, но существует возможность развития ишемии в области инфаркта или на других участках миокарда, то в амбулаторных условиях через 4-6 недель целесообразно провести пробу с нагрузкой на велоэргометре или тредмиле или другие неинвазивные исследования (сцинтиграфия, эхокардиография или МРТ) (табл. 20). Относительные преимущества или недостатки этих стресс-тестов у больных, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST, изучены недостаточно. Если основное беспокойство вызывает риск аритмии, перед выпиской может быть проведено электрофизиологическое тестирование (см. ниже).

У всех пациентов следует определять метаболические маркеры риска, включая уровни общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов и глюкозы в плазме, а также оценивать функцию почек. Установлено, что средние уровни липидов характеризуются низкой вариабельностью в течение 4 дней после острого коронарного синдрома и могут быть использованы для выбора тактики дальнейшего лечения [181].

2. Оценка жизнеспособного миокарда

Дисфункция ЛЖ после ИМ с подъемом сегмента ST может быть следствием некроза, оглушения жизнеспособного миокарда в области очага инфаркта, гибернации жизнеспособного миокарда или комбинации всех трех факторов [181b]. Простое оглушение обычно проходит в течение 2-х недель после острой ишемии, если восстановлена перфузия, однако при сохранении ишемии оглушение может перейти в гибернацию. В этом случае для восстановления функции миокарда требуется реваскуляризация. Эти представления имеют особое значение для пациентов с выраженной дисфункцией ЛЖ после ИМ, когда обсуждается целесообразность реваскуляризации.

Существует несколько методов диагностики жизнеспособного миокарда. Чаще всего применяют пер-

фузионную сцинтиграфию миокарда с Tl-201 или Tc-99m и стресс-эхокардиографию (обычно с добутамином), в то время как МРТ и ПЭТ менее доступны.

3. Оценка риска аритмий для профилактики внезапной смерти

Первичная профилактика проводится у пациентов группы риска, у которых отсутствуют жизнеугрожающие желудочковые аритмии или ВСС в анамнезе.

Если симптоматические аритмии отсутствуют, а фракция выброса составляет $\geq 40\%$, то риск ВСС низкий, а дополнительные исследования или профилактическое лечение не показаны.

Помимо сниженной фракции выброса факторы риска ВСС включают нестойкую ЖТ, сердечную недостаточность и стойкую мономорфную ЖТ, которая индуцируется при электрофизиологическом исследовании. Важно подчеркнуть, что возможность стратификации больных на основании факторов риска, помимо указанных выше, ограничена, учитывая недостаток крупных проспективных исследований. Хотя могут быть информативны альтернирующий зубец T [182] и другие методы ЭКГ (вариабельность/турбулентность частоты сердечных сокращений, дисперсия интервала QT, чувствительность барорефлекса и усредненная ЭКГ), необходимы дополнительные исследования для уточнения их роли в оценке риска ВСС в различных клинических ситуациях.

G. Реабилитация и консультация перед выпиской

Цель реабилитации — восстановление полноценной жизнедеятельности, включая возвращение к работе. В процессе реабилитации необходимо принимать во внимание физические, психологические и социально-экономические факторы. Реабилитацию следует рекомендовать всем больным, перенесшим ИМ с подъемом сегмента ST. Ее необходимо начинать как можно

Таблица 20. Методы визуализации сердца: сроки и информативность

	При поступлении	В течение 48 ч	До или после выписки
Эхокардиография в покое*	Если необходима для подтверждения диагноза	Функция ЛЖ и тромб	Функция ЛЖ, сердечная недостаточность, шок или новый шум
Стресс-ЭКГ			Ишемия
Стресс SPECT			Жизнеспособность, ишемия, размер ИМ
Стресс-эхокардиография			Жизнеспособность и ишемия
ПЭТ (в покое)			Жизнеспособность
МРТ (в покое, стресс, с контрастом)			Функция ЛЖ, размер инфаркта, жизнеспособность и ишемия
* трансторакальная или трансэзофагальная. SPECT – single-photon emission computed tomography (фотонно-эмиссионная компьютерная томография), ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография			

раньше после госпитализации и продолжать в последующие недели и месяцы. Программы реабилитации должны быть мультидисциплинарными и направленными на уменьшение факторов риска коронарной болезни сердца (см. раздел Н [183]). Реабилитация в домашних условиях и в стационаре дает сопоставимый эффект [184]. Более подробно программы реабилитации рассматриваются в рекомендациях соответствующей рабочей группы Европейского общества кардиологов [185].

1. Психологические и социально-экономические аспекты

Тревога практически неизбежна как у пациентов, так и у их близких, поэтому их необходимо успокоить и рассказать о характере заболевания. Следует предупредить, что после ИМ часто наблюдаются депрессия и раздражительность, которые нередко возникают после выписки. Отрицание, которое может выполнять протективную функцию в острую фазу, в более поздние сроки мешает пациенту смириться со своим заболеванием. Крупные исследования продемонстрировали прогностическое значение психосоциальных факторов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [186]; наиболее убедительно доказана негативная роль депрессии после инфаркта. Однако вопрос о том, является ли депрессия независимым фактором риска, остается неясным. Кроме того, не доказано, что соответствующие вмешательства, направленные на указанные факторы, могут улучшить прогноз [187, 189].

Перед выпиской следует обсудить вопрос о возвращении к работе и возобновлении других видов деятельности.

2. Образ жизни

Пациента и его близких необходимо информировать о возможных причинах коронарной болезни сердца. Пациенту следует дать рекомендации по здоровой диете, контролю массы тела, прекращению курения и физической активности (раздел Н) [183].

3. Физическая активность

Всем пациентам следует дать рекомендации по физической активности с учетом возраста, исходного уровня физической нагрузки и физических ограничений. В отдельных случаях проводят пробу с нагрузкой, которая позволяет не только получить важную информацию, но и успокоить пациента, испытывающего тревогу. При мета-анализе результатов изучения реабилитационных программ в дореперфузионную эру было отмечено значительное снижение смертности [189]. Сходные результаты были получены в недавно выполненном мета-анализе, в который включены исследования, проводившиеся до 2003 г [190].

Н. Вторичная профилактика

Ишемическая болезнь сердца — хроническое заболевание, а у больных, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST, имеется высокий риск развития новых осложнений и преждевременной смерти. У 8-10% больных в течение года после ИМ развивается повторный инфаркт [191], а смертность после выписки значительно превышает таковую в общей популяции.

Различные вмешательства улучшают прогноз у больных, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST. Хотя длительная терапия должна проводиться под наблюдением врача общей практики, вероятность применения необходимых средств повышается, если они были назначены во время госпитализации. Кроме того, перед выпиской пациенту следует дать рекомендации по улучшению образа жизни. Изменить привычный образ жизни бывает нелегко, поэтому после выписки следует контролировать, как пациент выполняет полученные рекомендации. Для этого необходимо тесное сотрудничество кардиолога и врача общей практики. Рекомендации приведены в табл. 21 и 22.

1. Прекращение курения

У курильщиков риск развития ИМ с подъемом сегмента ST в 2 раза выше, чем у некурящих [192], что указывает на выраженный протромботический эффект курения. Результаты наблюдений свидетельствуют о том, что в случае прекращения курения риск смерти в ближайшие годы снижается, по крайней мере, на 1/3 по сравнению с таковым у пациентов, продолжающих курить [193]. Отказ от курения, вероятно, одна из самых эффективных мер вторичной профилактики. Необходимо прилагать все усилия, чтобы пациент бросил курить. Пациенты не курят в острую фазу ИМ с подъемом сегмента ST, а период реконвалесценции — идеальное время, когда курильщику необходимо помочь отказаться от вредной привычки. Однако после выписки пациенты часто вновь начинают курить, поэтому они должны оставаться под постоянным наблюдением в фазу реабилитации. Могут оказаться полезными никотинзаместительные средства, бупропион и антидепрессанты [183]. Установлена безопасность никотиновых пластырей при остром коронарном синдроме [194]. В рандомизированном исследовании доказана эффективность программы, осуществлявшейся под контролем медсестер [195]. В каждом лечебном учреждении должен быть принят протокол борьбы с курением.

2. Диета, пищевые добавки и контроль массы тела

Недавно был проведен систематизированный обзор рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучалась эффективность диеты во вторичной профилактике [196]. В настоящее время па-

Таблица 21. Длительная медикаментозная терапия после ИМ с подъемом сегмента ST

Рекомендации	Класс	Уровень
Антитромбоцитарные средства/антикоагулянты		
Аспирин (75-100 мг/сут) у всех больных без аллергии	I	A
Клопидогрел (75 мг/сут) в течение 12 мес у всех больных	IIa	C
Клопидогрел (75 мг/сут) у всех больных, которым противопоказан аспирин	I	B
Пероральные антикоагулянты (МНО 2-3) у больных, которые не переносят аспирин и клопидогрел	IIa	B
Пероральные антикоагулянты при наличии показаний (фибрилляция предсердий, тромб ЛЖ, искусственный клапан)	I	A
Пероральные антикоагулянты (МНО 2-3) в сочетании с аспирином (75-100 мг) при наличии высокого риска тромбоэмболических осложнений	IIa	B
Пероральные антикоагулянты в сочетании с аспирином и клопидогрелом (недавно выполненное стентирование + показания к пероральным антикоагулянтам) ^a	IIb	C
Пероральные антикоагулянты в сочетании с клопидогрелом или аспирином (недавно выполненное стентирование + показания к пероральным антикоагулянтам и повышенный риск кровотечений)	IIb	C
Бета-блокаторы		
Бета-блокаторы внутрь у всех больных при отсутствии противопоказаний независимо от АД и функции ЛЖ	I	A
Ингибиторы АПФ и БРА		
Ингибиторы АПФ следует назначать всем больным при отсутствии противопоказаний (независимо от АД и функции ЛЖ)	IIa	A
БРА назначают всем больным, которые не переносят ингибиторы АПФ, независимо от АД и функции ЛЖ	IIa	C
Статины		
Статины назначают всем больным при отсутствии противопоказаний независимо от уровня холестерина; лечение начинают как можно раньше и добиваются снижения уровня холестерина ЛПНП до <100 мг% (2,5 ммоль/л) (см. также табл. 22)	I	A
Вакцинация против гриппа		
Все пациенты	I	B

^a Если необходима длительная антикоагуляция, то после имплантации стентов без покрытия показана более короткая тройная терапия, что снижает риск кровотечений. МНО – международное нормализованное отношение.

циентам рекомендуют [183] (1) разнообразное питание; (2) ограничивать калорийность пищи, чтобы избежать повышения массы тела; (3) увеличить потребление фруктов и овощей, а также злаков, рыбы (особенно жирной), постного мяса и обезжиренных молочных продуктов; (4) заменять насыщенные и транс-жиры мононенасыщенными и полиненасыщенными жирами (овощи и морепродукты) и снизить потребление жиров <30% калорийности пищи (менее 1/3 – насыщенные жиры); (5) уменьшить потребление соли при повышении АД. Многие готовые продукты содержат много соли и жира сомнительного качества.

Эффективность антиоксидантов, диеты с низким гликемическим индексом и снижения уровня гомоцистеина после ИМ с подъемом сегмента ST не доказана. Роль омега-3-жирных кислот во вторичной профилактике остается неясной [183]. В единственном (открытом) рандомизированном исследовании GISSI prevenzione у больных, перенесших ИМ, применение рыбьего жира в дозе 1 г/сут на фоне средиземноморской диеты привело к значительному снижению общей и сердечно-сосудистой смертности [197]. Однако при мета-анализе, включающем указанное выше исследование, снижения смертности или частоты сердечно-сосудистых исходов

выявлено не было [198]. В настоящее время у больных ИМ с подъемом сегмента ST возрастает значение ожирения. Индекс массы тела (ИМТ) составляет ≥ 30 кг/м², по крайней мере, у трети европейцев и четверти европейцев с острым коронарным синдромом в возрасте менее 65 лет [199]. В руководстве Европейского общества кардиологов [183] рекомендуемый ИМТ составляет <25 кг/м². Снижение массы тела рекомендуется, если ИМТ составляет 30 кг/м² или более или окружность талии превышает 102/88 см (мужчины/женщины), так как похудание может привести к уменьшению многих факторов риска, связанных с ожирением. Однако влияние снижения массы тела как такового на смертность не доказано.

