



ISSN 1819-6446

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

6(2)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2010

**Возможности медикаментозной терапии ИБС:
оценка практических врачей**

**Effects of carvedilol on platelet aggregation in STEMI
Влияние карведилола на агрегацию тромбоцитов
при инфаркте миокарда**

Небиволол — особый бета-адреноблокатор

Клопидогрел — современные аспекты применения

Терапия высокими дозами аторвастатина

**Резистентная артериальная гипертензия —
диагностика и лечение**

**Европейские рекомендации по диагностике
и лечению обмороков**

современный диуретик®
Тригрим
торасемид

Снимите
Три гримасы
сердечной недостаточности!



Отеки



Одышка



Влажные хрипы



 **polpharma**

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 2010; т.6, №2 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2010; v.6, N 2

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

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

Подписной индекс «Роспечати»:

20168 – для индивидуальных подписчиков

20169 – для предприятий и учреждений

Подписной индекс «Пресса России»:

81306 – для индивидуальных подписчиков

81309 – для предприятий и учреждений

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала "Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии" допускается только с письменного разрешения Издателя ООО "Столичная Издательская Компания".

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени доктора и кандидата наук ([http://vak.ed.gov.ru/common/img/uploaded/files/vak/enumeration/2010/per-26-03-2010\(2\).doc](http://vak.ed.gov.ru/common/img/uploaded/files/vak/enumeration/2010/per-26-03-2010(2).doc))

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования, а также в международный Index Copernicus

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



Столичная
Издательская
Компания

Издатель: ООО "Столичная
Издательская Компания"

107076, Москва, Стрёмкинка, 19-2

Тел: (495) 585-4415 (размещение рекламы)

E-mail: rpc@sticom.ru,

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

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Тел. +7 (495) 627-03-71

E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru

Editorial address:

Petroverigsky per. 10. Moscow 101990

Ph. +7 (495) 627-03-71

E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru

Отпечатано:

Типография ООО «ТалерПринт»

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

© РФК, 2005-2010

© ООО "Столичная Издательская Компания", 2010

Главный редактор

Оганов Р.Г.

Editor-in-Chief

Oganov R.G.

Заместители главного редактора

Бойцов С. А.

Марцевич С. Ю.

Шальнова С. А.

Deputies Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Martsevich S.Yu.

Shalnova S.A.

Ответственный секретарь

Кутишенко Н.П.

Executive Editor

Kutishenko N.P.

Заместитель ответственного секретаря

Колос И.П.

Deputy Executive Editor

Kolos I.P.

Выпускающий редактор

Аничков Д.А.

Managing Editor

Anichkov D.A.

Научный редактор

Лишута А. С.

Scientific Editor

Lishuta A. S.

Редакционная коллегия

Александров Ан. А. (Москва)

Ахмеджанов Н. М. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Голиков А. П. (Москва)

Деев А. Д. (Москва)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Задонченко В. С. (Москва)

Закирова А. Н. (Уфа)

Калинина А. М. (Москва)

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

Кухарчук В. В. (Москва)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Латфуллин И. А. (Казань)

Мартынов А. И. (Москва)

Матюшин Г. В. (Красноярск)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Никитин Ю. П. (Новосибирск)

Перова Н. В. (Москва)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Савенков М. П. (Москва)

Сулимов В. А. (Москва)

Фишман Б. Б. (Великий Новгород)

Чазова И. Е. (Москва)

Шалаев С. В. (Тюмень)

Шостак Н. А. (Москва)

Якусевич В. В. (Ярославль)

Якушин С. С. (Рязань)

Editorial Board

Alexandrov An. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Golikov A. P. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zakirova A. N. (Ufa)

Kalinina A. M. (Moscow)

Konradi A. O. (St-Petersburg)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Latfullin I. A. (Kazan)

Martynov A. I. (Moscow)

Matyushin G. V. (Krasnoyarsk)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Nikitin Yu. P. (Novosibirsk)

Perova N. V. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)

Savenkov M. P. (Moscow)

Sulimov V. A. (Moscow)

Fishman B. B. (Veliky Novgorod)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Shalaev S. V. (Tyumen)

Shostak N. A. (Moscow)

Yakusevich V. V. (Yaroslavl)

Yakushin S. S. (Ryazan)

Корректор

Вознесенская О. А.

Proofreader

Voznesenskaya O. A.

Администратор сайта

Краджян Д. А.

Website Manager

Kradjyan D.A.

Имплантируемый кардиомонитор REVEAL® XT



**АВТОМАТИЧЕСКОЕ ОБНАРУЖЕНИЕ,
МОНИТОРИНГ АРИТМИИ**

**Тот, кто будет наблюдать
за ритмом моего сердца,
каждый день,
каждую ночь,
каждую минуту моей жизни,
каждое его сокращение**

ООО «Медтроник»
Россия, 123317, Москва,
Пресненская набережная, д. 10
Тел.: +7 495 580-7377
Факс: +7 495 580-7378
E-mail: info.russia@medtronic.ru

Дистрибьютер в России
ООО «Голландские стимуляторы»
Россия, 115093 Москва,
1-й Щипковский переулок, д. 3, подъезд 3
Тел.: +7 495 739-2645
Факс: +7 495 958-2960
info@vitatron.ru

**Мониторинг ФП у пациентов с факторами риска
сердечно-сосудистых заболеваний**

СОДЕРЖАНИЕ

В НОМЕРЕ	141
АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ	
Как оценивают практические врачи возможности современной медикаментозной терапии больных хронической ишемической болезнью сердца. Результаты опросов в Москве и Воронеже С.Ю. Марцевич, Л.Ю. Дроздова, Ю.В. Лукина, Н.В. Синягина, Т.Г. Хелия	145
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Влияние карведилола на агрегацию тромбоцитов у мужчин в остром периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST А.Н. Закирова, Б.Н. Гарифуллин, Ф.С. Зарудий, Н.Э. Закирова	149
Эффективность и безопасность метопролола тартрата в форме с контролируемым высвобождением у больных артериальной гипертонией: результаты исследования ЭРА О.Л. Барбараш, М.В.Зыков от имени участников исследования ЭРА	160
Валсартан в повседневной клинической практике России: антигипертензивный эффект и влияние на сексуальную функцию у пациентов с артериальной гипертонией В.И. Подзолков, В.А. Булатов, А.В. Вигдорчик от имени группы исследователей	166
Эффективность и безопасность амлодипина малеата у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой с сопутствующей артериальной гипертонией Н.А. Кароли, А.П. Ребров, А.А. Рощина, В.А. Сергеева, Е.Е. Архангельская	173
Сравнение эффективности эналаприла и периндоприла у пациентов с артериальной гипертонией и систолической дисфункцией левого желудочка Ю.И. Гринштейн, О.Л. Барбараш, Д.А.Яхонтов, А.Э. Попельшева, В.В. Шабалин, Н.Б. Осетрова	179
ТОЧКА ЗРЕНИЯ	
Современные аспекты применения клопидогрела Е.Н. Данковцева, Д.А. Затеищikov	185
Рациональные комбинации в лечении артериальной гипертонии В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова	192
Эффективность и безопасность терапии высокими дозами atorvastatina А.Н. Мешков	197
Клинические подходы к интерпретации результатов клинических исследований бета-блокаторов при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью С.Р. Гиляревский, И.М. Кузьмина	201
Резистентная артериальная гипертония: современные подходы к диагностике и лечению А.Н. Бритов, М.М. Быстрова	206
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ	
Эффективность и безопасность применения ацетилсалициловой кислоты В.Н.Дроздов, В.А.Ким	212
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	
Изменение баланса между активностью перекисного окисления липидов, антиоксидантной защитой и содержанием железа у крыс при экспериментальном инфаркте миокарда Л.Д. Хидирова	216
ИЗ JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	
Небиволол – особый бета-адреноблокатор T Münzel, T Gori	220
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ	
Рекомендации по диагностике и лечению обмороков (2009) Рабочая группа по диагностике и лечению обмороков Европейского общества кардиологов (ESC)	229
Европейские рекомендации по диагностике и лечению обмороков 2009. Что нового? Т.В. Тюрина	260
ФОРУМЫ	
Конгресс Американской коллегии кардиологии 2010: кризис клинических рекомендаций С.Ю.Марцевич, Ю.В.Лукина	263
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ ПУБЛИКАЦИЙ	
Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций (2008) Международный Комитет Редакторов Медицинских Журналов	266
ЮБИЛЕЙ	
К 60-летию со дня рождения профессора Юрия Исаевича Гринштейна	278
ИНФОРМАЦИЯ	
Российский национальный конгресс кардиологов 5-7 октября 2010.	279
Кардиологи России о «делах сердечных».	281
Вниманию авторов	282
Подписка на журнал	283