3. Физическая активность

Физические нагрузки на протяжении многих лет используются с реабилитационными целями после ИМ с подъемом сегмента ST. Польза регулярных физических нагрузок убедительно доказана у больных стабильной коронарной болезнью сердца. Выделяют 4 механизма снижения частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов на фоне увеличения физической активности: (1) улучшение функции эндотелия;

Таблица 22. Контроль специфических сердечно-сосудистых факторов риска и дисфункции ЛЖ

Рекомендации	Класс	Уровень
Прекращение курения		
При каждом визите рекомендовать бросить курить и избегать пассивного курения	I	B
При продолжении курения рекомендовать бупропион и никотинзаместительные средства	I	B
Антидепрессанты	IIa	C
Физическая активность		
Умеренные аэробные нагрузки (интенсивность выбирают с учетом пробы с нагрузкой) не менее 5 раз в неделю	I	B
У больных группы высокого риска реабилитационные программы под контролем врача	I	B
Лечение диабета		
Модификация образа жизни и фармакотерапия (целевой уровень HbA _{1c} <6,5%)	I	B
Интенсивный контроль других факторов риска (гипертония, ожирение, дислипидемия)	I	B
Консультация диabetолога	I	C
Диета и снижение массы тела		
Снижение массы тела, если ИМТ ≥30 кг/м ² или окружность талии >102/88 см (мужчины/женщины)	I	B
Снижение потребления соли и насыщенных жиров и регулярное употребление овощей, фруктов и рыбы	I	B
Повышение потребления омега-3-жирных кислот (жирная рыба)	IIb	B
Рыбий жир 1 г при низком потреблении жирной рыбы	IIa	B
От умеренного употребления алкоголя можно не отказываться	I	B
Контроль АД		
Модификация образа жизни и антигипертензивная терапия (целевое АД <130/80 мм рт. ст.)	I	A
Контроль липидов		
Статины у всех больных при отсутствии противопоказаний независимо от уровня холестерина; начинают как можно быстрее, чтобы добиться снижения уровня холестерина ЛПНП до <100 мг% (2,5 ммоль/л)	I	A
У пациентов высокого риска целесообразно добиваться снижения уровня холестерина ЛПНП до <80 мг% (2,0 ммоль/л)	IIa	A
Более активная модификация образа жизни при уровне триглицеридов >150 мг% (1,7 ммоль/л) и/или холестерина ЛПВП до <40 мг% (1,0 ммоль/л)	I	B
Фибраты или омега-3-жирные кислоты у больных, которые не переносят статинов, особенно при уровне триглицеридов >150 мг% (1,7 ммоль/л) и/или холестерина ЛПВП <40 мг% (1,0 ммоль/л)	IIa	B
Лечение сердечной недостаточности или дисфункции ЛЖ		
Бета-блокаторы внутрь всем больным при отсутствии противопоказаний	I	A
Ингибиторы АПФ всем больным при отсутствии противопоказаний	I	A
БРА (валсартан) всем больным, которые не переносят ингибиторов АПФ, при отсутствии противопоказаний	I	B
Антагонисты альдостерона при снижении фракции выброса до ≤40% и наличии сердечной недостаточности или диабета, если уровень креатинина <2,5 мг% у мужчин и <2,0 мг% у женщин, а уровень калия <5,0 ммоль/л	I	B
Ресинхронизация у больных с фракцией выброса ≤35% и длительностью QRS ≥120 мс, если сохраняется III-IV функциональный класс по NYHA, несмотря на оптимальную терапию (при отсутствии оглушения)	I	A
Профилактика внезапной смерти		
Кардиовертер-дефибриллятор, если фракция выброса ≤30-40% и NYHA ≥II-III не менее чем через 40 дней после ИМ с подъемом ST	I	A
Кардиовертер-дефибриллятор, если фракция выброса ≤30-35% и NYHA I не менее чем через 40 дней после ИМ с подъемом ST	IIa	B

(2) профилактика прогрессирования коронарного атеросклероза; (3) снижение риска тромбообразования; (4) улучшение коллатерального кровотока. По данным крупного мета-анализа, физические тренировки в рамках программы реабилитации привели к снижению смертности больных ишемической болезнью сердца на 26% [200]. Следует подчеркнуть, что помимо влияния на смертность физические нагрузки могут давать другие благоприятные эффекты, в част-

ности увеличение переносимости физической нагрузки, функций сердечно-легочной системы и улучшение самочувствия, по крайней мере, во время реабилитации. Рекомендуется выполнять умеренные физические нагрузки по 30 минут в день, по крайней мере, 5 раз в неделю [183]. Увеличение физической работы на одну ступень сопровождается снижением общей смертности на 8-14%.

4. Антитромбоцитарные средства и антикоагулянты

При мета-анализе Antiplatelet Trialists Collaboration [201] было выявлено снижение частоты повторного инфаркта и смерти на 25 % у больных, перенесших ИМ. В этих исследованиях доза аспирина составляла от 75 до 325 мг/сут. В меньших дозах препарат эффективен и реже вызывает нежелательные реакции [201]. Клинические исследования, проводившиеся до начала широкого применения аспирина, показали, что пероральные антикоагулянты (антагонисты витамина К) также эффективны в профилактике повторного инфаркта и смерти у больных, перенесших ИМ [202, 203]. Аспирин может быть заменен пероральными антикоагулянтами (дозы подбирают с учетом рекомендуемого МНО) при наличии показаний к антикоагуляции (например, фибрилляция предсердий, тромб в левом желудочке, механические клапаны). По данным крупного мета-анализа, у больных острым коронарным синдромом (включая более 10 000 пациентов с ИМ), которых наблюдали до 5 лет, комбинированная терапия аспирином и пероральными антикоагулянтами (МНО 2-3) предупреждала 3 основных сердечно-сосудистых исхода и вызывала одно дополнительное большое кровотечение на 100 пациентов по сравнению с монотерапией аспирином [204]. Следовательно, применение этой комбинации обоснованно у больных ИМ с подъемом сегмента ST, у которых имеется высокий риск тромбоэмболических осложнений. У некоторых пациентов имеются показания к лечению двумя антитромбоцитарными препаратами и пероральным антикоагулянтом (например, имплантация стента и фибрилляция предсердий). Дать четкие рекомендации не представляется возможным, учитывая отсутствие проспективных рандомизированных исследований [205-207]. Тройная комбинированная терапия характеризуется приемлемым коэффициентом польза-риск при условии, что лечение клопидогрелом продолжают в течение короткого срока, а риск кровотечений низкий [205, 206]. При повышенном риске кровотечения возможной альтернативой является применение пероральных антикоагулянтов в сочетании с коротким курсом лечения клопидогрелом [205]. Необходимо избегать имплантации стентов с лекарственным покрытием у больных, нуждающихся в пероральных антикоагулянтах. Антикоагулянтная терапия возможна также у пациентов, которые не переносят аспирин или клопидогрел.

Эффективность клопидогрела (на фоне аспирина в течение 3-12 месяцев; медиана 9 месяцев) во вторичной профилактике изучалась у 12 562 пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST [208]. Относительный риск комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ или инсульта) через 12 месяцев снизился на 20%. Однако в группе клопидогрела была значи-

тельно повышена частота больших кровотечений, хотя частота угрожающих жизни кровотечений или геморрагического инсульта была сопоставимой в двух группах. Применение клопидогрела при первичном ЧКВ и тромболитической терапии обсуждалось выше (см. раздел D.1). Оптимальная длительность лечения клопидогрелом после ИМ с подъемом сегмента ST не установлена. Учитывая результаты лечения клопидогрелом у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в исследовании CURE [2], рекомендуемая длительность лечения составляет 12 месяцев (независимо от стентирования) [50, 208]. После имплантации стента с лекарственным покрытием может потребоваться более длительная терапия тиаенопиридином, хотя этот вопрос специально не изучался.

5. Бета-блокаторы

В нескольких исследованиях и мета-анализах было показано, что бета-блокаторы снижают смертность и частоту повторного инфаркта на 20-25 % у больных, перенесших ИМ. Большинство исследований проводилось в дореперфузионную эру. При мета-анализе 82-х рандомизированных исследований были получены убедительные доказательства эффективности длительной терапии бета-блокаторами после ИМ с подъемом сегмента ST, даже при одновременном применении ингибиторов АПФ [141]. Значительное снижение смертности больных с сердечной недостаточностью при лечении бета-блокаторами обосновывает их назначение больным ИМ с подъемом сегмента ST. Результаты исследований свидетельствуют о том, что в отсутствие противопоказаний бета-блокаторы следует назначать пожизненно всем больным, перенесшим ИМ с подъемом сегмента ST [141].

6. Антагонисты кальция

Исследования верапамила [209] и дилтиазема [210] показали, что эти препараты снижают риск повторного ИМ и смерти. У 874 больных ИМ с подъемом ST, получавших тромболитические средства и не страдавших сердечной недостаточностью, 6-месячная терапия дилтиаземом (300 мг/сут) привела к снижению частоты вмешательств на коронарных артериях [211]. Применение верапамила и дилтиазема может быть обоснованно при наличии противопоказаний к назначению бета-блокаторов, особенно если это обструктивная болезнь легких. Следует соблюдать осторожность у пациентов с нарушенной функцией ЛЖ. Дигидропиридины не влияют на прогноз, поэтому эти препараты назначают только при наличии показаний (гипертония или стенокардия) [145].

7. Нитраты

Благоприятное влияние пероральных или транс-

дермальных нитратов на прогноз не доказано. В исследованиях ISIS-4 [144] и GISSI-3 [143] не выявлено улучшения прогноза после 4-6-недельной терапии нитратами. Нитраты остаются средствами первой линии в лечении стенокардии.

8. Ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов

В нескольких исследованиях ингибиторы АПФ снижали смертность больных ИМ с подъемом ST и сниженной функцией ЛЖ ($<40\%$) [212-215]. Лечение ингибиторами АПФ обоснованно у пациентов, перенесших сердечную недостаточность в острую фазу (даже если ее симптомы в последующем отсутствуют), у которых фракция выброса составляет $\leq 40\%$ или индекс нарушения сократимости стенки левого желудочка $\geq 1,2$ (при отсутствии противопоказаний). Как указано выше, имеются основания для назначения ингибиторов АПФ при поступлении всем больным ИМ с подъемом ST [143, 144, 216]. Доводами против этого являются увеличение частоты артериальной гипотонии и почечной недостаточности при применении ингибиторов АПФ в острую фазу и небольшой эффект у пациентов группы относительного низкого риска (например, с небольшим ИМ нижней стенки). В то же время, благоприятные эффекты ингибиторов АПФ, включая снижение смертности и риска инсульта, были продемонстрированы у пациентов со стабильными сердечно-сосудистыми заболеваниями без дисфункции ЛЖ [217-219]. Лечение ингибиторами АПФ возможно у всех больных атеросклерозом, однако, учитывая сравнительно скромный эффект этих средств, длительную терапию нельзя считать обязательной у больных после ИМ с подъемом ST при отсутствии артериальной гипертонии, сердечной недостаточности или нарушенной систолической функции ЛЖ.

В двух исследованиях в качестве альтернативы ингибиторам АПФ изучалась эффективность БРА у больных, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST. В исследовании OPTIMAAL не была подтверждена более высокая или сопоставимая эффективность лозартана (50 мг/сут) по сравнению с каптоприлом (50 мг три раза в сутки) [220]. В исследовании VALIANT сравнивали валсартан (160 мг два раза в сутки), каптоприл в полной дозе (50 мг три раза в сутки) или комбинацию двух препаратов (80 мг два раза в сутки и 50 мг три раза в сутки). Смертность была сопоставимой в трех группах, однако комбинированную терапию приходилось отменять чаще [221]. Следовательно, валсартан в указанной выше дозе может служить альтернативой ингибиторам АПФ при плохой переносимости последних и наличии клинических признаков сердечной недостаточности и/или при фракции выброса $\leq 40\%$.

9. Антагонисты альдостерона

В исследовании EPHESUS были рандомизированы 6 642 пациента после ИМ с подъемом сегмента ST и дисфункцией ЛЖ (фракция выброса $\leq 40\%$) и сердечной недостаточностью или сахарным диабетом. Им назначали селективный блокатор альдостероновых рецепторов эплеренон или плацебо. В течение, в среднем, 16 месяцев относительный риск смерти от любых причин снизился на 15%, а суммарная частота смерти или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний — на 13% [222]. Однако при лечении эплереноном была выше частота серьезной гиперкалиемии. Результаты исследования свидетельствуют о том, что лечение антагонистами альдостерона возможно у больных после ИМ с подъемом сегмента ST, у которых фракция выброса составляет $<40\%$ и имеются сердечная недостаточность или сахарный диабет при условии, что уровень креатинина составляет менее 2,5 мг% у мужчин и менее 2,0 мг% у женщин, а уровень калия не превышает 5,0 мэкв/л. Необходимо постоянно контролировать сывороточный уровень калия, особенно при лечении другими калийсберегающими агентами.

10. Контроль АД

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов цель лечения артериальной гипертонии — снижение АД до $<130/80$ мм рт. ст. у пациентов с инсультом, ИМ, заболеванием почек и диабетом [223]. Фармакотерапия, рекомендуемая после ИМ с подъемом ST (бета-блокаторы, ингибиторы АПФ или БРА), помогает достичь этой цели. Кроме того, рекомендуются увеличение физической активности и снижение массы тела. Может потребоваться дополнительная терапия.

11. Лечение сахарного диабета

Нарушения обмена глюкозы часто наблюдаются у больных коронарной болезнью сердца. Нарушение толерантности к глюкозе — фактор риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов после ИМ [224]; поэтому до или вскоре после выписки рекомендуется проводить соответствующий тест [225].

У больных сахарным диабетом следует добиваться снижения уровня HbA_{1c} до $\leq 6,5\%$. Показана активная модификация образа жизни (диета, физическая активность, снижение массы тела), обычно в дополнение к фармакотерапии. Желательно наблюдение диabetолога. Больным с нарушенной гликемией натощак и нарушенной толерантностью к глюкозе в настоящее время рекомендуют только улучшение образа жизни [225].

12. Контроль липидов

В нескольких исследованиях убедительно доказана польза длительной терапии статинами в профилактике ишемических исходов и смерти у больных коронарной болезнью сердца. Цели лечения после ИМ, установленные экспертами четвертой рабочей группы Европейского общества кардиологов и других обществ: общий холестерин — 175 мг% (4,5 ммоль/л), возможно снижение до 155 мг% (4,0 ммоль/л), холестерин ЛПНП — 100 мг% (2,5 ммоль/л), возможно снижение до 80 мг% (2,0 ммоль/л) [183]. Хотя фармакотерапия высоко эффективна в лечении дислипидемии у больных с заболеваниями сердца, всем пациентам показана диета. В последние годы изучалась сравнительная эффективность интенсивной и стандартной гиполипидемической терапии. Недавно был проведен мета-анализ 7 рандомизированных контролируемых исследований ($n=29\,395$), в которых сравнивали результаты гиполипидемической терапии различной интенсивности [226]. Более интенсивная терапия статинами приводила к дополнительному снижению уровня холестерина ЛПНП и риска ИМ и инсульта. Несмотря на отсутствие влияния на смертность больных хронической коронарной болезнью сердца (отношение шансов 0,96; 95% ДИ 0,80-1,14), у больных острым коронарным синдромом более интенсивная терапия статинами привела к снижению относительного риска смерти от любых причин (0,75; 95% ДИ 0,61-0,93). Примерно у половины больных, получавших статины в более высоких дозах, не удалось снизить уровень холестерина ЛПНП до <80 мг% (2,0 ммоль/л). Полученные данные обосновывают более интенсивную терапию статинами у больных коронарной болезнью сердца. Имеющиеся данные недостаточны для того, чтобы рекомендовать определенные целевые уровни холестерина ЛПНП на фоне комбинированной гиполипидемической терапии.

При плохой переносимости статинов или наличии противопоказаний к их применению могут быть использованы другие гиполипидемические средства. В одном исследовании [227] лечение гемфиброзилом (фибратом) у больных с уровнем холестерина ЛПНП ≤ 40 мг% (1,04 ммоль/л), но уровнем холестерина ЛПНП ≤ 140 мг% (3,6 ммоль/л) и триглицеридов ≤ 300 мг% (7,7 ммоль/л) и ИМ в анамнезе привело к снижению частоты смерти от ишемической болезни сердца, нефатального ИМ и инсульта на 24%. В исследовании VIP лечение безафибратом у больных с ИМ в анамнезе или стабильной стенокардией и низким уровнем холестерина ЛПНП (≤ 45 мг%, или 1,2 ммоль/л) сопровождалось снижением частоты фатального и нефатального ИМ или внезапной смерти на 7,3%. Более выраженный эффект отмечался у пациентов с высокими уровнями триглицеридов [228].