CONTENTS

IN THE ISSUE	141
ANALYSIS OF CLINICAL PRACTICE	
Evaluation by practicing doctors of the modern pharmacotherapy possibilities in patients with ischemic heart disease. Results of doctor interview in Moscow and Voronezh	
S.Yu. Martsevich, L.Yu. Drozdova, Yu.V. Lukina, N.V. Sinyagina, T.G. Kheliya	145
ORIGINAL STUDIES	
Effects of carvedilol on platelet aggregation in men with ST-elevation acute myocardial infarction	
A.N. Zakirova, B.N. Garifullin, F.S. Zarudij, N.E. Zakirova	149
Efficacy and safety of controlled release metoprolol tartrate in patients with arterial hypertension: ERA study results	
O.L. Barbarash, M.V. Zykov on behalf of ERA study research group	160
Valsartan in everyday clinical practice in Russia: antihypertensive efficacy and influence on sexual function in patients with arterial hypertension	
V.I. Podzolkov, V.A. Bulatov, A.V. Vigdorichik on behalf of researchers group	166
Efficacy and safety of amlodipine maleate in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma with concomitant arterial hypertension	
N.A. Karoli, A.P. Rebrov, A.A. Roshchina, V.A. Sergeeva, E.E. Arkhangelskaya	173
Comparison of enalapril and perindopril in patients with arterial hypertension and left ventricle systolic dysfunction	
Yu.I. Grinshtein, O.L. Barbarash, D.A. Yakhontov, A.E. Popelysheva, V.V. Shabalin, N.B. Osetrova	179
POINT OF VIEW	
The modern aspects of clopidogrel use	
E.N. Dankovtseva, D.A. Zateishchikov	185
Rational combinations in hypertension treatment	
V.I. Podzolkov, A.I. Tarzimanova	192
Efficacy and safety of therapy with atorvastatin in high doses	
A.N. Meshkov	197
Clinical approaches to interpretation of clinical trials results on beta-blockers for the treatment of patients with chronic heart failure	
S.R. Giljarevskiy, I.M. Kuzmina	201
Refractory hypertension – modern approaches to diagnostics and treatment	
A.N. Britov, M.M. Bystrova	206
CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY	
Efficacy and safety of Acidum acetylsalicylicum usage	
V.N. Drozdov, V.A. Kim	212
EXPERIMENTAL PHARMACOLOGY	
Change in balance between activity of lipid peroxidation, antioxidant system and ferrum content in rats with experimental myocardial infarction	
L.D. Hidirva	216
FROM THE JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	
Nebivolol – especial beta-adrenoblocker	
T Münzel, T Gori	220
THERAPY GUIDELINES	
Guidelines for the diagnosis and management of syncope (2009)	
The task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC)	229
European Guidelines for the diagnosis and management of syncope 2009. What is the news?	
T.V. Tyurina	260
FORUMS	
Congress of the American College of Cardiology 2010: crisis of clinical guidelines	
S.Yu. Martsevich, Yu.V. Lukina	263
GUIDELINES FOR PAPER PREPARATION	
Uniform Requirements for Manuscript Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (2008)	
International Committee of Medical Journal Editors	266
JUBILEE	
To the 60-th anniversary of the birth of Prof. Yuri Isaevich Grinstein	278
INFORMATION	
Russian National congress of cardiology in October 5-7, 2010	279
Russian cardiologists about “affairs of the heart”	281
To author’s attention	282
Subscription to the journal	283



NYCOMED



Положи руку на сердце

КАРДИОМАГНИЛ®

Уникальная низкодозовая
комбинация АСК и гидроксида магния для первичной
и вторичной профилактики тромбообразования

- Первая комбинация АСК и гидроксида магния в России
- Антацидный компонент препарата – гидроксид магния устраняет ulcerогенное действие кислоты на слизистую желудка
- Специальные кардиологические дозировки – 75 мг и 150 мг, соответствующие международным стандартам

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»:
119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 2
т.: (495) 933 5511, 502 1626, ф.: (495) 502 1625.
www.nycomed.ru

Рег. № МЗ РФ: П № 013875/01 от 25.12.2007.
Информация для специалистов здравоохранения.
Полная информация в инструкции
по применению.

Конкор®

бисопролол 2,5 – 5 – 10 мг



1 таблетка в день для лечения АГ, ИБС и ХСН

- Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН
- Высокая степень безопасности применения у больных с СД, дислипидемиями, нетяжёлыми облитерирующими заболеваниями сосудов
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжёлой почечной и печёночной недостаточностью
- Улучшает некоторые параметры сексуальной функции у пациентов с АГ¹⁻²

Конкор® Кор – специальная форма для лечения ХСН



1. Вёрткин Ф.Л. «Клиническая эффективность и влияние бета-адреноблокаторов на копулятивную функцию у больных артериальной гипертензией». Кардиология, 2004. 2. Ko D.T., Hebert P.R., Coffey C.S. et al. «b-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction». JAMA 2002, 288: 351–7.

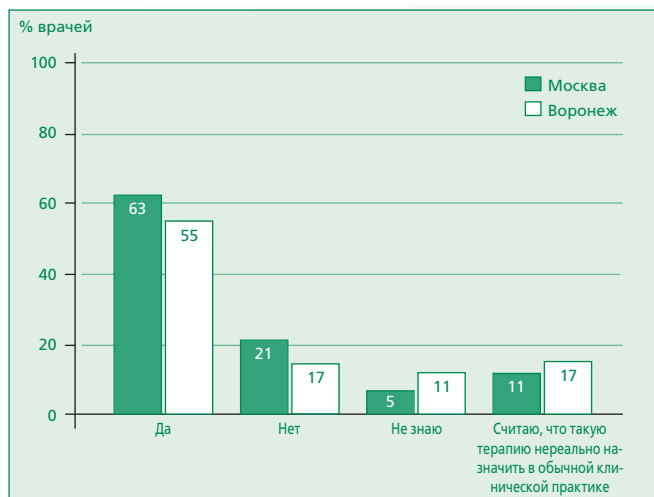


Рисунок 1. Результаты опроса врачей Москвы и Воронежа

Вопрос 1: Верите ли Вы, что грамотно назначенная лекарственная терапия более эффективна, чем коронарная ангиопластика со стентированием, в лечении больных с хронической ИБС?

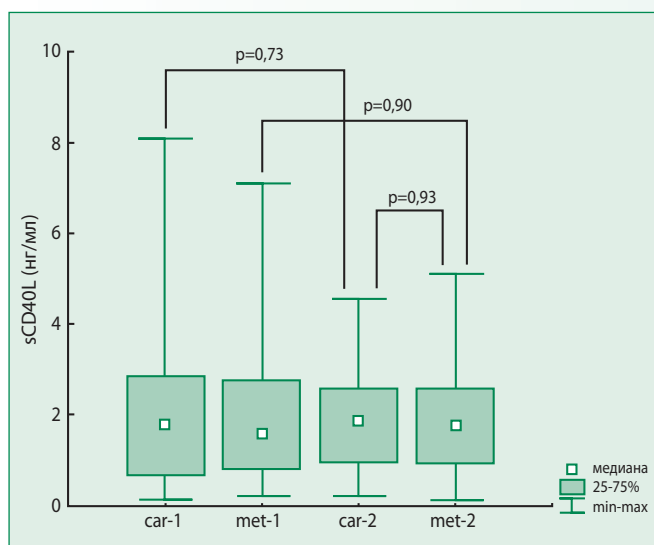


Рисунок 3. Характер распределения уровней sCD40L в группах карведилола (car) и метопролола (met) до и после лечения (1→2)

Таблица 2. Частота достижения целевых значений САД, ДАД и ЧСС на фоне терапии МТКВ у больных с СД и без такового

Показатель		Визит 2 (B2)	Визит 3 (B3)	Визит 4 (B4)
САД, %	без СД	18,5	49,7	72,9
	с СД	7,5	13,6	27,3
ДАД, %	без СД	35,7	62,5	78,2
	с СД	10,5	18,2	28,8

САД – систолическое артериальное давление;
ДАД – диастолическое артериальное давление

Анализ клинической практики Возможности медикаментозной терапии ишемической болезни сердца: оценка практических врачей (с. 145)

С.Ю. Марцевич и соавторы провели анкетирование 133 врачей Москвы и Воронежа для получения информации, известно ли им о возможностях современной медикаментозной терапии больных хронической ИБС, а также об основных проблемах, связанных с назначением терапии данного рода. Большинство врачей Москвы и Воронежа (55% и 63%) были единогласны в вопросах большей эффективности лекарственной терапии ИБС, чем ангиопластики со стентированием. Достижение целевых цифр холестерина липопротеидов низкой плотности считают реальным 37% и 32% врачей, высокую стоимость статинов как основное препятствие к их назначению отметили 45% московских и 61% воронежских врачей.

Оригинальные исследования Effects of carvedilol on platelet aggregation in STEMI / Влияние карведилола на агрегацию тромбоцитов при ИМ (с. 149)

А.Н. Закирова и соавторы изучили эффекты карведилола и метопролола тартрата на агрегационную способность тромбоцитов, оцененную с помощью трех различных методических подходов, у 86 мужчин в остром периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Авторы показали, что карведилол превосходит метопролола тартрат по уменьшению in vitro агрегации тромбоцитов. При этом карведилол в большей степени по сравнению с метопролола тартратом приводит к уменьшению среднего объема тромбоцита (MPV). Карведилол и метопролол сопоставимо влияют на концентрацию маркера агрегации тромбоцитов sCD40L. Статья опубликована на английском и русском языках.

Результаты исследования ЭРА (с. 160)

О.Л. Барбараш и М.В. Зыков представляют результаты исследования ЭРА – открытого неконтролируемого многоцентрового исследования, проходившего в 5 городах Российской Федерации. Цель исследования – оценка эффективности, безопасности и влияния на качество жизни метопролола тартрата с контролируемым высвобождением у 603 больных АГ. Продолжительность терапии – 2 мес. Препарат продемонстрировал высокую антигипертензивную эффективность, хорошую переносимость и положительное влияние на качество жизни.