Эзетимиб снижает всасывание холестерина в кишечнике. Он снижает уровень холестерина ЛПНП (и СРБ), однако его эффективность у больных после ИМ с подъемом сегмента ST не изучалась.

13. Вакцинация против гриппа

Вакцинация против гриппа показана всем больным коронарной болезнью сердца, в том числе перенесшим ИМ с подъемом сегмента ST [229,230].

14. Ресинхронизация сердца

Больным сердечной недостаточностью III-IV функционального класса, сохраняющейся, несмотря на оптимальную терапию, у которых фракция выброса составляет $\leq 35\%$ и имеются дилатация ЛЖ, нормальный синусовый ритм и широкий комплекс QRS (120 мс), показана ресинхронизация сердца, если ожидаемая продолжительность жизни превышает 1 год [137]. Этот метод лечения обоснован при отсутствии оглушения жизнеспособного миокарда.

15. Профилактическая имплантация кардиовертера-дефибриллятора

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора — единственный метод лечения аритмий, который снижает риск как ВСС, так и смерти от любых причин. Применение кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики снижало риск ВСС в двух группах пациентов: (1) у больных с фракцией выброса $\leq 40\%$, у которых имеются спонтанная нестойкая ЖТ или индуцируемая стойкая мономорфная ЖТ [231]; (2) у больных с фракцией выброса $\leq 30\%$ и симптомами сердечной недостаточности II-III функционального класса, по крайней мере, через 40 дней после ИМ [176,232-234]. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора после ИМ с подъемом сегмента ST обоснованна у больных с фракцией выброса $\leq 30-35\%$, у которых, несмотря на оптимальную терапию, имеется сердечная недостаточность I функционального класса. Кардиовертер-дефибриллятор обычно имплантируют не ранее, чем через 40 дней после ИМ. Если проводилась реваскуляризация, то целесообразность имплантации этого устройства оценивают, по крайней мере, через 3 месяца. Профилактическая антиаритмическая терапия для снижения смертности не показана.

I. Этапы медицинской помощи

1. Догоспитальный этап

а. Сроки оказания помощи

При ИМ с подъемом сегмента ST критический срок — острейший период, когда у пациента часто отмечается интенсивная боль и имеется высокий риск оста-

новки сердца. Кроме того, чем раньше назначены некоторые лекарственные средства (и особенно — реперфузия), тем выше их эффективность. Однако пациенты часто обращаются за медицинской помощью не ранее, чем через 1 ч или более после появления симптомов. Этот срок обычно больше у пожилых людей, женщин, больных диабетом или застойной сердечной недостаточностью.

Пациентов с ишемической болезнью сердца и их близких следует информировать о симптомах сердечного приступа и необходимых мерах, которые следует предпринять. Польза распространения этой информации в общей популяции не установлена. Однако люди должны, по крайней мере, знать, как вызвать скорую помощь.

б. Система скорой медицинской помощи

Наличие системы скорой медицинской помощи с хорошо известным телефонным номером позволяет избежать дополнительной задержки лечения [235]. Диспетчеры имеют разный уровень медицинской подготовки. Идеальный подход — телеконсультация в кардиологическом центре, однако она доступна только в некоторых странах. Ключевое значение имеет наличие письменного протокола [236]. Хотя система скорой медицинской помощи позволяет быстрее начать лечение [237], во многих странах она используется недостаточно [238].

с. Распространение информации о сердечно-легочной реабилитации

Технику сердечно-легочной реанимации следует преподавать в школе. Соответствующие навыки должны иметь люди, которые в первую очередь сталкиваются с остановкой сердца, в частности полицейские и пожарные.

д. Транспортировка

Транспортировка (машины скорой помощи или вертолеты) пациента в стационар имеет ключевое значение при лечении ИМ с подъемом сегмента ST [239]. Необходимо учитывать не только вид транспорта, но и место, где будет установлен первичный диагноз и начато лечение [240]. Машина скорой помощи должна прибыть к больному с болью в груди в течение 15 минут после звонка. Качество медицинской помощи зависит от уровня подготовки персонала. Все сотрудники должны, по крайней мере, уметь распознать симптомы ИМ с подъемом сегмента ST, вводить кислород, купировать боль и проводить сердечно-легочную реанимацию. Все машины скорой помощи (и вертолеты) должны быть снабжены электрокардиографом и дефибриллятором.

Сотрудники скорой помощи должны уметь реги-

стрировать и интерпретировать ЭКГ. При необходимости она может быть передана опытным специалистам в отделение интенсивной терапии. Регистрация ЭКГ до госпитализации в стационар значительно ускоряет лечение пациента в лечебном учреждении [241,242] и повышает вероятность реперфузионной терапии [232,244].

В некоторых странах на машинах скорой помощи выезжают врачи, которые могут установить более точный диагноз и оказать дополнительную помощь, включая введение опиоидов и фибринолитических средств. Назначение тромболитика на догоспитальном этапе — самый эффективный подход к сокращению сроков тромболитической терапии [245], поэтому рекомендуется обучать парамедицинский персонал этому методу лечения [246]. В некоторых регионах для более быстрого оказания помощи необходимо использование воздушного транспорта [247].

е. Сети лечебных учреждений

Как указано выше, ключевым условием оптимального ведения больных ИМ с подъемом сегмента ST является создание сети лечебных учреждений, соединенных эффективной системой скорой помощи и использующих общий протокол лечения.

В рамках такой сети сроки передачи ЭКГ должны составлять <10 минут, телеконсультации — ≤5 минут, назначения тромболитика персоналом машины скорой помощи — <30 минут, баллонной дилатации — ≤120 минут от приезда машины скорой помощи. Необходимо регулярно оценивать качество помощи, адекватность реперфузионной терапии, сроки лечебных мероприятий и исходы.

ф. Врачи общей практики

Во многих странах врачи общей практики играют основную роль на раннем этапе ИМ с подъемом сегмента ST. В таких случаях пациенты в первую очередь вызывают врача общей практики. Если врач может быстро посетить пациента, то назначенное лечение может быть очень эффективным, так как врач обычно знает своего больного, может зарегистрировать и интерпретировать ЭКГ, способен ввести опиоиды, вызвать скорую помощь и провести дефибрилляцию в случае необходимости [242,248]. В других случаях консультация врача общей практики является одной из причин задержки адекватной помощи на догоспитальном этапе [249,250].

г. Процесс госпитализации

При поступлении в стационар очень важно быстро установить диагноз и начать введение тромболитиков или провести первичное ЧКВ. Кандидаты на первичное ЧКВ должны поступать непосредственно в ангиологи-

ческую лабораторию, минуя приемное отделение и/или отделение интенсивной терапии, в то время как лечение тромболитиками начинают непосредственно в приемном отделении [251].

2. Отделения интенсивной терапии

После реперфузионной терапии, проводившейся в машине скорой помощи, приемном отделении или ангиологической лаборатории, больные ИМ с подъемом сегмента ST должны быть госпитализированы в отделение интенсивной терапии. Подобные отделения должны иметь адекватное оборудование и обученный персонал, учитывая сложность ведения пациентов пожилого возраста с серьезными заболеваниями.

a. Неинвазивное мониторирование

Если предполагается или установлен диагноз ИМ с подъемом сегмента ST, необходимо немедленно начать мониторирование ЭКГ с целью выявления аритмий и отклонений сегмента ST. Мониторирование продолжают в течение, по меньшей мере, 24 ч. Сроки дальнейшего мониторирования ЭКГ зависят от степени риска и наличия необходимого оборудования. После выписки из отделения интенсивной терапии мониторирование сердечного ритма при необходимости может быть продолжено с помощью телеметрии. Более длительное пребывание в отделении интенсивной терапии основано при наличии сердечной недостаточности, шока или серьезных аритмий в острую фазу.

b. Инвазивное мониторирование

Во всех отделениях интенсивной терапии необходимо иметь возможность инвазивного мониторирования АД и давления в легочной артерии. Мониторирование АД показано больным кардиогенным шоком. Катетеризацию легочной артерии проводят больным

с нестабильной гемодинамикой. Однако в последних исследованиях [252-254] не подтверждено благоприятное влияние инвазивного мониторирования на смертность или длительность госпитализации. Рекомендуется ограничивать применение этих методов.

3. Ведение пациентов после выписки

Перед выпиской необходимо организовать мультидисциплинарную реабилитацию и обсудить программу вторичной профилактики.

J. Недостаточная информация

Опыт проведения ЧКВ в течение 12 ч после развития ИМ с подъемом сегмента ST ограничен. Остается проблемой транспортировка пациентов в лечебное учреждение, способное провести первичное ЧКВ. Даже при оптимальной организации медицинской помощи многим больным ЧКВ не удастся выполнить в рекомендуемые сроки. По-прежнему неясно, может ли фибринолиз на догоспитальном этапе улучшить прогноз у больных, которым нельзя провести ЧКВ в рекомендуемые сроки. Сохраняется неопределенность по поводу того, какое лечение следует назначать до транспортировки. Часть пациентов нуждается в пероральных антикоагулянтах после первичного ЧКВ со стентированием. Эффективность и безопасность аспирина и/или блокаторов рецепторов АДФ в сочетании с куринами у всех больных не установлены, как и оптимальная длительность антитромботической терапии. Отсутствуют рандомизированные исследования у больных с механическими осложнениями.

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте Европейского общества кардиологов <http://www.escardio.org> или запросить в издательстве по адресу: rpc@stic.com.ru

ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST 2008 Г. ЧТО ИЗМЕНИЛОСЬ?

Комментарии к обновленной версии рекомендаций ESC по лечению инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST 2008 г. в сопоставлении с предыдущими версиями

Р.М. Линчак*, В.С. Попов

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

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

Европейское общество кардиологов (ESC в английской аббревиатуре) — организация, компилирующая в своих официальных документах последние научные и практические данные доказательной медицины. Вслед за обнародованным новым определением инфаркта миокарда (2007) [1] ESC выпустило в ноябре 2008 года обновленные рекомендации по ведению пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST [2]. Новое руководство явилось переработанной версией ранее выпущенного документа 2003 г. [3], а также рекомендаций по чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ) 2005 г. [4]. В течение последних нескольких лет проведен целый ряд клинических исследований, создано множество международных регистров ИМ, что и нашло свое отражение в обновленной версии рекомендаций.

Во введении подчеркивается, что в настоящее время сердечно-сосудистые заболевания, как и прежде, не уступают лидерства среди причин смертности населения. Даже на современном этапе организации здравоохранения летальность у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) на догоспитальном этапе, по разным данным, достигает от 20 до 50%. И, несмотря на успехи в снижении внутрибольничной летальности в Европе, этот показатель за последние годы не изменился. Также примечательно, что даже в европейских странах около 20-30% не получают реперфузионной терапии или же сроки ее проведения выходят за пределы рекомендуемого терапевтического окна. Эти проблемы еще острее выглядят в России, где обстановка с проведением и сроками реперфузионной терапии значительно хуже, чем в Европе. Догоспитальная летальность составляет около 80% [5], а смертность в условиях стационара нередко достигает 50%.

Определению понятия «инфаркт миокарда» в новой версии рекомендаций уделяется значимо меньшее внимание, чем в документе 2003 г. Основной причиной следует признать появление в конце 2007 г. отдельного документа, посвященного этому вопросу, кон-

сенсуса трех кардиологических ассоциаций ACC/ANA/ESC, в котором определены новые диагностические критерии ИМ [1]. Перевод этого документа и комментарии к нему опубликованы в РФК в 2008 г. (№5) и 2009 г. (№1).

Освещение вопросов патогенеза ИМ в целом не претерпело существенных изменений по сравнению с версией 2003 г. По-прежнему основная роль в этом процессе предписывается разрыву атероматозной бляшки с последующим развитием тромбоза коронарной артерии. Особо подчеркивается, что степень стенозирующего поражения играет второстепенную роль, поскольку в 70-75 % случаев ОКС выявляются стенозы менее 50%. В отличие от предыдущей версии в новой версии документа особо отражена роль маркеров воспаления (С-реактивного белка и интерлейкина-6) и повышения активности симпатической нервной системы в патогенезе ИМ. Интересными представляются данные о частоте спонтанного тромболизиса, признаки которого (отсутствие окклюзии инфаркт-связанной артерии) обнаруживаются в 25-30% случаев.

Раздел, посвященный оказанию догоспитальной и ранней госпитальной помощи, подвергся наибольшему пересмотру и изменениям. Особое значение уделяется вопросам организации оказания медицинской помощи больным с ИМ. Приводятся схемы и четкие алгоритмы действия бригады скорой помощи при оказании догоспитальной помощи. Подчеркивается, что прибытие скорой помощи к больному с подозрением на ОКС не должно превышать 15 минут до начала оказания неотложной помощи, основными составляющими которой, как и прежде, являются адекватное обезболивание, борьба с гипоксией и уменьшение возбуждения больного. В этой связи основным отличием от документа 2003 года [3] является невозможность назначения в качестве анальгетиков нестероидных противовоспалительных средств, в том числе коксибов, принимая во внимание их протромботический эффект. Кроме того, в новой версии исключена рекомендация внутривенного применения бета-блокаторов или нит-

ратов при недостаточной эффективности наркотических анальгетиков на догоспитальном этапе.

Ключевой же задачей в лечении пациента по-прежнему является своевременное проведение вмешательства, направленного на реперфузию миокарда. Здесь главным отличием от предыдущих рекомендаций выступает приоритетность выполнения хирургического метода реваскуляризации над фармакологическим. В новом руководстве приводятся четкие алгоритмы действия бригады медицинских работников в рамках выполнения этой задачи. В рекомендациях подробно описан алгоритм организации транспортировки пациента до специализированного учреждения, отражены оптимальный, приемлемый и нежелательный варианты развития событий. В случае, если расчетное время от момента появления симптомов ОКС до момента начала ЧКВ не превышает 2 часов, следует транспортировать пациента в стационар с возможностью проведения эндоваскулярной коронарной реканализации. Если это время больше, чем 2 часа, целесообразным является проведение тромболитической терапии (ТЛТ), причем упор делается на догоспитальное введение препарата. В дальнейшем, если ТЛТ оказалась эффективной, возможно рассмотреть вопрос о проведении коронарографии в пределах 24 часов, но не ранее чем через 3 часа от введения тромболитика. В случае неэффективной ТЛТ следует выполнить спасительное ЧКВ в первые 12 часов от момента развития ОКС.