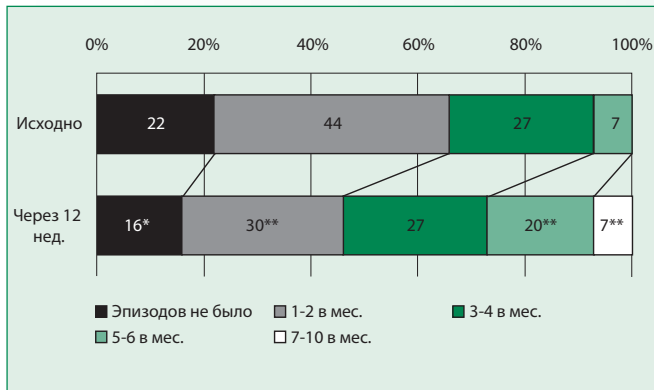


Рисунок 2. Число успешных сексуальных эпизодов (в месяц) исходно и через 12 недель лечения

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ Визит 5 (через 12 нед.) vs Визит 1 (исходно)

Валсартан — антигипертензивный эффект и влияние на сексуальную функцию (с. 166)

В.И. Подзолков и соавторы изучили антигипертензивную эффективность и переносимость терапии на основе валсартана, а также приверженность лечению и влияние терапии на отдельные показатели сексуальной функции. В проспективном многоцентровом наблюдательном исследовании приняли участие 114 врачей, наблюдавших 650 пациентов. Изучение влияния терапии на сексуальную функцию проводили с использованием анкеты на основе Международного Индекса Эректильной Функции. Авторы показали, что на фоне эффективной антигипертензивной терапии произошло значимое улучшение сексуальной функции и увеличение общей удовлетворенности сексуальной жизнью пациентов с АГ, что может иметь благоприятные отдаленные последствия в виде улучшения приверженности антигипертензивной терапии.

Применение амлодипина при ХОБЛ и бронхиальной астме с сопутствующей АГ (с. 173)

Н.А. Кароли и соавторы оценили эффективность и переносимость амлодипина малеата у больных хронической обструктивной болезнью легких ($n=20$) и бронхиальной астмой ($n=20$) с сопутствующей АГ в открытом неконтролируемом исследовании (длительностью 6 мес). Амлодипина малеат продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность вне зависимости от степени выраженности бронхообструктивного синдрома. Показано положительное влияние препарата на показатели вазорегулирующей функции эндотелия и жесткости сосудистой стенки.

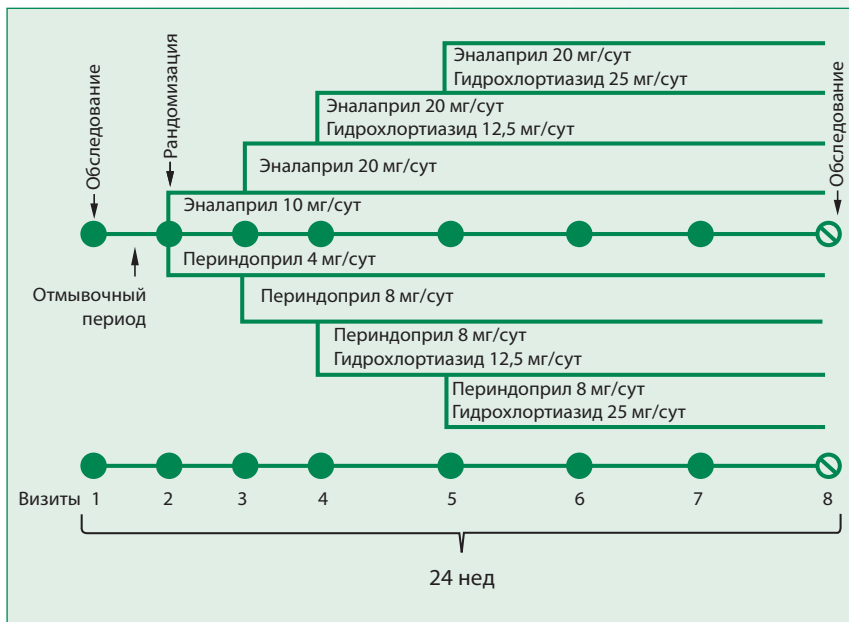


Рисунок 1. Дизайн исследования

Эффективность эналаприла и периндоприла при АГ и систолической дисфункции ЛЖ (с. 179)

Ю.И. Гринштейн и соавторы сравнили эффективность эналаприла и периндоприла у 51 пациента с АГ и систолической дисфункцией левого желудочка в проспективном открытом рандомизированном исследовании длительностью 24 нед. Продемонстрированы сравнимые антигипертензивный и кардиопротективный эффекты эналаприла и периндоприла, при этом эналаприл показал себя более эффективным в ночное время суток (по данным суточного мониторирования АД).

Точка зрения**Клопидогрел. Современные аспекты применения (с. 185)**

Е.Н. Данковцева и Д.А. Затеищikov рассматривают возможности и доказательную базу применения клопидогрела в клинической практике. Приведены данные основных исследований по изучению эффективности клопидогрела при лечении и вторичной профилактике последствий атеротромбоза. Обсуждаются результаты сравнительных исследований оригинального и дженерического препаратов клопидогрела.

Рациональные комбинации в лечении АГ (с. 192)

В.И. Подзолков и А.И. Тарзиманова обсуждают влияние различных схем комбинированной антигипертензивной терапии, в том числе сочетания ингибитора АПФ и дигидропиридинового антагониста кальция, на частоту сердечно-сосудистых осложнений. Освещаются преимущества комбинации ингибитора АПФ и дигидропиридинового антагониста кальция, которая является одной из наиболее рациональных. Представлены результаты клинических исследований, которые способствовали внедрению фиксированной комбинации лизиноприла (10 мг) и амлодипина (5 мг).

Терапия высокими дозами аторвастатина (с. 197)

В обзорной статье А.Н. Мешкова рассмотрены эффективность и безопасность терапии высокими дозами аторвастатина. Показано, что терапия высокими дозами аторвастатина у больных с дислипидемией и ИБС более эффективна в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений, чем стандартная терапия. Эта эффективность сохраняется и у пациентов с повторными сердечно-сосудистыми событиями. Аторвастатин в высокой дозе является безопасным и хорошо переносится.

Бета-блокаторы в лечении больных ХСН (с. 201)

С.Р. Гиляревский и И.М. Кузьмина рассматривают современные подходы к выбору бета-блокаторов при лечении больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от статистической и клинической значимости результатов рандомизированных клинических исследований. Обсуждается понятие «класс эффекта» и правомочность его использования при определении тактики применения бета-блокаторов. Приводятся данные о применении бисопролола для профилактики внезапной смерти у больных с систолической дисфункцией левого желудочка.

Таблица 1. Препараты, уменьшающие эффективность антигипертензивной терапии

Ненаркотические анальгетики:
— нестероидные противовоспалительные средства (НПВС);
— селективные ингибиторы циклооксигеназы-2
Симпатомиметические средства (в т.ч. для местного применения)
Стероиды (оральные контрацептивы, глюкокортикостероиды, анаболики)
Циклоспорин
Эритропоэтин
Трициклические антидепрессанты
Лакрица
Наркотические вещества, а также синдром их отмены

Резистентная АГ — диагностика и лечение (с. 206)

А.Н. Бритов и М.М. Быстрова обсуждают проблему резистентной АГ, распространенность которой во всей популяции больных АГ представляет 10-30%. Рассмотрены вопросы своевременной диагностики и успешного лечения резистентной АГ.

Актуальные вопросы клинической фармакологии

Ацетилсалициловая кислота. Эффективность и безопасность (с. 212)

В.Н. Дроздов и В.А. Ким представляют сведения об эффективности и безопасности применения ацетилсалициловой кислоты как антиагрегантной терапии и с целью профилактики онкологических заболеваний.

Экспериментальная фармакология

Перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита и содержание железа при экспериментальном ИМ (с. 216)

Л.Н. Хидирова и соавторы изучили баланс между интенсивностью перекисного окисления липидов, антиоксидантной активностью крови и распределением железа в плазме крови, лимфе и миокарде у крыс в динамике экспериментального метаболического инфаркта миокарда. Выявлены повышение активности нейтрофилов крови у экспериментальных животных, продукции активных форм кислорода, продуктов перекисного окисления липидов, а также значительное снижение суммарной антиоксидантной активности (в 2,5–5 раз) и активности каталазы, супероксиддисмутазы, содержания восстановленного глутатиона. Показано, что нарушение баланса между перекисным окислением липидов и активностью антиоксидантной защиты вызывает повреждение миокарда. В динамике развития экспериментального ИМ и его восстановительного периода происходит перераспределение железа из плазмы крови в лимфу.

Из Journal of the American College of Cardiology

Небиволол — особый бета-адреноблокатор (с. 220)

Перевод статьи T. Munzel и T. Gori, выполненный с разрешения American College of Cardiology. Обсуждаются патофизиологические эффекты небиволола, сферы клинического применения, перспективы дальнейших исследований.

Рекомендации по лечению

Европейские рекомендации по диагностике и лечению обмороков (с. 229)

Перевод Рекомендаций Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению обмороков (окончание) с комментариями эксперта, Т.В. Тюриной.

Форумы

Конгресс АСС 2010 (с. 263)

В статье С.Ю. Марцевича и Ю.В. Лукиной освещаются основные результаты клинических исследований в области кардиологии, доложенных на очередном конгрессе Американской коллегии кардиологов, прошедшем в марте 2010 года в Атланте. Результаты некоторых клинических исследований могут внести существенные изменения в стратегии лечения ряда заболеваний в ближайшее время.