Данный алгоритм имеет несколько принципиальных отличий от рекомендаций 2005 г. [5]. Во-первых, несмотря на то, что максимальный период времени (12 часов), в течение которого следует выполнить реперфузию миокарда, не изменился, минимальный срок, который может повлиять на прогноз, уменьшен с 3 часов до 2 часов. Это стало возможным благодаря, в первую очередь, крупнейшему регистру NRM1, включившему более 192 тыс. пациентов. Если ранее [4] считалось, что ТЛТ может рассматриваться в качестве полноценной альтернативы ЧКВ при сроках ОКС от 3 до 12 часов и может быть выполнено с такой же прогностической эффективностью, то в последних рекомендациях подчеркивается приоритетность ЧКВ. Введение тромболитика следует выполнять только при невозможности выполнить эндоваскулярное вмешательство в пределах 2 часов от момента развития симптомов. Во-вторых, предыдущая версия рекомендаций не определяла длительность периода, в течение которого возможно проведение спасительной ЧКВ после неуспешной ТЛТ, хотя подчеркивался тезис «чем быстрее, чем лучше». В новом документе этот период ограничивается 12 часами. В-третьих, даже в случае эффективной ТЛТ предыдущий документ [4] предписывал проведение ЧКВ в первые 24 часа инфаркта миокарда, тогда как в новой версии допускается лишь проведение ко-

ронароангиографии. Следует сказать, что в североамериканских рекомендациях по лечению ИМ с подъемом ST 2008 г. [6] после успешной ТЛТ какие-либо дополнительные вмешательства, в том числе проведение коронарографии, в остром периоде заболевания признаны нецелесообразными. Кроме того, в более ранних европейских рекомендациях [3] активно обсуждался вопрос о перспективах и целесообразности комбинированного лечения — ЧКВ сразу после ТЛТ. Приводился целый ряд теоретических предпосылок и фактов, свидетельствующих в пользу применения такого комбинированного лечения. Однако последние данные не выявили преимуществ такой тактики перед изолированным применением какого-либо из реперфузионных методов лечения. Кроме того, использование тромболитиков и/или других антитромботических препаратов перед ЧКВ (таких как блокаторы IIb/IIIa рецепторы) существенно повышало риск кровотечений. В связи с этим новые рекомендации по ИМ с подъемом ST подчеркивают нецелесообразность сочетания двух реперфузионных методик.

Основные подходы к проведению тромболитической терапии, показания и противопоказания, рекомендуемые препараты и их дозы не претерпели существенных изменений по сравнению с 2003 годом. Однако, как уже подчеркивалось, в последних рекомендациях приводятся данные о преимуществах догоспитальной ТЛТ.

Значительным дополнением и уточнением подверглись рекомендации по медикаментозной терапии, сопутствующей основному направлению лечения пациента с ИМ — реперфузии миокарда. В частности, пациентам, подвергнутым ТЛТ, помимо ацетилсалициловой кислоты предписывается назначение клопидогрела (в нагрузочной дозе — лицам моложе 75 лет и в поддерживающей дозе — пациентам старше этого возраста). Расширены показания и для другого класса антитромботических средств — антикоагулянтов. В документе 2003 г. фактически в качестве единственного антикоагулянта после ТЛТ предлагался гепарин, вопрос о назначении низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или прямых ингибиторов тромбина лишь дискутировался вследствие недостаточного количества доказательной базы на тот момент. В рекомендациях 2008 г. выбор антикоагулянта определяется, в первую очередь, тем, какой из тромболитиков был применен. В частности, при использовании фибринселективных препаратов, таких как альтеплаза, тенектеплаза или ретеплаза предпочтение следует отдать эноксапарину, и только в случае недоступности последнего назначить гепарин. Если же в качестве тромболитического агента была применена стрептокиназа, то с одинаковым уровнем доказательности (IIa-B) предписывается назначение фондапаринукса или эноксапарина. С уров-

нем доказательности IIa-C рекомендуется назначение гепарина.

Рекомендации относительно медикаментозной терапии при проведении ЧКВ в предыдущей версии документа фактически ограничивались лишь назначением блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов в виде единственного доказанно эффективного на тот момент абциксимаба. В Guidelines 2008 г. перечень рекомендуемых препаратов этого класса пополнился тирофибаном и эптифибатидом, правда, с уровнем доказательности лишь IIb. Значительно более отчетливо прописана антиагрегантная терапия при ЧКВ. Помимо ацетилсалициловой кислоты, всем пациентам в предоперационном периоде показано назначение клопидогрела в нагрузочной дозе 300-600 мг, причем последняя дозировка признана предпочтительной. Еще раз подчеркивается, что применение НПВП и селективных блокаторов ЦОГ-2 является противопоказанным. Из антикоагулянтов предпочтение рекомендовано отдавать гепарину (уровень доказательности IC) или бивалирудину (IIa-B), при этом следует избегать назначения фондапаринукса. Низкомолекулярные гепарины по-прежнему остаются малоизученными в данной области применения. Обсуждается вопрос о возможности аспирации тромба как вспомогательного при ангиопластике/стентировании средства (уровень доказательности IIb-B).

Рекомендации по лечению осложнений инфаркта миокарда существенно не изменились в сравнении с документом 2003 года, поэтому нет нужды останавливаться на этом разделе более подробно.

Раздел лечения в специфических клинических ситуациях получил некоторые обновленные рекомендации. Так, в главе, посвященной особенностям ведения пациентов, страдающих сахарным диабетом, обозначен новый целевой уровень гликемии (5,0-7,8 ммоль/л). В то же время, четко указывается на опасность снижения уровня глюкозы ниже 4,4 ммоль/л. Появилась глава, представляющая тактические нюансы ведения пациентов с дисфункцией почек, которая рассматривается как важнейший предиктор неблагоприятных событий, с одной стороны, и увеличения риска кровотечений — с другой. Вместе с тем, у большинства таких пациентов реперфузионная стратегия не должна отличаться от таковой у пациентов с сохраненной функцией почек. Несмотря на то, что в каждом подобном случае необходимо учитывать вероятность развития контрастной нефропатии и усугубления почечной дисфункции, врачей не должен останавливать риск ее развития, как и возможность геморрагических осложнений.

Основные мероприятия по модификации образа жизни (отказ от курения, диета, физическая активность, контроль массы тела), как составляющие вторичной про-

филактики, не претерпели существенных изменений. Некоторые уточнения внесены в отношении омега-3-полиненасыщенных жирных кислот. Так, если в документе 2003 г. их прием в суточной дозе 1 г рекомендовался всем пациентам (уровень доказательности I B), перенесшим ИМ, то в версии 2008 г. сделан вывод о неясности пользы от приема этих препаратов. В мета-анализе исследований, где этот вопрос изучался, снижения летальности и частоты ишемических событий на фоне приема этих препаратов, не выявлено. В связи с этим требуются новые исследования для получения формирования окончательных выводов.

Существенные изменения внесены в раздел о медикаментозной терапии, рекомендованной в качестве вторичной профилактики. По-прежнему всем пациентам после ИМ следует принимать ацетилсалициловую кислоту, однако диапазон ее доз сужен до пределов 75-100 мг в сутки (в документе 2003 г. — 75-160 мг). Для клопидогрела появилась рекомендация приема в течение 12 месяцев независимо от переносимости ацетилсалициловой кислоты. Т.е. всем больным, перенесшим ИМ с подъемом ST, предписывается комбинированная антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом в течение года после ишемического события. Значительно расширены и уточнены показания для оральных антикоагулянтов. В частности, этот класс препаратов следует назначить при непереносимости ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела (уровень доказательности IIa-B). При наличии специальных показаний (фибрилляция предсердий, тромб левого желудочка, протезированные клапаны сердца) пероральные антикоагулянты должны быть назначены с еще большей степенью доказательности (I A). Обсуждаются вопросы тройной комбинированной терапии пероральными антикоагулянтами, и/или ацетилсалициловой кислотой, и/или клопидогрелом (например, при коронарном стентировании и наличии показаний для антикоагулянтов), однако доказательная база в этой области пока недостаточна, что обуславливает весьма невысокий уровень доказательности IIb-C. По-прежнему сохранила свою высокую позицию рекомендация продолжения лечения бета-блокаторами и статинами. Группа блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, помимо ингибиторов АПФ, пополнилась некоторыми блокаторами ангиотензиновых рецепторов (валсартан — при непереносимости ингибиторов АПФ) и антагонистами альдостерона (эплеренон — в случаях клинически значимой сердечной недостаточности и/или низкой фракции выброса).

Появились показания для имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов с целью профилактики внезапной смерти, а также — ресинхронизирующей терапии (трехкамерная кардиостимуляция) — для лече-

ния сердечной недостаточности.

В заключение хочется согласиться с мнением экспертов ESC — авторов обновленной версии рекомендаций 2008 г. Данное руководство, являясь отображением современных представлений об инфаркте миокарда и возможностях его лечения, тем не менее, не должно рассматриваться как жесткий свод правил,

которым следует слепо следовать. Появляющиеся новые факты вносят свои коррективы в новые версии документа, однако учет этих данных сегодня в практической деятельности каждого врача, безусловно, способен облегчить достижение главной цели лечения и профилактики больных ИМ — спасения человеческой жизни.

Литература

1. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. On behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28(20):2525-38.
2. 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.
3. Van de Werf F., Ardissino D., 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* 2003;24(1):28-66.
4. Silber S., Albertsson P., Avilés F.F. et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(8):804-47.
5. Ипатов П.В., Бойцов С.А. Первая помощь при остром коронарном синдроме как приоритетное направление по снижению смертности от острых форм ишемической болезни сердца. *Болезни сердца и сосудов* 2009;4(2):41-59.
6. 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОНТРОЛИРУЕМЫХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 2009 ГОДА: ЧТО НОВОГО В ОБЛАСТИ КАРДИОЛОГИИ

С.Ю. Марцевич*, Ю.В. Лукина

Отдел профилактической фармакотерапии Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Кафедра доказательной медицины Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова.
119991 Москва, Большая Пироговская ул., 6

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

В обзорах, посвященных анализу новых исследований в кардиологии, ранее мы неоднократно отмечали, сколь непрост был путь внедрения новых лекарственных препаратов. В частности, анализируя исследования, доложенные на конгрессах в 2008 г., было отмечено, что они значительно чаще давали отрицательный результат (в отношении выдвигавшейся в них гипотезы), чем положительный. В первую очередь, это касалось результатов изучения новых лекарственных препаратов, что дало повод говорить о наступлении некоего кризиса (после бурного прогресса последних десятилетий XX века) в области клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарств.

Каков будет вывод относительно исследований, результаты которых были доложены в 2009 г.? Сразу отметим, что в 2009 г. закончившихся крупных контролируемых рандомизированных исследований было меньше, чем в 2008, поэтому выводы о дальнейших перспективах делать рано. Тем не менее, обращает на себя внимание тот факт, что, по крайней мере, в одной области — борьбе с тромбообразованием — прогресс оказался очевиден и есть основания говорить о появлении, по крайней мере, двух принципиально новых лекарственных препаратов, обладающих существенными преимуществами перед используемыми в настоящее время.

Как известно, проблема улучшения отдаленных результатов лечения больных с острым коронарным синдромом (ОКС) крайне актуальна. Важнейшее место в этой терапии играют препараты, предотвращающие развитие тромбоза за счет антиагрегантного действия. Ранее было показано, что так называемая двойная антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота, АСК плюс клопидогрел) при ОКС имеет преимущества перед терапией только АСК (исследования CURE, COMMIT), однако эта же терапия существенно увеличивает риск кровотечений. Считается, что клопидогрел имеет ряд недостатков, основным среди которых

называют медленное начало его действия (вследствие особенностей фармакокинетики). Относительно недавно был предложен другой препарат этой группы, прасугрел, обладающий более быстрым началом эффекта и более выраженным антиагрегантным действием. В исследовании TRITON-TIMI было показано, что прасугрел более эффективен в отношении предупреждения сердечно-сосудистых осложнений, чем клопидогрел, однако этот препарат был менее безопасен, значительно чаще вызывал кровотечения (в том числе смертельные), чем клопидогрел. За счет этого прасугрел не обладал преимуществами перед клопидогрелом во влиянии на общую смертность. Поэтому поиск новых препаратов этой группы (антагонистов АДФ-рецепторов) активно продолжался, результатом чего стало создание двух новых препаратов — кангрелора и тикагрелора.

Эффективность кангрелора была изучена в двух крупных исследованиях, результаты которых были опубликованы в 2009 г.: CHAMPION PCI и CHAMPION-PLATFORM, которые проводились у больных ОКС. Ни в одном из этих исследований преимущества кангрелора перед клопидогрелом доказаны не были.

Намного интереснее оказались результаты изучения тикагрелора. В исследовании PLATO сравнивали его эффективность и безопасность (нагрузочная доза 180 мг, затем 90 мг в сутки) с клопидогрелом (нагрузочная доза 300-600 мг, затем 75 мг в сутки). 18624 пациентов с ОКС с подъемом ST и последующим стентированием (38%) и без подъема ST и последующим инвазивным или медикаментозным лечением (62%) были рандомизированы в группы тикагрелора и клопидогрела. Лечение продолжалось в течение 6-12 месяцев. Назначение тикагрелора оказывало достоверно более выраженное, чем назначение клопидогрела, влияние на первичную конечную точку эффективности (сердечно-сосудистая смертность, острый инфаркт миокарда, мозговой инсульт), при этом

частота первичной конечной точки безопасности (выраженного кровотечения) была одинаковой в обеих группах. Результаты исследования PLATO дают основание предполагать, что появился более эффективный и не менее безопасный, чем клопидогрел, антиагрегант, который может существенно улучшить результаты лечения больных с ОКС.