Рекомендации по подготовке публикаций

Единые требования к рукописям (с. 266)

Вторая часть перевода Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций.



Преимущество Небилета перед «традиционными» β -адреноблокаторами – ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- **НЕБИЛЕТ – β_1 -адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами**
- **Рекомендован к использованию при АГ как препарат первой линии***
- **Рекомендован для пациентов с АГ с метаболическим синдромом и высоким риском развития СД***
- **Не оказывает неблагоприятных метаболических и диабетогенных эффектов****



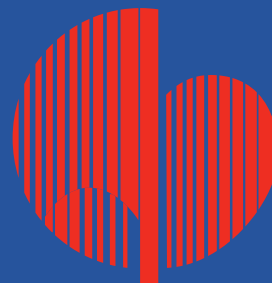
* Рекомендации по лечению артериальной гипертонии (ESH/ESC), 2007

** Rosei E. A., Rizzoni D. Metabolic Profile of Nebivolol, a β -adrenoreceptor Antagonist with Unique Characteristics. Drugs 2007; 67 (8): 1097-1107



Министерство здравоохранения и социального развития РФ

Российский кардиологический
научно-производственный комплекс



“НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИИ И СНИЖЕНИИ СМЕРТНОСТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ”

www.cardioweb.ru

*Всероссийская научно-
практическая конференция
(ежегодная сессия Российского
кардиологического
научно-производственного
комплекса)*

2-3 июня 2010 г.
Москва



КАК ОЦЕНИВАЮТ ПРАКТИЧЕСКИЕ ВРАЧИ ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА. РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСОВ В МОСКВЕ И ВОРОНЕЖЕ

С.Ю. Марцевич^{1,2}, Л.Ю. Дроздова^{1*}, Ю.В. Лукина^{1,2}, Н.В. Синягина¹, Т.Г. Хелия¹

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

² Кафедра доказательной медицины, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. 119991 Москва, Большая Пироговская ул., 6

Как оценивают практические врачи возможности современной медикаментозной терапии больных хронической ишемической болезнью сердца.

Результаты опросов в Москве и Воронеже

С.Ю. Марцевич^{1,2}, Л.Ю. Дроздова^{1*}, Ю.В. Лукина^{1,2}, Н.В. Синягина¹, Т.Г. Хелия¹

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

² Кафедра доказательной медицины, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. 119991 Москва, Большая Пироговская ул., 6

Цель. Выявить мнение врачей о возможностях современной медикаментозной терапии больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), а также об основных проблемах, связанных с назначением такой терапии.

Материал и методы. В 2009 году были проведены опросы врачей различных лечебно-профилактических учреждений Москвы и Воронежа. Опрос проводился с помощью специально разработанной анкеты, содержащей 5 вопросов. В опросе приняли участие 64 врача различных специальностей из Москвы и 69 врачей из Воронежа.

Результаты. Большинство врачей Москвы и Воронежа (55% и 63%, соответственно) были единогласны в вопросах большей эффективности лекарственной терапии ИБС, чем ангиопластики со стентированием. Достижение целевых цифр холестерина липопротеидов низкой плотности считают реальным 37% и 32% врачей, соответственно. Высокую стоимость статинов как основное препятствие к их назначению отметили 61% воронежских и 45% московских врачей.

Заключение. Опросы, проведенные среди практических врачей Москвы и Воронежа, выявили, с одной стороны, неплохое знание современных клинических рекомендаций по лечению ИБС, с другой — дали частичный ответ на вопрос, почему эти рекомендации часто не выполняются.

Ключевые слова: анкетирование врачей, ишемическая болезнь сердца, клинические рекомендации, реальная клиническая практика.

РФК 2010;6(2):145–148

Evaluation by practicing doctors of the modern pharmacotherapy possibilities in patients with ischemic heart disease.

Results of doctor interview in Moscow and Voronezh

S.Yu. Martsevich^{1,2}, L.Yu. Drozdova^{1*}, Yu.V. Lukina^{1,2}, N.V. Sinyagina¹, T.G. Kheliya¹

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

² Chair of Evidence Based Medicine, Moscow Medical Academy named after I.M. Setchenov. Bolshaya Pirogovskaya ul. 6, Moscow, 119991 Russia

Aim. To evaluate opinion of doctors about modern pharmacotherapy possibilities in patients with ischemic heart disease (IHD) and about basic problems of pharmacotherapy implementation.

Material and methods. Interviews of doctors from various health care institutions in Moscow and Voronezh were performed in 2009. Interview was performed with questionnaire containing 5 questions. Doctors of different specialties (n=64 from Moscow and n=69 from Voronezh) participated in interviewing.

Results. The majority of doctors in Moscow and Voronezh were sure in advantage of IHD pharmacotherapy vs coronary angioplasty and stenting (55% and 63%, respectively). Only 37% and 32% of doctors in Moscow and Voronezh, respectively, believed in real achievement of target levels of low density cholesterol and 45% and 61% of them, respectively, considered high cost of statins as the main limit for its implementation.

Conclusion. On one hand interviews among practicing doctors in Moscow and Voronezh demonstrated satisfied knowledge of modern clinical guidelines on IHD therapy. On the other hand they gave understanding why doctors not always follow these guidelines.

Key words: interviewing of doctors, ischemic heart disease, clinical guidelines, real clinical practice.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(2):145–148

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

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, профессор кафедры доказательной медицины ММА им. И.М. Сеченова
Дроздова Любовь Юрьевна, мл. н. с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Лукина Юлия Владимировна, к.м.н., ст. н. с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, ассистент кафедры доказательной медицины ММА им. И.М. Сеченова

Синягина Наталья Владимировна, аспирант отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Хелия Татьяна Георгиевна, мл. н. с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) с середины XX века является основной причиной смертности населения в большинстве развитых стран мира. Однако данные многочисленных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) четко демонстрируют, что прогноз жизни больных ИБС может быть существенно улучшен применением современных лекарственных препаратов. Доказательная медицина достаточно конкретно определяет список лекарственных препаратов, для которых подтверждено влияние на так называемые «жесткие конечные точки» — вероятность осложнений ИБС (в первую очередь инфаркт миокарда, развитие сер-

дечной недостаточности) и смертность, — называя их «лекарствами, спасающими жизнь» (life-saving drugs). К таким препаратам у пациентов с хроническими формами ИБС относят, в первую очередь, антиагреганты и статины, а у ряда пациентов также бета-адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Основные принципы лечения ИБС и правила назначения конкретных лекарственных препаратов закреплены в так называемых клинических рекомендациях (КР), документах, составляющихся коллективами экспертов с учетом новейших достижений доказательной медицины. Именно КР должны помочь практическому врачу в принятии решений в определенной клинической ситуации. Основные принципы лечения пациентов с хронической ИБС закреплены в ряде КР, среди которых в первую очередь следует назвать КР Американской коллегии кардиологов / Американской кардиологической ассоциации по стабильной стенокардии в редакции 2007 г. [1], КР Европейского общества кардиологов по стабильной стенокардии в редакции 2006 г. [2], а также КР ВНОК в редакции 2008 г. [3].

Известно, однако, что далеко не всегда врачи следуют принципам КР в реальной клинической практике и, соответственно, далеко не все больные ИБС реально получают необходимый набор лекарственных препаратов, способных улучшить прогноз их жизни. Так, в международном исследовании АТР (Angina Treatment Patterns) [4], а также в исследованиях РЕЛИФ [5] и ОСКАР [6] было показано, что назначение гиполипидемической терапии в России у больных ИБС наблюдается всего лишь в 17,7% случаев.

Цель нашего исследования — выявить мнение врачей о возможностях современной медикаментозной терапии пациентов с хронической ИБС, а также об основных проблемах, связанных с назначением такой терапии, основанной на КР.

Материал и методы

В данной публикации представлены результаты опросов практических врачей, проводившихся в 2009 г. в Москве и Воронеже, касавшихся в первую очередь общих проблем лечения пациентов с хронической ИБС, а также назначения статинов и бета-адреноблокаторов. В Москве эти опросы проводились в ряде ведомственных поликлиник в рамках образовательных программ ВНОК по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Всего в опросах приняли участие 64 врача (средний стаж работы 23,8 лет), из которых 53% были терапевтами, 14% — кардиологами, 33% имели прочие терапевтические специальности. В Воронеже опрос проводился в рамках Образовательных школ ВНОК по лечению пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и по липидологии. В опросе приняли участие 69 врачей, среди которых 59% были терапевтами, 25% — кардиологами, 16% имели прочие терапевтические специальности.

Всего врачам было задано 5 вопросов, каждый из которых содержал 4-6 вариантов ответа. Первый вопрос прояснял,

насколько верят врачи в возможности современной медикаментозной терапии пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Во втором вопросе выявлялось мнение врачей о целесообразности и реальности достижения так называемых целевых цифр холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП) у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Цель третьего вопроса — выявление мнения врачей о причинах невысокого качества гиполипидемической терапии (или ее отсутствия) у таких пациентов. Четвертый вопрос был о реальности назначения врачами бета-адреноблокаторов (БАБ) пациентам с хронической сердечной недостаточностью. Целью заключительного вопроса было выяснить, как оценивают врачи готовность пациентов самостоятельно приобретать лекарственные препараты.

Результаты

И в Москве, и в Воронеже большинство опрошенных врачей были уверены в том, что грамотно назначенная лекарственная терапия более эффективна, чем коронарная ангиопластика в лечении пациентов с хронической ИБС (55% и 63%, соответственно). Сомневались в этом, соответственно, 17% и 21% опрошенных врачей (рис. 1).

На вопрос о реальности достижения целевых цифр холестерина ЛНП однозначно утвердительно ответили менее половины врачей (37% в Москве и 32% в Воронеже). Оставшиеся участники опроса в Москве и Воронеже ответили на этот вопрос по-разному. Большинство врачей Москвы (41%) считали, что достижение таких значений холестерина ЛНП реально, но требует слишком больших усилий со стороны врача (в Воронеже такой вариант ответа дали лишь 16%). Большинство врачей Воронежа (39%) не верили, что достижение такого уровня холестерина ЛНП будет способствовать снижению смертности пациентов (рис. 2).

Причиной недостаточного применения статинов большинство врачей Москвы и Воронежа считают высокую стоимость этих препаратов (45% и 61%, соответственно). Почти четверть врачей Москвы и Воронежа объясняли этот факт тем, что пациенты не представляют реальной значимости этих препаратов (22% и 21%, соответственно) (рис. 3).

Подавляющее большинство врачей в обоих городах утверждали, что регулярно используют бета-адреноблокаторы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (79% в Москве и 70% в Воронеже) (рис. 4).

На вопрос о готовности больных самостоятельно покупать эффективные лекарственные препараты и суммах, которые больные готовы на них потратить, врачи отвечали по-разному, однако большинство все же считали, что имеет значение не стоимость лекарства, а способность врача убедить больного в необходимости приобретения конкретного препарата. При этом врачи Воронежа были гораздо более уверены в своих способностях убедить больного, чем врачи Москвы (50% и 27%, соответственно) (рис. 5).

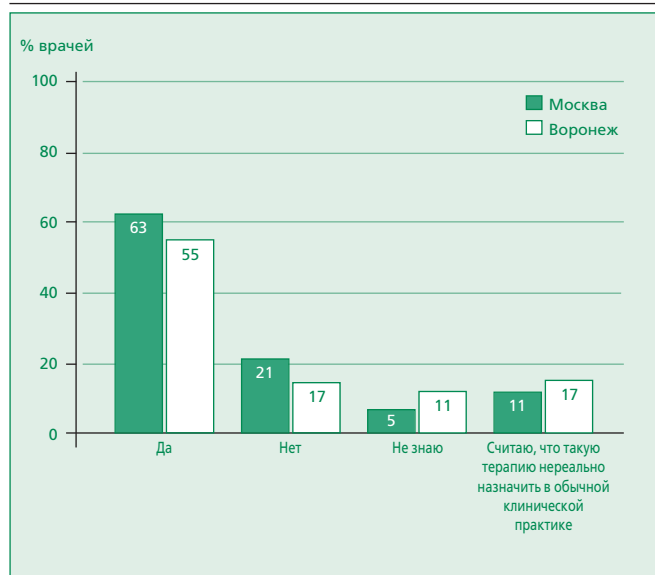


Рисунок 1. Результаты опроса врачей Москвы и Воронежа

Вопрос 1: Верите ли Вы, что грамотно назначенная лекарственная терапия более эффективна, чем коронарная ангиопластика со стентированием, в лечении больных с хронической ИБС?

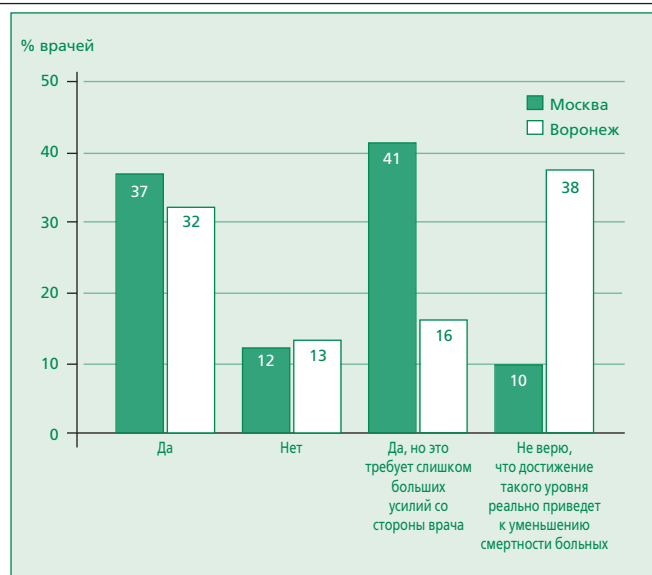


Рисунок 2. Результаты опроса врачей Москвы и Воронежа

Вопрос 2: Считаете ли Вы реальным в клинической практике достигнуть уровня холестерина липопротеидов низкой плотности в 2,0 ммоль/л и ниже у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений?

Обсуждение

Результаты проведенных нами опросов, безусловно, не могут считаться полностью репрезентативными, т.е. отражающими мнение всех практикующих врачей. Тем не менее, в г. Москве опрос охватил несколько ведомственных поликлиник (а в каждой из поликлиник в опросе участвовали все или почти все врачи терапевтических специальностей). Иными словами, результаты опроса в г. Москве можно с определенной долей условности считать отражением мнения врачей, работающих в ведомственных поликлиниках.

Принцип включения в исследование врачей в г. Воронеже был иным. Это были врачи (в основном кардиологи и терапевты), добровольно принявшие участие в Образовательных школах ВНОК по лечению пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и по липидологии. Можно предположить, что образовательный уровень этих врачей, активно интересующихся проблемами кардиологии, был выше среднего.

Тем не менее, основные результаты опроса в Москве и Воронеже удивительным образом совпали. Анализируя эти результаты, в первую очередь можно с удовлетворением отметить, что большинство опрошенных врачей уверены в возможностях современной интенсивной лекарственной терапии у пациентов с хронической ИБС. Возможно, эти врачи были знакомы с результатами крупных РКИ (в первую очередь COURAGE [7]), в которых высокая эффективность такой терапии была доказана, и КР, в которых сформулированы основные принципы такой терапии. При этом, к сожалению, косвенно многие врачи признали, что проведение такой терапии не всегда реально. Об этом свидетельствовало в

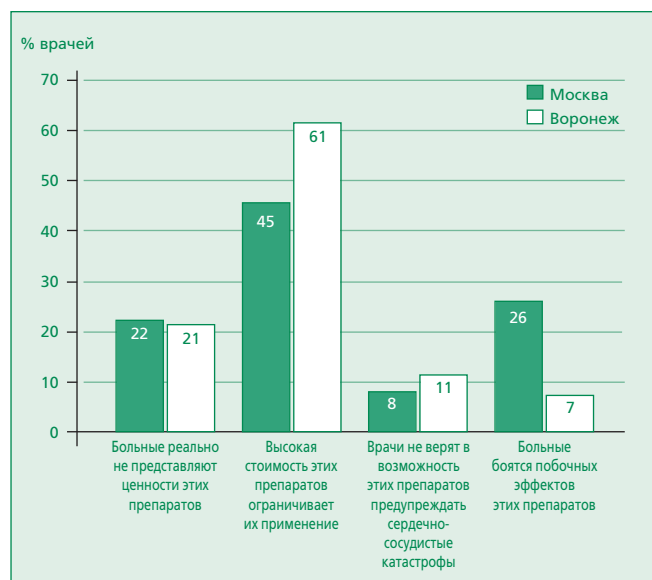


Рисунок 3. Результаты опроса врачей Москвы и Воронежа

Вопрос 3: Как вы считаете, почему большинство пациентов высокого сердечно-сосудистого риска не получают регулярной терапии статинами?

частности то, что большинство врачей не считали реальным достигать целевых значений холестерина ЛНП. Как известно, успех терапии в исследовании COURAGE в значительной степени объяснялся проведением интенсивной гиполипидемической терапии, цифры холестерина ЛНП на фоне такой терапии у пациентов, включенных в это исследование,

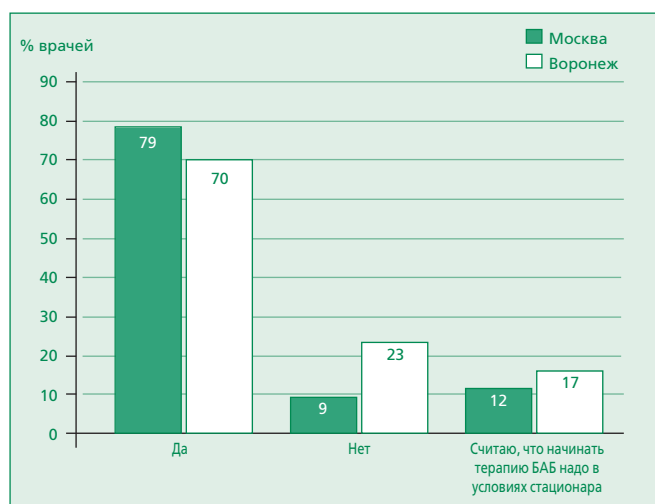


Рисунок 4. Результаты опроса врачей Москвы и Воронежа

Вопрос 4: Назначаете ли Вы бета-блокаторы больным хронической сердечной недостаточностью?

колебались от 1,5 до 2,0 ммоль/л [7].

Обращает внимание явное противоречие в суждениях врачей (выявленное и в Москве, и в Воронеже) по поводу того, почему большинство пациентов с высоким риском не получают регулярной терапии статинами. С одной стороны, значительная доля врачей отмечает, что высокая стоимость этих препаратов существенно ограничивает их применение. С другой стороны, не меньшее количество врачей признают, что могли бы убедить пациента потратить любую сумму на покупку эффективного лекарственного препарата. По-видимому, причины неадекватной терапии пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений статинами неоднозначны и заключаются не только в высокой стоимости этих препаратов.