Не менее важной проблемой кардиологии является проблема снижения риска тромбообразования у больных фибрилляцией предсердий. Как известно, «золотым стандартом» этой терапии с позиций доказательной медицины в течение длительного времени является варфарин — препарат, однако, достаточно неудобный в применении и не лишенный серьезных побочных действий. В исследовании RE-LY сравнивали влияние дабигатрана, нового прямого ингибитора тромбина для приема внутрь, и традиционного варфарина на вероятность возникновения мозгового инсульта и тромбоэмболии (первичная конечная точка) у 18 113 больных фибрилляцией предсердий и высоким риском осложнений. Средняя продолжительность лечения составила 2 года. Оказалось, что дабигатран в дозе 110 мг в сутки равноэффективен варфарину, однако более безопасен в отношении выраженных кровотечений. Дабигатран в дозе 150 мг более эффективен, чем варфарин, в предупреждении мозгового инсульта и тромбоэмболии при одинаковом риске выраженных кровотечений, однако чаще вызывает диспепсию и неопасные желудочно-кишечные кровотечения. Если данные исследования RE-LY подтвердятся в других исследованиях, можно будет утверждать, что в арсенале практического врача появился более эффективный, удобный и безопасный, чем варфарин, антикоагулянт.

На сегодняшний день, однако, практический врач должен решать, каким образом максимально предотвратить риск тромботических осложнений у больных фибрилляцией предсердий с помощью доступных традиционных препаратов. В решении этого вопроса весьма важными могут оказаться результаты исследования ACTIVE-A. В нем было показано, что добавление клопидогрела к АСК существенно снижает риск серьезных сердечно-сосудистых событий (по сравнению с назначением только АСК) у больных постоянной формой фибрилляции предсердий и высоким риском осложнений, которым не может быть назначена терапия антагонистами витамина К (непрямыми антикоагулянтами, в первую очередь варфарином).

Оказалось, что добавление клопидогрела существенно снижает вероятность мозгового инсульта, при этом, однако, клопидогрел существенно увеличивал риск появления серьезных кровотечений. Напомним, что несколько лет назад были опубликованы результаты исследования ACTIVE-W, в котором проводилось пря-

мое сравнение клопидогрела в сочетании с АСК и варфарином. В этом исследовании было показано, что назначение варфарина более эффективно в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений, чем назначение комбинации клопидогрела и АСК. Таким образом, основываясь на результатах этих двух исследований, можно сделать следующий вывод в отношении профилактики сердечно-сосудистых событий и в первую очередь мозгового инсульта у больных фибрилляцией предсердий: наиболее эффективен и, соответственно, наиболее показан в таких случаях варфарин; при невозможности его назначения следует использовать комбинацию клопидогрела и АСК; назначение только АСК возможно либо у больных с невысоким риском осложнений, либо при непереносимости такой комбинации.

В других областях кардиологии прогресс оказался весьма скромным. Несколько неожиданными (но только на первый взгляд) оказались результаты исследования OMEGA, в котором не подтвердилась гипотеза о положительном влиянии препаратов омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ОПЖК) на вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших инфаркт миокарда. Ранее в исследовании GISSI-HF было продемонстрировано небольшое, но статистически значимое положительное влияние ОПЖК на прогноз жизни больных с сердечной недостаточностью, из чего был сделан вывод (вполне обоснованный с точки зрения доказательной медицины) о целесообразности добавления ОПЖК в терапию больных хронической сердечной недостаточностью. Контролируемое двойное слепое исследование OMEGA проводилось в 104 центрах Германии и включило 3851 больных инфарктом миокарда. 1940 больным (основная группа) к лечению был добавлен препарат ОПЖК, содержащий 460 мг эйкозопентаеновой кислоты и 380 мг докозагексаеновой кислоты, остальным больным (контрольная группа) к лечению добавили 1 г оливкового масла в день. Наблюдение за больными продолжалось 1 год. Средний возраст больных составил 64 года, у четверти больных регистрировались признаки сердечной недостаточности (фракция выброса менее 45%). Около ¾ больных в остром периоде была сделана коронарная ангиопластика, практически все больные получали комбинированную антиагрегантную терапию, антигипертензивные препараты (бета-блокаторы — 85%, ингибиторы АПФ — 69%), а также статины (81%). Частота внезапной сердечно-сосудистой смерти (первичная конечная точка) оказалась невысокой и была абсолютно одинаковой в обеих группах (1,5%). Однако и по вторичным конечным точкам (общая смертность, повторный инфаркт миокарда, мозговой инсульт и др.) никаких различий между основной и контрольной группами выявлено не было. Отрица-

тельный результат исследования объясняют по-разному. Некоторые считают, что включенные больные получали максимально возможную по эффективности терапию, улучшить которую уже практически невозможно. Однако, учитывая отрицательные результаты сразу двух недавно проведенных мета-анализов в отношении эффективности ОПЖК в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений, результаты исследования OMEGA также представляются вполне логичными.

В исследовании AURORA проверялась гипотеза, могут ли статины улучшить выживаемость больных с конечной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе (2776 больных, возраст от 50 до 80 лет). Добавление к терапии розувастатина в дозе 10 мг вызывало существенное снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (в среднем на 43%), триглицеридов и С-реактивного белка. Однако частота возникновения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный мозговой инсульт) была одинаковой в группе, получавшей розувастатин, и в группе, получавшей плацебо (срок наблюдения в среднем составил 4 года). Результаты исследования AURORA, как и результаты недавнего исследования CORONA (изучение розувастатина у больных с хронической сердечной недостаточностью) наглядно продемонстрировали, что способности статинов не безграничны и что наивно искать препарат, решающий сразу все проблемы лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Тем не менее, в тех областях, где статины уже хорошо себя зарекомендовали, нередко находятся новые формы их использования. В небольшом, но крайне важном для практического здравоохранения исследовании ARMYDA-RECAPTURE изучали, повлияет ли «нагрузочная» доза аторвастатина на отдаленные результаты ангиопластики (80 мг за 12 ч до процедуры и 40 мг за 2 ч до процедуры) у 352 больных ИБС (как хронически протекающей, так и при ОКС), которые уже находились на длительной терапии разными препаратами из группы статинов. Оказалось, что добавление «нагрузочной» дозы аторвастатина существенно уменьшало вероятность возникновения первичной конечной точки — сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или необходимости в реваскуляризации в течение 30 дней наблюдения (частота достижения первичной конечной точки в группе, получавшей плацебо, составила 9,1%, а в группе, получавшей «нагрузочную» дозу аторвастатина, — 3,4%). Простота, доступность и безопасность использованного в данном исследовании подхода, а также впечатляющие отдаленные результаты дают право уже сейчас рекомендовать его использование в клинике.

Новые сомнения в отношении антиатеросклероти-

ческого действия эзетимиба (блокатора обратного всасывания холестерина) посеяло исследование ARBITER 6 — HALTS, в котором у больных ИБС сравнивали эффект добавления к терапии статинами лекарственной формы никотиновой кислоты пролонгированного действия (2 г в день) или эзетимиба (10 мг в день). Добавление никотиновой кислоты в меньшей степени, чем добавление эзетимиба, снижало уровень холестерина ЛНП, однако в большей степени повышало уровень холестерина ЛВП. Добавление эзетимиба никак не влияло на толщину интима-медиа сонных артерий (как и в исследовании ENHANCE), добавление никотиновой кислоты вызывало отчетливое уменьшение этого показателя. Следует отметить, однако, что исследование было прекращено досрочно, что могло, по мнению некоторых исследователей, привести к преувеличению эффекта никотиновой кислоты. Кроме того, не все согласны с тем, что динамика толщины интимы-медии способна отразить антиатеросклеротический эффект. По-видимому, ясность в ситуацию с эзетимибом внесут результаты исследования IMPROVE-IT, которые станут доступны не ранее 2011 г. (в этом исследовании изучается роль влияния эзетимиба на отдаленный прогноз жизни больных с ОКС).

Нередко исследования, проведенные с уже хорошо известными препаратами, но изучающие их назначение в ином режиме, в определенной степени меняют представление об этих препаратах. Так получилось с представителем антагонистов рецепторов ангиотензина — АРА лозартаном. В исследовании NEAAL, в которое включали больных с систолической сердечной недостаточностью (фракция выброса менее 40%), не переносивших прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента — ИАПФ (всего 3846 человек), этот препарат пытались использовать в значительно большей, чем ранее предлагалось, дозе. Применение лозартана (средний срок наблюдения 4,7 лет) в дозе 150 мг в сутки значимо снижало вероятность достижения первичной конечной точки (общая смертность или поступление в стационар по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности) по сравнению с применением этого же препарата в дозе 50 мг в сутки ($p=0,027$). Необходимо отметить, однако, что прием большой дозы лозартана достоверно чаще вызывал и побочные действия (гиперкалиемию, гипотонию, повышение уровня креатинина).

Как известно, в более ранних исследованиях (ELITE-II) лозартан, назначаемый в максимальной дозе 50 мг в сутки, не показал преимуществ перед ИАПФ каптоприлом и не рассматривался в клинических рекомендациях (во всяком случае, Европейского общества кардиологов) как препарат, обладающий доказанной эффективностью у больных с хронической сердечной недостаточностью. По-видимому, данные ис-

следования HEAAL дают основания рассматривать лозартан (наряду с валсартаном и кандесартаном) как препарат, показанный для лечения таких больных, правда лишь тех, кто не переносит прием ИАПФ (поскольку только такие больные включались в исследование HEAAL).

Нельзя не обратить внимания на результаты опубликованного в 2009 г. исследования TIPS, в котором изучались возможность и безопасность применения комбинированного лекарственного препарата Поликап, направленного на коррекцию сразу нескольких факторов риска. В состав Поликапа входят тиазидный диуретик гидрохлортиазид, бета-блокатор атенолол, ингибитор АПФ рамиприл, симвастатин и АСК. Первоначально предлагалось использовать аналогичный препарат (Полипил) во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, однако никаких клинических исследований с препаратом Полипил не проводилось.

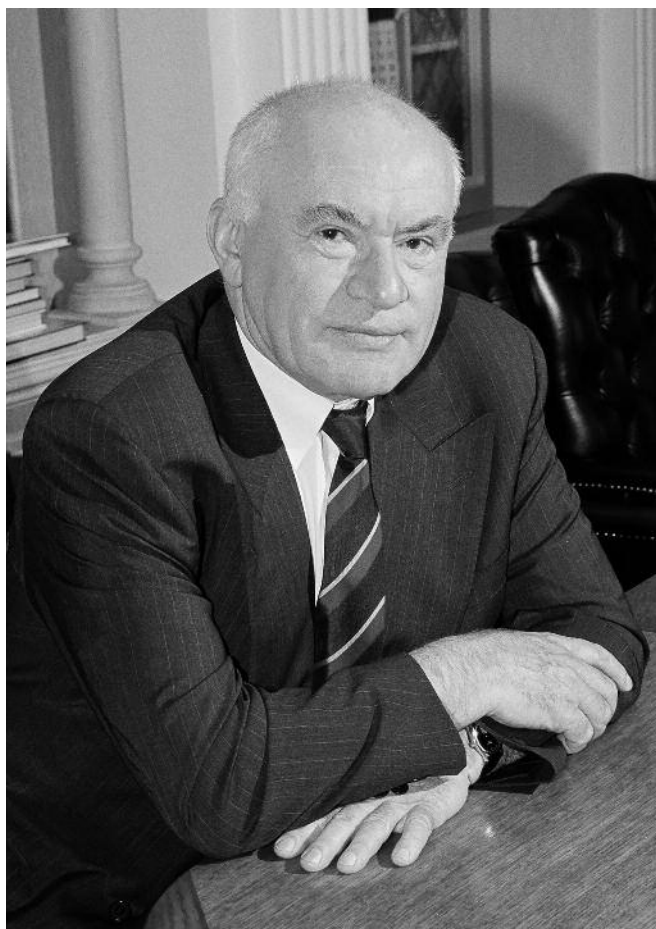
В исследовании TIPS Поликап назначался в качестве первичной профилактики 2053 лицам в возрасте 45–80 лет, имеющим хотя бы один из ряда факторов риска (курение, сахарный диабет, повышенное систолическое и/или диастолическое АД, ожирение, повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности или пониженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности). Изучали действие препарата на так называемые «суррогатные» конечные точки. Поликап хорошо переносился при длительном назначении и позволял, как правило, поддерживать уровень АД и липидов на целевом уровне, существенно сни-

жая за счет этого расчетные показатели риска сердечно-сосудистых осложнений. Важно, что все составляющие Поликапа — качественные дженерики, за счет этого его стоимость очень невысока.

Однако остается множество вопросов, связанных с возможностью и целесообразностью использования таких препаратов в качестве средств первичной профилактики. В первую очередь неясно, все ли лица, имеющие 1 или 2 фактора риска, должны получать столь мощную лекарственную терапию. Окончательно неясна и роль АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому целесообразность включения этого препарата в состав комбинированной таблетки также спорна.

Заявлено, что создатели Поликапа вскоре планируют начать крупное контролируемое рандомизированное исследование, изучающее роль этого препарата в первичной профилактике с учетом его влияния на жесткие конечные точки. Безусловно, что результат этого исследования (если оно все же будет проведено) будет крайне интересен и с научной, и с практической точки зрения.

Подводя итог, отметим, что результаты новых контролируемых исследований независимо от того, подтвердилась или нет заложенная в них гипотеза, внесли очень значительный вклад в доказательную медицину, что, безусловно, найдет отражение в современных клинических рекомендациях и еще больше расширит возможности практического врача в предупреждении осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.



22 декабря Лео Антоновичу Бокерии, директору Научного центра сердечно-сосудистой хирургии (НЦССХ) им. А.Н. Бакулева РАМН, директору Института кардиохирургии им. В.И. Бураковского НЦССХ, академику РАМН, профессору, доктору медицинских наук, крупному ученому, организатору здравоохранения, выдающемуся кардиохирургу-новатору, исполнилось 70 лет.

Лео Антонович Бокерия родился в 1939 году в городе Очамчира Абхазской АССР. Окончил 1 Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова в 1965 г. и аспирантуру того же института в 1968 г. В Институте сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева работает с 1968 года — сначала в должности старшего научного сотрудника, затем руководителя лаборатории гипербарической оксигенации. В 1977 году Лео Бокерия стал заместителем директора по научной работе. В 1993 году его назначили директором Института кардиохирургии, вновь организованного НЦССХ РАМН, а в ноябре 1994 г. — директором НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.