Заключение

Таким образом, опросы, проведенные среди практических врачей Москвы и Воронежа, выявили, с одной стороны, до-

Литература

1. Fraker T.D. Jr., Fihn S.D., Gibbons R.J. et al. American College of Cardiology; American Heart Association; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation* 2007;116(23):2762-72.
2. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D., et al. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006 27(11):1341-81.
3. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6 Приложение 4):3-35.

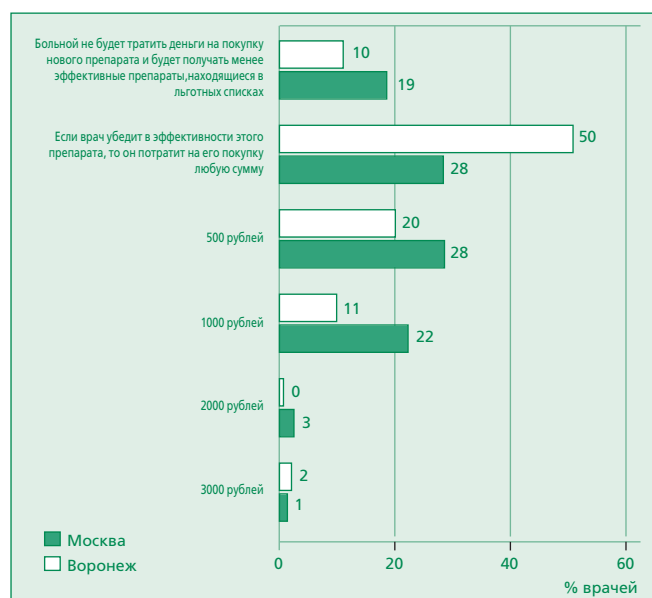


Рисунок 5. Результаты опроса врачей Москвы и Воронежа

Вопрос 5: Если имеется принципиально новый лекарственный препарат с доказанной способностью предупреждать сердечно-сосудистые катастрофы, не входящий в льготные списки, то какую максимальную, по Вашему мнению, сумму денег может потратить на него обычный пациент?

статочно неплохое знание современных КР по лечению ИБС. С другой стороны, получен частичный ответ на вопрос, почему эти КР часто не выполняются, в результате чего многие больные ИБС с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений не получают той терапии, которую должны. Можно предположить, что, если бы аналогичные опросы были проведены среди врачей обычных районных поликлиник, в которых наблюдается большая часть больных ИБС, результаты были бы несколько иными. В дальнейшем мы планируем охватить аналогичными опросами и это звено здравоохранения.

4. Eastaugh J.L., Calvert M.J., Freemantle N. Highlighting the need for better patient care in stable angina: results of the international Angina Treatment Patterns (ATP) Survey in 7074 patients. *Fam Pract* 2005;22(1):43-50.
5. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е., и др. РЕЛИФ — РЕгулярное Лечение И проФИлактика — ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть III. *Кардиология* 2008;48(4):46-53.
6. 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;6(1):47-53.
7. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356(15):1503-16.

Поступила 10.02.2010
Принята в печать 05.03.2010

EFFECTS OF CARVEDILOL ON PLATELET AGGREGATION IN MEN WITH ST-ELEVATION ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

A.N. Zakirova¹, B.N. Garifullin^{2*}, F.S. Zarudij¹, N.E. Zakirova¹

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

² City Hospital №18, Ufa. Blukchera ul. 3, Ufa, 450009 Russia

Effects of carvedilol on platelet aggregation in men with ST-elevation acute myocardial infarction

A.N. Zakirova¹, B.N. Garifullin^{2*}, F.S. Zarudij¹, N.E. Zakirova¹

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

² City Hospital №18, Ufa. Blukchera ul. 3, Ufa, 450009 Russia

Aim. To study influence of beta-blockers carvedilol and metoprolol tartrate on platelet aggregative ability, evaluated by three different methods, in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. A total of 86 men aged 36-68 with uncomplicated STEMI were included into an open, comparative, randomized study. Patients were randomized into two groups of beta-blocker treatments. Patients (n=44) of the first group received carvedilol; patients (n=42) of the second one - metoprolol tartrate. Parameters of platelet hemostasis: the maximum amplitude and rate of platelet aggregation induced by ADP, ristomycin and collagen; mean platelet volume (MPV); serum level of soluble CD40 ligand (sCD40L) were evaluated on the 2nd and 24th day after STEMI onset.

Results. In patients with uncomplicated STEMI carvedilol more prominently reduced in vitro platelet aggregation induced by adenosin-5'-diphosphate in high concentration, ristomycin and collagen than metoprolol tartrate. Carvedilol also more significantly decreased MPV in comparison with metoprolol tartrate. However, effect of both carvedilol and metoprolol tartrate on the level of another platelet aggregation marker - sCD40L was comparable.

Conclusion. Carvedilol and metoprolol tartrate have similar effect on platelet aggregation though in according to some tests carvedilol more prominently reduces platelet aggregation than metoprolol tartrate.

Key words: ST-elevation myocardial infarction, carvedilol, metoprolol tartrate, platelet aggregation.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(2):149-159

Влияние карведилола на агрегацию тромбоцитов у мужчин в остром периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

А.Н. Закирова¹, Б.Н. Гарифуллин^{2*}, Ф.С. Зарудий¹, Н.Э. Закирова¹

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

² Городская клиническая больница №18 Уфы. 450009, Уфа, ул. Блюхера, 3

Цель. Изучить эффекты бета-адреноблокаторов карведилола и метопролола тартрата на агрегационную способность тромбоцитов, оцененную с помощью трех различных методических подходов, у пациентов в остром периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМПСТ).

Материал и методы. В моноцентровое, открытое, сравнительное, рандомизированное исследование были включены 86 мужчин в возрасте от 36 до 68 лет с первичным неосложненным ИМПСТ. Пациенты были рандомизированы в две группы неотложной терапии бета-блокаторами: 1-я группа получала карведилол (n=44); 2-я группа — метопролола тартрат (n=42). На 2 и 24 день от дебюта ИМПСТ определяли параметры тромбоцитарного гемостаза: максимальную амплитуду и скорость агрегации тромбоцитов, индуцированной АДП, ристомидином и коллагеном; средний объем тромбоцитов (MPV); концентрацию растворимого лиганда CD40 (sCD40L) в плазме крови.

Результаты. При использовании у пациентов с неосложненным ИМПСТ карведилол превосходит метопролола тартрат по уменьшению in vitro агрегации тромбоцитов, индуцированной введением в богатую тромбоцитами плазму аденозин-5'-дифосфата в высокой концентрации, ристомидина и коллагена. Карведилол в большей степени по сравнению с метопролола тартратом приводит к уменьшению MPV. Однако карведилол и метопролол сопоставимо влияют на концентрацию другого маркера агрегации тромбоцитов — sCD40L.

Заключение. Карведилол имеет сходное влияние, а по ряду тестов в большей степени, чем метопролола тартрат, уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, карведилол, метопролола тартрат, агрегация тромбоцитов.

РФК 2010;6(2):149-159

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

The WHO forecasts that ischemic heart disease (IHD) will become the most frequent reason of disability and death by 2020 [1]. Fatal IHD outcomes decrease in economically developed countries of Western Europe at the end of the 20th century is mainly explained by myocardial infarction (MI) morbidity (but not mortality) reduction [2]. This makes

По прогнозу экспертов ВОЗ, к 2020 году ишемическая болезнь сердца (ИБС) станет наиболее частой причиной потери трудоспособности и смерти [1]. Однако даже в экономически благополучных странах Западной Европы уменьшение числа фатальных исходов ИБС в конце XX века объясняется, в основном, снижением заболеваемости, а не смертности от инфаркта миокарда (ИМ) [2]. Этот факт обосновывает важность разработки и внедрения в клиническую практику лечебных подходов, направленных на улучшение прогноза больных с состоявшимся крупным коронарным событием.

Значительное место в терапии больных ИМ занимают бета-адреноблокаторы (БАБ). Основным аргументом их применения — позитивное влияние на частоту воз-

Сведения об авторах:

Закирова Аляра Нурмухаметовна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической кардиологии Института последипломного образования БГМУ

Гарифуллин Булат Назирович, врач-кардиолог ГКБ №18 Уфы
Зарудий Феликс Срульевич, д.м.н., профессор, заведующий курсом клинической фармакологии БГМУ

Закирова Нелли Эриковна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой функциональной диагностики Института последипломного образования БГМУ

it important to develop and implement into clinical practice treatment methods aimed to improve prognosis of patients after severe coronary events.

Beta-blockers play an important role in MI patients treatment due to their positive influence on frequency of disease end points development. Today there is no evidence that any particular β -blocker is more efficient than others in unstable IHD therapy. At the same time β -blockers of the third generation, such as carvedilol, are already available. They have a number of significant advantages compared to drugs of previous generations. Efficacy of carvedilol in chronic heart failure (CHF), stable IHD and hypertension treatment is extensively covered in literature [3]. At the same time information about carvedilol treatment in patients with acute MI is insufficient. Only scarce information about antiplatelet properties of carvedilol is available [4]. That is why evaluation of carvedilol impact on platelet hemostasis at maximal expression of aggregation provoking agents is necessary.