К ЮБИЛЕЮ АКАДЕМИКА ЛЕО АНТОНОВИЧА БОКЕРИИ: ИСЦЕЛЯЮЩИЙ СЕРДЦА

Административная работа не помешала выдающемуся кардиологу параллельно заниматься научной и практической работой. В 1973 г. ученый защитил докторскую диссертацию на тему «Гипербарическая оксигенация в кардиохирургии». В 1994 году был избран действительным членом РАМН.

Именно ему принадлежат первые в стране работы по гипербарической оксигенации, с применением которой выполнены оригинальные работы в реаниматологии, трансплантологии и некоторых других разделах. Он лично провел почти 200 операций на сердце под повышенным давлением в барооперационной. Ряд из них — на «сухом» сердце и при сочетании гипербарической оксигенации и искусственного кровообращения — впервые в хирургической практике.

Академик Л.А. Бокерия — один из основоположников хирургического лечения нарушений ритма сердца, новейшего направления клинической медицины. Еще в 1980 году он создал первое в стране специализированное отделение тахикардий и внедрил в клиническую практику электрофизиологические методы диагностики аритмий. Разработал и внедрил в клинику комплекс неинвазивного обследования больных со сложными жизнеугрожающими нарушениями ритма, включающий самые современные методы диагностики: поверхностное картирование, ЭКГ высокого разрешения, вариабельность сердечного ритма и другие. Разработал и внедрил в широкую практику новые операции при синдроме преждевременного возбуждения желудочков, наджелудочковых тахикардиях и жизнеугрожающих желудочковых аритмиях. Одним из первых в мире выполнил одномоментные операции для коррекции врожденных, приобретенных пороков сердца или ишемической болезни сердца, сочетающихся с жизнеугрожающими тахикардиями. Эти операции значительно расширили возможности радикального излечения ранее неоперабельных больных. Впервые в стране провел операции имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов для профилактики внезапной смерти. Уникален его личный опыт операций на открытом сердце при тахикардиях — около 2000 случаев.

Большой вклад Л.А. Бокерия внес в решение проблем лечения ишемической болезни сердца — само-го распространенного заболевания. Внедрил в клиническую практику новые методы реконструкции левого желудочка у больных с постинфарктными аневризмами сердца — новый тип физиологичных операций у больных с очень высоким операционным риском.

Лео Бокерия — инициатор и пионер минимально инвазивных операций на сердце, в том числе с применением трехмерного отображения операционного поля для повышения безопасности самой операции. Большой его заслугой является совместная с физиками разработка, первые операции и внедрение в практику трансмиокардиальной реваскуляризации миокарда с использованием отечественного углекислотного лазера, а впоследствии и эксимерного лазера у наиболее тяжелого контингента больных ИБС с дистальной формой поражения коронарных артерий, когда невозможно выполнение аорто-коронарного шунтирования. Новым шагом в этой новейшей проблеме стало интраоперационное использование трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации при аорто-коронарном шунтировании.

С именем Л.А. Бокерии связано открытие новой главы в отечественной кардиохирургии — формирование подходов к хирургическому лечению критической (терминальной) сердечной недостаточности. Он является пионером в развитии концепции динамической кардиомиопластики при критической сердечной недостаточности. Им лично выполнено большое количество этих операций, в том числе впервые в мире у детей.

Особой заслугой Л.А. Бокерии является выполнение первых в нашей стране операций полной имплантации искусственных желудочков сердца (ИЖС), в частности ИЖС «Новокор». Благодаря успешному применению этих систем наша кардиохирургия вошла в число 5 стран, располагающих подобным опытом операций, и открыла возможность радикального лечения обреченных больных.

Академик Л.А. Бокерия — пионер и принципиально нового раздела кардиохирургии в нашей стране — миниинвазивной хирургии сердца, автор первых успешных операций с применением новейших методик у больных с врожденными и приобретенными пороками сердца, с жизнеугрожающими аритмиями, при ИБС.

На протяжении всей своей деятельности Лео Бокерия активно и плодотворно использовал экспериментальный метод. Ряд операций и методов, апробированных в эксперименте, был успешно реализован в клинике — операции дистанционного управления в барооперационной, электрической изоляции левого предсердия, денервации сердца, моделирования пороков сердца синего и бледного типов и т. д. Из но-

вейших методов — это криоабляция, фулгурация, лазерная фотоабляция, теперь широко применяемые не только в стране, но и за рубежом.

Л.А. Бокерия активно использует компьютерные методы в диагностике, моделировании патологии системы кровообращения, газообмена, аритмий. Он — один из инициаторов создания единственной пока автоматизированной истории болезни кардиохирургического профиля, в базе данных которой более 20 тысяч больных, и один из авторов и разработчиков пилотного телемедицинского проекта «Москва — регионы России», цель которого — консультации врачей на местах со специалистами Центра с использованием полного объема диагностической информации. Сегодня телеконсультации проводятся регулярно, в том числе из операционной, с врачами из 16-ти регионов России и Беларуси.

Выдающейся заслугой Л.А. Бокерии является становление и успешное развитие современного, прекрасно оснащенного кардиохирургического Института им. В.И. Бураковского НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Благодаря самоотверженной деятельности Бокерии и всего коллектива в Центре оказывается высококвалифицированная помощь больным из самых отдаленных регионов страны и начиная с 2004 года ежегодно выполняется более 4000 операций на «открытом» сердце. Это единственная специализированная кардиохирургическая клиника в России, которая достигла высочайшего мирового уровня. Лично Л.А. Бокерия только за пять последних лет выполнил более 3000 операций у больных с различной патологией сердца и сосудов с применением искусственного кровообращения, в том числе у новорожденных и детей первых дней жизни, находящихся в критическом состоянии.

Интенсивную лечебную деятельность Лео Бокерия успешно сочетает с научно-педагогической и общественной работой. На кафедрах сердечно-сосудистой хирургии крупнейших в стране медицинских вузов, которые возглавляет Л.А. Бокерия, за последние пять лет прошли обучение и подготовку более 800 специалистов из разных кардиохирургических центров России. Он создал крупнейшую в стране кардиохирургическую школу и воспитал не одно поколение врачей: кардиохирургов, кардиологов, анестезиологов-реаниматологов и специалистов других смежных специальностей. Под его научным руководством или консультацией выполнены 271 докторская и кандидатская диссертации; а за последние пять лет защищены 15 докторских и 60 кандидатских диссертационных работ.

В качестве главного внештатного кардиохирурга Минздравсоцразвития РФ Л.А. Бокерия активно способствует прогрессу хирургического лечения сердечно-сосудистых заболеваний в стране, где за последние

годы были открыты несколько прекрасно оснащённых центров. Как Президент Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов, он ежегодно организует и проводит Всероссийские съезды сердечно-сосудистых хирургов, тематические конференции и сессии по самым актуальным проблемам сердечно-сосудистой хирургии и смежных направлений. Л.А. Бокерия опубликовал 2828 статей в центральной печати, в том числе 90 монографий и 38 учебников. За последние годы под его руководством были изданы 6 учебников и 32 монографии, 687 статей по самым актуальным проблемам сердечно-сосудистой хирургии. Огромный вклад Л.А. Бокерии в науку и отечественное здравоохранение отмечен высокими государственными наградами – орденами «За заслуги перед Отечеством» III (1999 г.) и II (2004 г.) степеней.

Л. А. Бокерия – Заслуженный деятель науки Российской Федерации (1994 г.), Лауреат Ленинской премии (1976 г.), Государственных Премий (1986 и 2002 гг.) и Премии Правительства России (2003 г.).

Л.А. Бокерия пользуется огромным признанием учёных всего мира: он почётный член Американского колледжа хирургов, действительный член Американской ассоциации торакальных хирургов, член международного комитета Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов, член правления Европейского общества сердечно-сосудистых хирургов. Большую общественную работу Л.А. Бокерия ведёт на посту Президента Общероссийской общественной организации «Лига здоровья нации» (2003 г.) и Председателя комиссии по формированию здорового образа жизни в Общественной палате при Президенте Российской Федерации (2006 г.).

Редколлегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» присоединяется к поздравлениям коллег и близких академика Л.А. Бокерии и желает ему крепкого здоровья, долгих лет активной работы, еще многих спасенных и излеченных больных, новых научных достижений, благодарных учеников и, конечно, личного и семейного счастья! Поздравляем от всего сердца!

ПРЕСС-РЕЛИЗ: ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ДЛЯ КАРДИОЛОГОВ ИЗ РЕГИОНОВ — ГЛАВНАЯ ЗАДАЧА ВТОРОГО ГОДА ПРОВЕДЕНИЯ НАЦИОНАЛЬНОЙ ПРЕМИИ В ОБЛАСТИ КАРДИОЛОГИИ «ПУРПУРНОЕ СЕРДЦЕ»

Ведущие эксперты в области профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний объявили о старте II ежегодной Премии в области кардиологии «Пурпурное сердце». Этому событию, столь значимому для медицинского кардиологического сообщества, была посвящена пресс-конференция, состоявшаяся 6 октября 2009 г. в Новом здании Российской академии наук в рамках Российского национального конгресса кардиологов.

Председатель Экспертного совета Премии — генеральный директор Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, президент Всероссийского научного общества кардиологов Р.Г. Оганов — рассказал об основных изменениях в порядке оценки работ участников Премии на период 2009-2010 гг. Теперь первичную оценку работ будут осуществлять специалисты-кардиологи из 7 крупнейших регионов Российской Федерации, приславших заявки на участие. Таким образом, лауреатов Премии эксперты будут выбирать из числа работ, вышедших в финал в регионах. «Региональные отделения возглавят опытные и уважаемые врачи-кардиологи из самых разных городов нашей страны. С одной стороны, это позволит снизить нагрузку центрального Экспертного совета, поскольку мы будем получать уже отобранные работы, с другой стороны — оценивать их будет значительно сложнее, так как придется выбирать лучших из лучших», — отметил Р.Г. Оганов.

Решение о расширении географии проведения Премии было принято на основании масштабного исследования, проведенного с октября 2008 г. по май 2009 г. во всех регионах России. Подавляющее большинство опрошенных, а именно 85% из 1400 российских врачей, считают важным и достижимым привлечение общественного внимания к проблемам отечественной кардиологии и достижениям отдельных кардиологов. Около 80% опрошенных верят в то, что Премия «Пурпурное сердце» действительно сможет достичь поставленной цели — повышения престижа профессии врач-кардиолог.

Но следует отметить, что Премия «Пурпурное сердце» — это не только моральное поощрение лучших специалистов. «Эта Премия позволяет не только объективно оценить возможности в области кардиологии, но и во-

плотить в жизнь ценные идеи и изобретения наших коллег», — пояснила Главный эксперт Премии, руководитель отдела системных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса И.Е. Чазова.

Все номинанты и лауреаты I Премии отмечают повышенное внимание со стороны администрации медицинских учреждений, государственных органов власти и средств массовой информации к представленным на конкурсе работам и достижениям.

Заместитель председателя Попечительского совета — зам. генерального директора ОАО «Фармацевтический завод Эгис» г-н Кантор Чаба — заявил о том, что компания «Эгис» в этом году продолжит оказывать ресурсную и организационную поддержку развитию Премии. Г-н Кантор отметил, что внедрение региональных отделений Экспертного совета не только позволит расширить географию распространения информации о конкурсе, но и предоставит возможность заявить о себе участникам из самых отдаленных субъектов Российской Федерации, особенно начинающим врачам. «Как и в прошлом году, Эгис будет уделять повышенное внимание молодым специалистам. Для того чтобы дать им реальную возможность лично представить свои достижения мэтрам кардиологии и широкой общественности, в этом году мы не только продолжим традицию награждения лауреатов в номинации «Будущее кардиологии», но и возьмем на себя расходы по оплате проезда и проживания в Москве региональных финалистов на период проведения Церемонии», — добавил г-н Кантор.

В настоящее время Оргкомитет Премии продолжает прием заявок на соискание II ежегодной Премии в области кардиологии «Пурпурное сердце». Ознакомиться с условиями проведения конкурса и подать заявку можно на официальном сайте Премии www.purpleheart.ru.

Справка о Премии «Пурпурное сердце»

Национальная Премия в области кардиологии «Пурпурное сердце» была учреждена в 2008 г., при содействии и поддержке Всероссийского научного общества кардиологов и Комитета по охране здоровья Государственной Думы РФ. Первая церемония награж-

дения лауреатов состоялась 14 апреля 2009 г. в Москве в «Президент-отеле».

Основные цели Премии:

- улучшение ситуации по сердечно-сосудистым заболеваниям на территории Российской Федерации;
- восстановление престижа профессии врач-кардиолог.

Ежегодно благодаря организационной и ресурсной поддержке Попечительского совета под председательством генерального директора российского представительства ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» д-ра Ласло Почайи для достижения поставленных целей реализуется комплекс задач: выявление и поощрение лучших специалистов, перспективных проектов, наиболее успешно работающих медицинских учреждений в области кардиологии; содействие профессиональному развитию молодых специалистов-кардиологов; создание условий для взаимодействия, общения и обмена опытом начинающих специалистов и ведущих кардиологов Российской Федерации; со-

действие в установлении контактов между медицинским кардиологическим сообществом, бизнес-структурами и представителями профильных комитетов Государственных органов для совместного решения задач по улучшению и сохранению здоровья граждан Российской Федерации; содействие внедрению инновационных исследований и передовых методов диагностики, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний в повседневную врачебную практику.

Справка о приеме заявок

Прием заявок на соискание II ежегодной Премии в области кардиологии «Пурпурное сердце» открыт с 3 сентября 2009 г. по 6 января 2010 г. Пять номинаций: «Гордость кардиологии», «Будущее кардиологии», «Лучшее учреждение года», «Лучший проект года» и «Мэтр кардиологии» — ждут своих победителей, которые в марте 2010 г. будут определены Экспертным советом. Имена победителей и их конкурсные работы будут представлены в апреле 2010 г. на Торжественной Церемонии награждения лауреатов Премии.

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ» В 2009 Г.

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, С.А. Шальнова, Р.Г. Оганов — Исследование «КАМЕЛИЯ»: научная значимость и рекомендации для практического врача — 4, 7

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

И.Р. Гайсин, Р.М. Валеева, Л.В. Шилина, Н.Ю. Чернышева, Н.И. Максимов — Система оказания кардиологической помощи беременным женщинам в Удмуртской Республике — 1, 6

О.В. Решетько, Н.В. Фурман, Р.М. Магдеев — Структура назначений лекарственных препаратов в первые сутки стационарного лечения острого коронарного синдрома без подъёма сегмента ST — 2, 8

И.Е. Сапожникова, Е.И. Тарловская, Е.Н. Ануфриева — Терапия сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в реальной клинической практике — 3, 8

О.В. Решетько, Н.В. Фурман, Р.М. Магдеев, Я.П. Довгалецкий — Фармакоэпидемиологический анализ реперфузионной терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в стационарах различного типа Саратовской области — 6, 7

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Р.А. Хохлов, Э.В. Минаков, Г.И. Фурменко, Н.М. Ахмеджанов — Влияние синдрома эмоционального выгорания на стереотипы врачебной практики и клиническую инертность — 1, 12

С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, Е.В. Шилова, А.Д. Деев, С.А. Шальнова, Р.Г. Оганов от имени рабочей группы по проведению исследования «КАМЕЛИЯ» — Сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением. Первые результаты исследования КАМЕЛИЯ — 1, 23

В.М. Горбунов, Е.Ю. Федорова, А.Д. Деев, Е.В. Платонова, О.Ю. Исаякина — Влияние утреннего и вечернего назначения рамиприла на суточный профиль артериального давления у больных артериальной гипертонией — 1, 28

Т.А. Казаковцева, Н.А. Шостак — Эхокардиографические и лабораторные маркёры хронической сердечной недостаточности: возможно ли их использование при ревматических пороках сердца? — 1, 33

А.Я. Кравченко, В.М. Провоторов — Клинический эффект тестостерона при стабильной стенокардии у мужчин — 1, 37

А.Н. Закирова, Р.Г. Оганов, Н.Э. Закирова, Г.Р. Ключкова, Ф.С. Мусина — Ремоделирование миокарда при ишемической болезни сердца — 1, 42

О.М. Хромцова, М.В. Архипов — Структурно-функциональные особенности левого желудочка сердца и их связь с суточным профилем артериального давления у больных артериальной гипертонией — 1, 46

С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, В.В. Якусевич, А.Д. Деев, А.А. Серажим от имени рабочей группы по исследованию САФАРИ — САФАРИ — рандомизированное исследование по комплексной медикаментозной терапии артериальной гипертонии и нарушений липидного обмена. Основные результаты — 1, 51

Н.Ю. Хозяинова, В.М. Царева, Т.В. Брук, М.С. Безалтынных — Возможность использования модулятора костного обмена — стронция ренелата в лечении женщин с постменопаузальным остеопорозом и артериальной гипертонией — 2, 18

В.М. Горбунов, М.И. Смирнова, А.Д. Деев — Оценка равномерности антигипертензивного эффекта амлодипина в контролируемом исследовании — 2, 22

Л.А. Хаишева — Оценка эффективности и безопасности применения фиксированной комбинации лизиноприла и гидрохлортиазиды с целью коррекции сосудистых изменений у пациентов с артериальной гипертонией — 2, 27

С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, Е.В. Шилова, А.Д. Деев, С.А. Шальнова, Р.Г. Оганов от имени рабочей группы по проведению исследования КАМЕЛИЯ — Сравнение метаболических эффектов карведилола и метопролола у пациентов с артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением. Исследование КАМЕЛИЯ — 2, 33

Э.В. Минаков, Р.А. Хохлов, Г.И. Фурменко, Н.М. Ахмеджанов — Клиническая инертность как фактор, препятствующий эффективному лечению сердечно-сосудистых заболеваний — 2, 39

- В.В. Кочмашева, Е.Д. Рождественская, Е.С. Беликов, М.А. Дергунова, М.В. Архипов – О новых звеньях патогенеза хронического перикардита – 2, 49
- Г.Ф. Андреева, А.Д. Деев, В.М. Горбунов – Влияние гипотензивных препаратов на качество жизни больных артериальной гипертонией – 2, 55
- А.А. Андержанова, Ю.В. Гаврилов, В.А. Сулимов – Применение бетаксолола и метопролола тартрата у больных артериальной гипертонией в сочетании со стенокардией напряжения – 2, 59
- В.Н. Исакова, О.Г. Гарбузова, Е.В. Клиникова, Е.В. Бандурко – Параметры артериальной ригидности у пациентов со средним/высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний на фоне терапии лизиноприлом и симвастатином – 3, 14
- Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич, А.Д. Деев, С.А. Шальнова – Сравнительное контролируемое исследование антигипертензивной эффективности и безопасности терапии карведилолом у больных артериальной гипертонией и ожирением или сахарным диабетом 2-го типа (по результатам многоцентрового исследования АККОРД) – 3, 19
- Э.В. Минаков, Р.А. Хохлов, Т.Н. Кузнецова, Ю.В. Поповская, Д. В. Снутиков, Е.Е. Царева, В.И. Ярлыкова, Н.М. Ахмеджанов – Факторы риска эректильной дисфункции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 3, 25
- К.Г. Адамян, А.Л. Чилингарян – Сравнительная эффективность ивабрадина и верапамила у больных с диастолической сердечной недостаточностью вследствие нарушенной релаксации левого желудочка – 3, 31
- А.В. Концевая, А.М. Калинина, Ю.М. Поздняков, С.В. Белоносова, М.Б. Худяков – Клиническая и экономическая целесообразность оценки сердечно-сосудистого риска на рабочем месте – 3, 36
- О.Г. Зайлобидинов, Ю.Н. Зияев, Н.К. Камилова, А.С. Халилов, Б.Ф. Мухамедова – Активность процессов свободнорадикального окисления у больных с инфарктом миокарда без зубца Q при применении эпросартана и эналаприла в составе комплексной терапии – 3, 42
- А.Л. Аляви, Б.А. Аляви – Реперфузионная терапия при остром коронарном синдроме с элевацией сегмента ST – 3, 46
- Е.В. Горячева, А.Е. Удовиченко, В.А. Сулимов, Н.В. Лаврищева, М.А. Сурикова, Т.Н. Грачева – Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных ишемической болезнью сердца и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа – 3, 51
- А.Р. Киселев, В.И. Гриднев, А.С. Караваев, О.М. Посненкова, В.А. Шварц, В.И. Пономаренко, М.Д. Прохоров, Б.П. Безручко – Влияние карведилола и метопролола на функциональное взаимодействие механизмов вегетативной регуляции сердца и микроциркуляции крови у больных артериальной гипертонией и избыточной массой тела – 3, 55
- В. В. Семенова, А. Н. Закирова – Гемодинамически незначимые стенозы сонных артерий и риск развития эмболических инсультов у больных ишемической болезнью сердца – 3, 62
- Н.А. Кароли, А.П. Ребров – Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии – 4, 9
- Т.Н. Новикова – Антиаритмическая эффективность соталола у пациентов с синдромом тахи-брадикардии на фоне постоянной электрокардиостимуляции при разных точках фиксации предсердного электрода – 4, 17
- С.В. Мальчикова, Е.И. Тарловская – Переносимость различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии – 4, 21
- М.И. Шупина – Динамика сердечно-сосудистых факторов риска и качества жизни пациентов молодого возраста с артериальной гипертонией как результат профилактического консультирования в первичном звене здравоохранения – 4, 25
- А.Л. Аляви, Б.А. Аляви, М.Л. Кенжаев, С.Р. Кенжаев – Профилактика систолической дисфункции миокарда левого желудочка у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся реваскуляризации миокарда – 4, 33
- Н.Ю. Боровкова, Н.Н. Боровков, Т.И. Маслова – Эффективность и безопасность комбинированной антигипертензивной терапии у больных ренопаренхиматозной артериальной гипертензией в реальной клинической практике – 4, 39
- Л.А. Хаишева, С.В. Шлык, Т.Ю. Быковская – Клинико-экономический анализ эффективности лечения артериальной гипертензии 1-2 степени – 4, 45
- В.Н. Ларина, Б.Я. Барт, М.П. Михайлусова, Б.Н. Мамцев – Влияние выраженности митральной регургитации на течение хронической сердечной недостаточности и структурно-функциональное состояние сердца – 5, 7
- А.С. Галявич, С.Н. Мерясов, Р.А. Галяви, Р.Ф. Мерясева – Новые возможности оценки тяжести состояния и прогноза больных хронической сердечной недостаточностью с помощью N-терминального про-мозгового натрийуретического пептида – 5, 17
- М.Е. Стаценко, Т.Г. Щербакова, С.В. Беленкова, О.Е. Спорова – Длительная терапия больных артериальной гипертонией пожилого и старческого возраста индапамидом: возможности кардиопротекции и влияние на качество жизни – 5, 22
- И.Е. Сапожникова, Е.И. Тарловская, Е.Н. Ануфриева, А.А. Соболев, Е.В. Родыгина – Еще один взгляд на пациента с сахарным диабетом 2-го типа: результаты исследования «ДИАЛОГ» – 5, 22
- Е.Д. Голованова, Н.Н. Силаева, Д.Ю. Ковалев – Влияние амлодипина и бисопролола на кровоток в брахиоцефальных артериях у пациентов с артериальной гипертонией – 5, 29
- С.В. Мальчикова, Е.И. Тарловская – Сравнительный анализ «затраты-эффективность» различных вариантов антигипертензивной терапии – 5, 35
- О.В. Федоришина, А.А. Дзизинский, К.В. Протасов, В.А. Протасова, Т.И. Кучерова, Е.Г. Захарова, Д.Д. Басхаева, Т.С. Сухорослова, О.В. Перкова – Эффективность и безопасность вазоактивных бета-адреноблокаторов в условиях острой фармакологической пробы у больных артериальной гипертонией разного возраста – 5, 41
- А.Л. Аляви, Р.А. Рахимова, Б.А. Аляви – Влияние ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела на структурно-функциональное состояние эритроцитов при остром коронарном синдроме – 5, 46
- Е.М. Идрисова, Т.П. Калашникова, И.Ю. Ефимова – Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на метаболический профиль и мозговой кровоток у больных метаболическим синдромом – 5, 53
- И.А. Велижанина, Л.И. Гапон, Е.С. Велижанина, М.И. Шупина, А.В. Рудаков, Т.С. Бондаренко – Опыт применения рамиприла у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (исследование ОПТИМИСТ) – 6, 13
- Г.И. Нечаева, Е.Н. Логинова – Результаты исследования КАМЕЛИЯ: внедрение в первичное звено здравоохранения – 6, 19
- Е.А. Ряхихин, М.Е. Можейко – Органопротективные эффекты фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла и диуретика гидрохлортиазиды – 6, 25В.М. Провоторов, М.Л. Глуховский – Сравнительная эффективность амиодарона и бисопролола в лечении желудочковой экстрасистолии у пациентов с метаболическим синдромом – 6, 29
- С.Ю. Марцевич, Н.А. Дмитриева, А.Д. Деев, Л.А. Соколова, В.В. Якусевич, Ю.В. Лукина, М.А. Максимова, А.В. Захарова, А.А. Серажим, В.П. Воронина – Достижение целевого уровня артериального давления у больных артериальной гипертонией: оригинальный и дженерический препараты амлодипина – 6, 35
- Н.Ф. Пучиньян, Н.В. Фурман, А.Р. Киселев, Я.П. Довгалецкий – Риск повторных тромботических событий у пациентов с лабораторно определяемой резистентностью к ацетилсалициловой кислоте, перенесших острый коронарный синдром – 6, 41

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

- В.И. Подзолков, К.К. Осадчий – Ингибиторы АПФ в лечении артериальной гипертензии: фокус на лизиноприл – 1, 57
- С.Н. Толпыгина, С.Ю. Марцевич – Проблема дженерической замены: плюсы и минусы – 1, 63
- Л.Н. Коричкина, В.С. Волков – Изменения межклеточных соотношений в периферической крови у кардиологических больных под влиянием лекарственной терапии – 1, 69
- В.Р. Вебер, М.П. Рубанова, С.В. Жмайлова, П.М. Губская, И.А. Сухенко, В.Е. Горицына, Т.М. Нуржанова – Влияние дофамина на ремоделирование левого и правого желудочков сердца в эксперименте – 1, 73
- С.А. Шальнова – Наблюдательные исследования в липидологии – 2, 75
- И.А. Латфуллин, А.А. Подольская – Применение антикоагулянтов при остром коронарном синдроме – 3, 71
- Б.Н. Гарифуллин, А.Н. Закирова, Ф.С. Зарудий – Метопролол и карведилол в терапии острого периода инфаркта миокарда: когда и какой препарат предпочесть – 4, 51
- Г.Н. Гороховская, М.М. Петина – Эффективность бисопролола у больных артериальной гипертонией с сопутствующей сердечно-легочной патологией – 4, 58

- А.Л.Комаров – Гастроэнтеропатии, связанные с приемом ацетилсалициловой кислоты: как повысить безопасность лечения – 4, 65
- Н.В. Егоркина, В.М. Горбунов, Э.С. Абирова – Влияние различных групп антигипертензивных препаратов на показатели артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертензией – 5, 67
- Н.А.Дмитриева, С.Н. Толпыгина - Малые дозы ацетилсалициловой кислоты во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений – 6, 55
- В.П. Воронина, А.А. Серажим, А.В. Загребельный, С.Ю. Марцевич, С.А.Шальнова – Дженерики статинов: соотношение эффективности и безопасности – 6, 59

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

- А.А. Усанова, А.А.Александровский, А.В. Зорькина, О.М.Киселева – Влияние эналаприла, дигоксина, атенолола и дилтиазема на перекисное окисление липидов при сочетанных метаболических нарушениях (экспериментальное исследование) – 6, 63

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ

- Д.А. Аничков, А.А. Платонова – Клиническое значение показателей вариабельности сердечного ритма (по данным 5-минутных и 24-часовых записей ЭКГ) у больных ревматоидным артритом – 1, 77
- Н.А. Шостак, Ю.К. Новиков, А.А. Клименко, П.В. Новиков – Вторичная легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани – 2, 65
- Г.Г. Семенова, Е.Е. Матвиенко – Коррекция психоэмоциональных нарушений у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе – 2, 70
- Н.М. Никитина, А.П. Ребров – Артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом – 3, 67
- И.Е. Сапожникова, Е.И. Тарловская, Е.Н. Ануфриева, А.А. Соболев, Е.В. Родыгина – Еще один взгляд на пациента с сахарным диабетом 2-го типа: результаты исследования «ДИАЛОГ» – 5, 59
- Х.Х. Шугушев, М.В. Гурижева, В.М. Василенко – Влияние бронхолитической терапии на желудочковые нарушения ритма у больных хронической обструктивной болезнью легких – 5, 63
- И.Н. Григорьева, Ю.М. Поздняков – Статины и урсодезоксихолевая кислота: сотрудничество или нейтралитет? – 6, 51