The aim of the study was to evaluate effects of β -blockers carvedilol and metoprolol tartrate on platelet aggregative ability, which were examined in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) with three different methods

Material and methods

A total of 86 men aged 36-68 (median age – 55,0 [51,0;59,0]) with verified first uncomplicated STEMI without severe comorbidity were included into a single-centre, open longitudinal randomised study, which was conducted in two parallel groups with stepped dosing (carvedilol) or without it (metoprolol tartrate).

STEMI was diagnosed in accordance with Guidelines adopted at joint conference of the leading cardiologic associations [5]. The exclusion criteria were: duration of STEMI more than 24 hours; previous MI according to history or ECG data; acute heart failure of II-IV classes by Killip; atrioventricular (AV) blockade of II-III degree; heart rate (HR) less than 50 beat per minute; intolerance to acetylsalicylic acid, carvedilol or metoprolol; severe comorbidities. Patients with platelet plasma level out of $200-400 \cdot 10^9/l$ range were also excluded.

All patients were randomized into two groups after laboratory and instrumental confirmation of STEMI: the first group – 44 patients treated with carvedilol (Acridilole, Akrichin) and the second one – 42 patients treated with metoprolol tartrate (Egilok, Egis).

According to ethical standards of Helsinki Declaration on biomedical experimentation in people of 1975 and its revised version of 1983 all details of the research were disclosed to the participants before the study and all participants signed the special form of informed consent. The clinical study was approved by local ethical committee of the university where it was conducted.

During the first day of STEMI carvedilol was taken in dai-

нникования твердых конечных точек заболевания. На сегодняшний день нет доказательств того, что какой-то конкретный БАБ более эффективен при нестабильных формах ИБС. В то же время, в арсенале кардиологов имеются БАБ третьего поколения, обладающие рядом существенных преимуществ перед препаратами предыдущих поколений, в частности карведилол. В литературе достаточно полно представлены данные об эффективности терапии карведилолом хронической сердечной недостаточности (CH), стабильных форм ИБС, артериальной гипертензии (АГ) [3]. На этом фоне ощущается явный дефицит информации касательно характера применения карведилола у пациентов в остром периоде ИМ, в том числе в сравнительном аспекте. При этом имеются лишь отрывочные сведения, что карведилол обладает антиагрегантными свойствами [4]. Вышесказанное диктует необходимость исследований, в которых было бы оценено влияние карведилола на тромбоцитарный гемостаз в условиях максимальной экспрессии проагрегантных агентов.

Цель исследования – изучить эффекты бета-адреноблокаторов карведилола и метопролола тартрата на агрегационную способность тромбоцитов, оцененную с помощью трех различных методических подходов, у пациентов в остром периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

Материал и методы исследования

В моноцентровое, открытое, продольное, проведенное в двух параллельных группах со ступенчатым подбором дозы (карведилол) или без такового (метопролола тартрат) рандомизированное исследование были включены 86 мужчин в возрасте от 36 до 68 лет (медиана 55,0 лет [51,0;59,0]) с верифицированным первичным ИМ с подъемом сегмента ST (ИМПСТ) неосложненного течения без тяжелой коморбидной патологии.

ИМПСТ был диагностирован согласно рекомендательному документу, принятому на совместной конференции ведущих кардиологических ассоциаций [5]. Критерии исключения: давность ИМПСТ свыше одних суток; анамнестические и ЭКГ указания на ранее перенесенный ИМ; острая СН II-IV классов по Killip; атриовентрикулярная (АВ) блокада II-III степени; частота сокращений сердца (ЧСС) менее 50 уд. в мин; непереносимость ацетилсалициловой кислоты, карведилола или метопролола; тяжелые заболевания других органов и систем. Дополнительно из исследования исключались пациенты с количеством тромбоцитов плазмы, находившимся вне предела диапазона $200-400 \cdot 10^9/l$ при одном из определений параметров гемостаза.

Все пациенты после лабораторно-инструменталь-

ly dose of 12,5 mg twice a day with 12-hours interval, then the dose was doubled every 4-5 days up to 50 mg per day. Metoprolol tartrate was taken in daily dose of 200 mg (50 mg four times per day during the first day of STEMI and 100 mg twice per day from the second day) without preliminary dose titration. Carvedilol dose increase was stopped or metoprolol tartrate dose reduction was started when rest HR appeared less than 55 beat per minute or blood pressure fell below 100/70 mm Hg, given no therapy with other antihypertensive drugs with lower class of recommendation was conducted. A β -blocker dose was also revised when AV blockade I degree was registered on ECG.

All patients received acetylsalicylic acid, unfractionated heparin, simvastatin. Thrombolytic therapy with streptokinase was conducted in 46,5% of patients. Treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors and nitrates was conducted depending on STEMI clinical course.

The following parameters of platelet hemostasis were evaluated on the 2nd and 24th day after STEMI onset: maximal amplitude and rate of platelet aggregation induced by adenosine-5'-diphosphate (ADP) 1 and 5 U-mol, ristomycin 1,2 mg/ml and collagen 0,1 mg/ml by light transmission at the 30th second using reagent set ("Renam", Moscow); mean platelet volume (MPV) by conductometric method in the same channel with red blood cells using automatic blood analyzer; soluble CD40 ligand (sCD40L) plasma concentration by enzymeimmunoassay with anti-sCD40L monoclonal antibody test ("Bender MedSystems", USA).

Data were processed by the software package STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.). If distribution of attribute was near-normal parametric statistics was used: calculation of mean value (M), standard deviation (SD), standard error of mean (SE). When distribution of a studied attribute was not normal, median (Me) and interquartile range [lq;uq] were calculated. Differences between the groups were determined by Student's t-test for dependent and independent samples; Mann-Whitney U-test and Wilcoxon's test were used for nonparametric data. Comparison of the groups by a qualitative attribute was performed using two-tailed Fisher's exact test. Spearman's rank correlation coefficient (r) was calculated for evaluation of quantitative attributes correlation. Continuous variables are represented as mean values $\pm$ mean square deviation ($M \pm SD$) or as Me [lq;uq]. Distinctions were considered significant at $p < 0,05$.

Results

The studied groups were comparable by principal clinical and demographic indices (Table 1). Concomitant therapies are described in Table 2.

Table 3 demonstrates indices of induced platelet aggregation in both groups.

MPV was determined to better define platelet functional state. MPV in the carvedilol group decreased significantly 3 weeks after STEMI onset compared to the initial value

ного подтверждения ИМПСТ были рандомизированы в две группы неотложной терапии БАБ: 1-я группа — получавшие карведилол (Акридиллол, Акрихин) — 44 человека; 2-я группа — получавшие метопролола тартрат (Эгилок, Egis) — 42 человека.

Согласно этическим стандартам Хельсинкской декларации по проведению биомедицинских испытаний у людей 1975 г. и ее пересмотренного варианта 1983 г., участники исследования были ознакомлены со всеми деталями до начала лечения по специальной форме информированного согласия. Клиническое испытание было одобрено локальным этическим комитетом университета, где оно проводилось.

Карведилол назначали в первые сутки ИМПСТ в дозе 12,5 мг/сут в два приема с интервалом в 12 ч с последующим удвоением дозы карведилола каждые 4-5 дня до 50 мг/сут. Метопролола тартрат назначали в первые сутки в дозе 200 мг/сут *per os* в четыре приема, а со второго дня заболевания — в два приема без предварительной титрации дозы. Критериями к прекращению увеличения дозы карведилола или началу снижения дозы метопролола тартрата служили достижение ЧСС в покое ниже 55 уд. в мин или снижение уровня артериального давления менее 100/70 мм рт.ст. при отсутствии назначения других лекарственных средств, обладающих гипотензивным действием и более низким рекомендательным классом при ИМПСТ. Также пересмотр дозы БАБ проводился в случае регистрации на ЭКГ АВ блокады I степени.

У всех пациентов использовались ацетилсалициловая кислота, нефракционированный гепарин, симва-статин. Части пациентов (46,5%) проведена тромболитическая терапия стрептокиназой. В зависимости от клинического течения ИМПСТ пациентам назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и нитраты.

На 2 и 24 день от дебюта ИМПСТ определяли следующие параметры тромбоцитарного гемостаза: максимальную амплитуду и скорость агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозин-5'-дифосфата (АДФ) 1 и 5 мкМ, ристомидином в концентрации 1,2 мг/мл и коллагеном 0,1 мг/мл, по кривой светопропускания на 30-й секунде с использованием реактивов НПО "Ренам" (Москва); средний объем тромбоцитов (MPV) кондуктометрическим методом в одном канале с эритроцитами с использованием автоматического гематологического анализатора; концентрацию растворимого лиганда CD40 (sCD40L) в плазме крови иммуноферментным методом с использованием анти-sCD40L моноклональных антител ("Bender MedSystems", США).