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

- М.А. Саидова – Стресс-эхокардиография с добутамином: возможности клинического применения в кардиологической практике – 4, 73

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

- С.Ю. Марцевич – И вновь о бета-адреноблокаторах при артериальной гипертензии. Что же рекомендовать практическому врачу? – 1, 83
- Ю.А. Бунин – Современные подходы и перспективы фармакотерапии фибрилляции предсердий – 1, 87
- Д.А. Напалков, Е.Н. Головенко – Кардиопротективные и нефропротективные свойства ингибитора ангиотензинпревращающего фермента рамиприла – 2, 79
- В.И. Маколкин – О целесообразности применения β -адреноблокаторов при артериальной гипертензии: еще раз «за и против» – 2, 83
- Н.А. Николаев – Инновационная антигипертензивная терапия в свете завершенных научных исследований – 2, 89
- С.К. Кукушкин, Е.А. Поддубская, Ю.В. Лукина, М.Г. Бубнова – Школы здоровья для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: соотношение моделей обучения – 2, 98
- В.М. Горбунов, М.И. Смирнова – Современные проблемы оценки эффективности антигипертензивной терапии: скрытая неэффективность лечения и «гипертензия белого халата» – 3, 76
- С.Н. Терещенко, Н.А. Джаиани – Позиции ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в терапии больных хронической сердечной недостаточностью – 3, 82
- Е.С. Кропачева – Обеспечение безопасности длительной терапии варфарином: возможно ли возобновить лечение больного после геморрагического осложнения? – 3, 94
- С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко – Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений: роль статинов – 4, 80
- Л.Н. Малай, А.Н. Мирошниченко, Б.В. Шарыкин, В.В. Конуровский – К 110-летию открытия ренина. Битва титанов: ингибиторы АПФ и сартаны – 4, 85

- М.Н. Мамедов – Консенсус Международной Федерации Диабета по определению метаболического синдрома: факты и комментарии – 6, 47

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

- Рабочая группа Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии – Рекомендации по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии – 1, 96; 2, 103
- А.В. Шпектор, Е.Ю. Васильева – Новые диагностические критерии инфаркта миокарда (комментарии к «Универсальному определению инфаркта миокарда», опубликованному в №5, 2008) – 1, 112
- 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 – Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению острой и хронической Сердечной Недостаточности 2008 – 3, 95; 4, 93
- Ж.Д. Кобалава – Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению сердечной недостаточности: что нового? – 4, 119
- Рабочая группа Европейского общества кардиологов по лечению инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST – Лечение инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST – 5, 73; 6, 68
- Р.М. Линчак, В.С. Попов – Европейские рекомендации по лечению инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST 2008 г. Что изменилось? (комментарии к обновленной версии рекомендаций ESC по лечению инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST 2008 г. в сопоставлении с предыдущими версиями) – 6, 85

ПОЗДРАВЛЕНИЯ

- Н.В. Долгушина – К здоровой России – 1, 114

ЮБИЛЕЙ

- Академику Е.И.Чазову 80 лет – 3, 123
- Академику Е.И. Соколову – 80 лет! – 5, 90
- К юбилею профессора С.А. Шальной – 5, 92
- К юбилею академика Лео Антоновича Бокерии: исцеляющий сердца – 6, 93

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ФОРУМЫ

- С.Ю.Марцевич – Новости последних кардиологических конгрессов: есть над чем задуматься – 2, 123
- С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина – Результаты контролируемых рандомизированных исследований 2009 года: что нового в области кардиологии – 6, 89

ИНФОРМАЦИЯ

- Информационное письмо о Национальном конгрессе кардиологов, 6-8 октября 2009 г. – 1, 115
- Отчет о проведении XI Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология 2009» – 1, 117
- Экспертный совет ежегодной национальной премии «Пурпурное сердце» приступил к рассмотрению заявок на участие – 1, 117
- Своевременное информирование ведущих кардиологов и терапевтов о новейших методах профилактики и лечения позволит снизить рост сердечно-сосудистых заболеваний – 1, 119
- Лучшие кардиологи России получили премию «Пурпурное сердце» – 3, 125
- CLARIFY. Запуск крупнейшего международного регистра по мониторингу пациентов с ишемической болезнью сердца. Пресс-конференция на Европейском конгрессе кардиологов в Барселоне – 4, 121
- Н.В. Долгушина – Шанс остаться в живых – 4, 122
- Антиагрегантная терапия расширяет границы – 5, 93
- Информационное письмо Российского медицинского общества по артериальной гипертензии – Преимущества лечения фиксированной комбинацией для достижения целевого уровня артериального давления у больных артериальной гипертензией (результаты программы КЛИП-АККОРД) – 5, 96
- Пресс-релиз: значительное расширение возможностей для кардиологов из регионов – главная задача второго года проведения национальной Премии в области кардиологии «Пурпурное сердце» – 6, 96
- Указатель статей, опубликованных в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2009 г. – 6, 97
- Вниманию авторов – 1, 120; 2, 126; 3, 128; 4, 126; 5, 98; 6, 100
- Подписка на журнал – 1, 121; 2, 127; 3, 129; 4, 127; 5, 99; 6, 101

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

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. Статья должна быть напечатана шрифтом 12 pt на одной стороне листа, через два интервала, ширина полей 2 см слева, справа, сверху и снизу.

9. 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.

10. Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате «TIFF» с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

11. 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. Если графики должны иметь названия и размерность. График должен быть снабжен легендой (обозначением линий и заполнений). В случае сравнения диаграмм следует указывать достоверность различий. В тексте статьи следует указать места для желательного размещения графиков, схем и рисунков.

12. 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.

13. При обработке материала используется система единиц СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.

14. 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.

15. Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены. В сноске к цитатам указывается источник: автор, название, издание, год, том, номер, страницы.

16. 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.**

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. Присылать статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, абсолютно недопустимо.

23. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой авторами.

24. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются редакцией журнала к рассмотрению.

25. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

26. 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.

27. 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.

28. Издательство (Редакция) вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов.

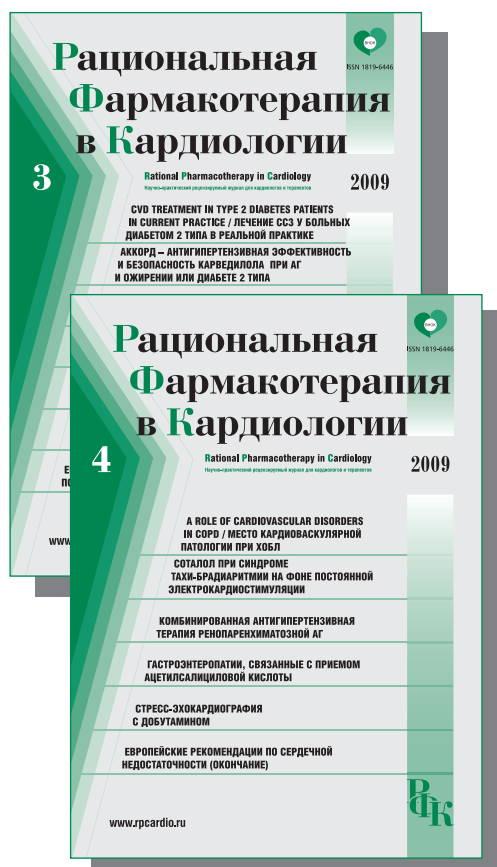
29. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала.

30. За Автором сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных, преподавательских целях.

31. Права на материал считаются переданными Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором он публикуется.

32. 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.

33. 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 2010 г. через издательство «Столичная Издательская Компания»

Вид подписки	Стоимость подписки на 2010 г. (6 номеров)
Для индивидуальных подписчиков	1020 руб
Для предприятий и организаций	1560 руб

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ включена в подписную цену.

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва

(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Плательщик (подпись) _____

Квитанция



ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва

(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Плательщик (подпись) _____

2010

ПОДПИСКА НА 2010 г

Вы можете оформить подписку на 2010 г. через издательство.

1. Заполнить анкету читателя.
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон.
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку.
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
 - по почте: **107076 Москва, Стромынка 19-2. ООО «Столичная Издательская Компания»;**
 - по электронной почте (сканированные копии документов): **rpc@sticom.ru.**

E-mail: rpc@sticom.ru

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

На этой стороне бланка Вам надо заполнить только поле

«Ф.И.О., адрес плателъщника»

Анкета читателя

Фамилия.....

.....BMW

Отечество.....

Почтовый индекс

Адрес доставки (подробно)

Контактный телефон с кодом города.....

☐ Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций



Защищая сосуды, пролеживает жизнь



ХАРТИЛ®

рамирил: таб. 2,5; 5; 10 мг N 14, 28



ХАРТИЛ (рамирил). **Форма выпуска.** Таблетки с насечкой по 2,5, 5 и 10 мг по 14 или 28 таблеток в упаковке. **Показания и применение.** **Артериальная гипертензия:** начальная доза - 2,5 мг один раз в день. Поддерживающая доза - 2,5-5 мг один раз в день. Максимальная суточная доза - 10 мг. **Хроническая сердечная недостаточность:** начальная доза - 1,25 мг один раз в день. Максимальная суточная доза - 10 мг. **Состояние после острого инфаркта миокарда (через 3-10 дней):** Начальная доза - 2,5 мг/сут. Поддерживающая доза - 5 мг/сут. Максимальная суточная доза - 10 мг. **Недиабетическая или диабетическая нефропатия:** начальная доза - 1,25 мг 1 раз в сутки. Поддерживающая доза - 2,5 мг/сут. Максимальная суточная доза - 5 мг. **Профилактика инфаркта миокарда, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых нарушений:** Начальная доза - 2,5 мг один раз в день. В зависимости от переносимости, через 1 неделю дозу следует повысить вдвое. Эту дозу следует вновь удвоить после 3 недель приема. Поддерживающая доза - 10 мг один раз в день. **Противопоказания.** Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной почки. Артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика. Беременность и лактация. Первичный гиперальдостеронизм. Клиренс креатинина менее 20 мл/мин.

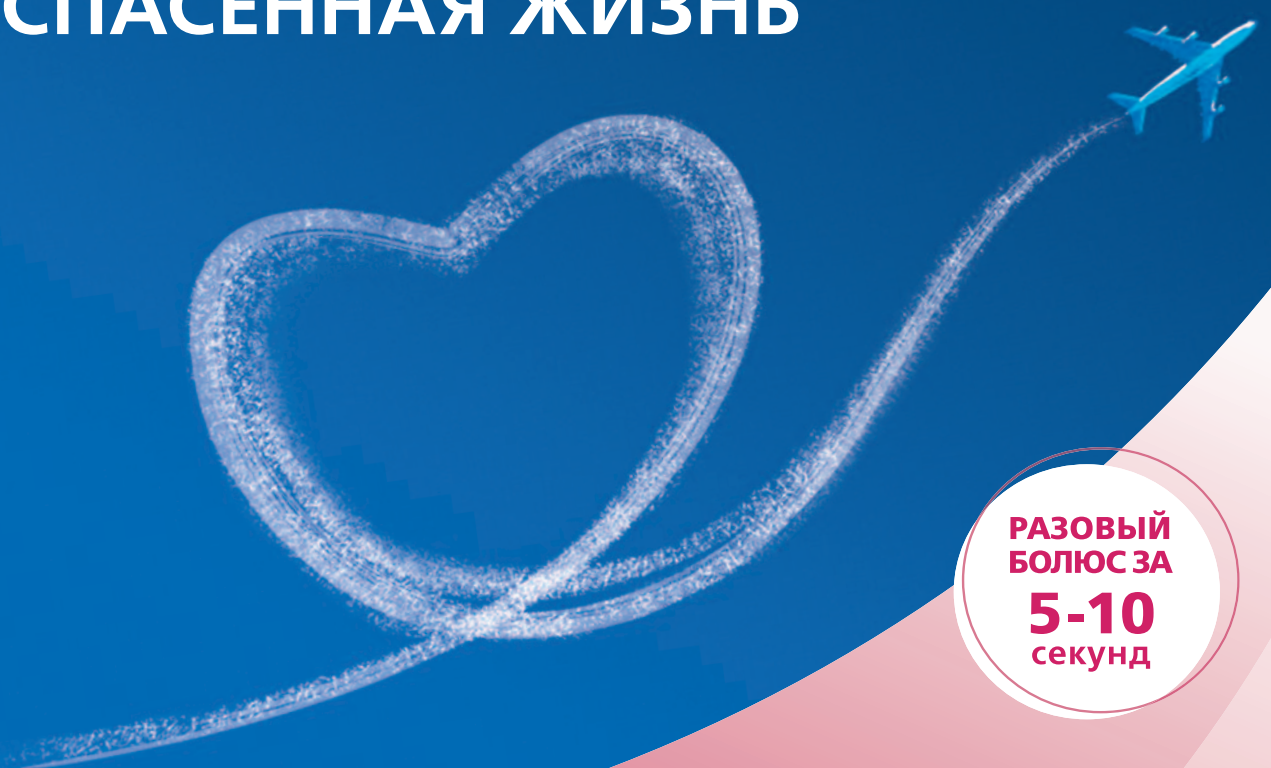
Регистрационный номер: ЛС-000346 от 03.06.2005.

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



РАННИЙ ТРОМБОЛИЗИС – СПАСЕННАЯ ЖИЗНЬ



**РАЗОВЫЙ
БОЛЮС ЗА
5-10
секунд**

- Метализе – современный, инновационный высокоэффективный тромболитик для лечения острого инфаркта миокарда
- Метализе является единственным тромболитическим средством, вводимым в течение 5–10 секунд болюсно
- Метализе имеет улучшенный профиль безопасности по сравнению с алтеплазой
- Метализе улучшает исход и качество жизни после острого инфаркта миокарда

время = миокард