Для обработки результатов исследования использовался пакет статистических программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.). При соответствии распределения признака закону нормального распределения использо-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of examined patients

Parameter	Carvedilol (n=44)	Metoprolol (n=42)	p
Age, years (Me [Iq;uq])	55,0 [51,0;59,0]	54,5 [50,0;58,0]	0,58
IHD risk factors			
AH in history, n (%)	35 (79,6)	29 (69,0)	0,33
Smoking, n (%)	35 (79,5)	31 (73,8)	0,61
Body mass index, kg/m ² (Me [Iq;uq])	26,80 [25,4;28,0]	27,1 [25,8;28,5]	0,58
Total cholesterol initial concentration, mmol/l (M±SD)	5,30±0,67	5,44±0,80	0,38
Inferior MI, n (%)	15 (34,1)	16 (38,1)	1,00
Anterior MI, n (%)	29 (65,9)	26 (61,9)	1,00
Forming left ventricle aneurism, n (%)	11 (25,0)	9 (21,4)	0,80
TIMI index, % (Me [Iq;uq])	2,2 [1,6;2,2]	1,6 [1,6;2,2]	0,24

Table 2. Patients characteristics according to the drug therapy

Intervention, n (%)	Carvedilol (n=44)	Metoprolol (n=42)	p*
Indapamide, 2,5 mg/day	1 (2,3)	3 (7,1)	0,35
Systemic thrombolysis (streptokinase)	21 (47,7)	19 (45,2)	0,83
ACE inhibitor			
Enalapril 10 mg/day	25 (56,8)	28 (66,6)	0,38
Enalapril 20 mg/day	6 (13,6)	3 (7,1)	0,48
Zofenopril 30 mg/day	9 (20,5)	10 (23,8)	0,80
No ACE inhibitors	4 (9,1)	1 (2,38)	0,36
Nitrate			
Nitroglycerin (intravenously during the first two days)	43 (97,7)	39 (92,9)	0,35
Isosorbide mononitrate 40 mg/day	4 (9,1)	2 (4,8)	0,68
Isosorbide mononitrate 80 mg/day	0	1 (2,4)	0,49
β-blockers			
Metoprolol 100 mg/day	-	6 (14,3)	-
Metoprolol 150 mg/day	-	11 (26,2)	-
Metoprolol 200 mg/day	-	25 (59,5)	-
Carvedilol 12,5 mg/day	2 (4,6)	-	-
Carvedilol 25 mg/day	8 (20,4)	-	-
Carvedilol 50 mg/day	34 (75,0)	-	-

* - two-tailed Fisher's exact test

in the same group of patients: $10,30 \pm 0,88$ vs $10,80 \pm 1,01$ fl; $p=0,03$. In the metoprolol group MPV decrease was insignificant: $10,86 \pm 1,04$ vs $10,62 \pm 0,82$ fl; $p=0,21$. Final MPV values comparison between the groups showed that carvedilol reduced platelet volume more prominent than metoprolol, did but differences were not significant ($p=0,08$).

Examined MPV values were in line with normal distribution law (Shapiro-Wilk's test). So MPV value shift leftwards was achieved due to simultaneous change of majority of platelet subpopulations but not because of specific fraction of platelet pool reduction (maintenance of unimodal distribution) as Fig. 1 shows.

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика обследованных больных

Показатель	Карведилол (n=44)	Метопролол (n=42)	p
Возраст, годы (Me [Iq;uq])	55,0 [51,0;59,0]	54,5 [50,0;58,0]	0,58
Факторы риска ИБС			
АГ в анамнезе, n (%)	35 (79,6)	29 (69,0)	0,33
Курение, n (%)	35 (79,5)	31 (73,8)	0,61
Индекс массы тела, кг/м ² (Me [Iq;uq])	26,80 [25,4;28,0]	27,1 [25,8;28,5]	0,58
Исходная концентрация общего холестерина, ммоль/л (M±SD)	5,30±0,67	5,44±0,80	0,38
ИМ нижней стенки левого желудочка (ЛЖ), n (%)	15 (34,1)	16 (38,1)	1,00
ИМ передней стенки ЛЖ, n (%)	29 (65,9)	26 (61,9)	1,00
Формирующаяся аневризма ЛЖ, n (%)	11 (25,0)	9 (21,4)	0,80
Индекс TIMI, % (Me [Iq;uq])	2,2 [1,6;2,2]	1,6 [1,6;2,2]	0,24

Таблица 2. Характеристика пациентов по проводившейся фармакотерапии

Вмешательство, n (%)	Карведилол (n=44)	Метопролол (n=42)	p*
Индапамид, 2,5 мг/сут	1 (2,3)	3 (7,1)	0,35
Системный тромболизис (стрептокиназа)	21 (47,7)	19 (45,2)	0,83
Ингибитор АПФ			
Эналаприл 10 мг/сут	25 (56,8)	28 (66,6)	0,38
Эналаприл 20 мг/сут	6 (13,6)	3 (7,1)	0,48
Зофеноприл 30 мг/сут	9 (20,5)	10 (23,8)	0,80
Не назначались	4 (9,1)	1 (2,38)	0,36
Нитро-препарат			
Нитроглицерин (в/в в первые 2-е суток)	43 (97,7)	39 (92,9)	0,35
Изосорбида мононитрат, 40 мг/сут	4 (9,1)	2 (4,8)	0,68
Изосорбида мононитрат, 80 мг/сут	0	1 (2,4)	0,49
БАБ			
Метопролол, 100 мг/сут	-	6 (14,3)	-
Метопролол, 150 мг/сут	-	11 (26,2)	-
Метопролол 200 мг/сут	-	25 (59,5)	-
Карведилол 12,5 мг/сут	2 (4,6)	-	-
Карведилол 25 мг/сут	8 (20,4)	-	-
Карведилол 50 мг/сут	34 (75,0)	-	-

* — двусторонний (two-tailed) точный критерий Фишера

вали методы параметрической статистики: вычисление среднего значения (M), среднеквадратичного отклонения (SD), стандартной ошибки среднего (SE). При отклонении распределения изучаемого признака от нормального использовались вычисление медианы (Me), межквартильного размаха [Iq;uq]. Различия между группами выявляли с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок, для непараметрических данных — с использованием U-критерия Манна-Уитни и критерия Уилкоксона. Сравнение

Table 3. Platelet induced aggregation indices before and after the treatment

Index		Carvedilol (n=44)	Metoprolol (n=42)	p
ADP in the concentration of $1 \cdot 10^{-6}$ M, (M $\pm$ SD)				
Speed on the 30-th second, %/min	Baseline	30,88 $\pm$ 5,68	30,50 $\pm$ 5,93	0,76
	after the therapy	22,70 $\pm$ 3,33	23,53 $\pm$ 3,91	0,29
Maximal range, %	Baseline	28,17 $\pm$ 5,02	27,59 $\pm$ 5,77	0,62
	after the therapy	24,04 $\pm$ 2,95	24,62 $\pm$ 2,71	0,35
ADP in the concentration of $5 \cdot 10^{-6}$ M, (M $\pm$ SD)				
Speed on the 30-th second, %/min	Baseline	38,22 $\pm$ 5,20	39,53 $\pm$ 5,46	0,26
	after the therapy	27,27 $\pm$ 3,78	28,25 $\pm$ 4,49	0,28
Maximal range of the second wave, %	Baseline	35,09 $\pm$ 5,39	34,74 $\pm$ 4,16	0,73
	after the therapy	26,24 $\pm$ 3,52	28,22 $\pm$ 4,54	0,035*
Ristomycin in the concentration of 1,2 mg/ml, (M $\pm$ SD)				
Speed on the 30-th second, %/min	Baseline	49,99 $\pm$ 6,43	49,73 $\pm$ 6,33	0,72
	after the therapy	35,50 $\pm$ 4,96	38,31 $\pm$ 6,53	0,03*
Maximal range, %	Baseline	82,28 $\pm$ 7,41	83,94 $\pm$ 7,67	0,31
	after the therapy	65,21 $\pm$ 6,88	69,31 $\pm$ 6,73	0,007*
Collagen in the concentration of 0,1 mg/ml, (Me [lq;uq])				
Speed on the 30-th second, %/min	Baseline	25,10 [23,55;26,00]	23,90 [20,70;26,00]	0,33
	after the therapy	15,50 [14,20;16,90]	15,40 [14,20;17,00]	0,82
Maximal range, %	Baseline	26,95 [24,80;29,40]	26,80 [24,70;29,00]	0,32
	after the therapy	18,90 [17,05;20,50]	20,50 [18,40;21,80]	0,047*

* - differences between the groups are significant (p<0,05).

Таблица 3. Показатели индуцированной агрегации тромбоцитов до и после лечения

Показатель		Карведилол (n=44)	Метопролол (n=42)	p
АДФ в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ M, (M $\pm$ SD)				
Скорость на 30-й секунде, %/мин	исходно	30,88 $\pm$ 5,68	30,50 $\pm$ 5,93	0,76
	после терапии	22,70 $\pm$ 3,33	23,53 $\pm$ 3,91	0,29
Максимальная амплитуда, %	исходно	28,17 $\pm$ 5,02	27,59 $\pm$ 5,77	0,62
	после терапии	24,04 $\pm$ 2,95	24,62 $\pm$ 2,71	0,35
АДФ в концентрации $5 \cdot 10^{-6}$ M, (M $\pm$ SD)				
Скорость на 30-й секунде, %/мин	исходно	38,22 $\pm$ 5,20	39,53 $\pm$ 5,46	0,26
	после терапии	27,27 $\pm$ 3,78	28,25 $\pm$ 4,49	0,28
Максимальная амплитуда 2-ой волны, %	исходно	35,09 $\pm$ 5,39	34,74 $\pm$ 4,16	0,73
	после терапии	26,24 $\pm$ 3,52	28,22 $\pm$ 4,54	0,035*
Ристомин в концентрации 1,2 мг/мл, (M $\pm$ SD)				
Скорость на 30-й секунде, %/мин	исходно	49,99 $\pm$ 6,43	49,73 $\pm$ 6,33	0,72
	после терапии	35,50 $\pm$ 4,96	38,31 $\pm$ 6,53	0,03*
Максимальная амплитуда, %	исходно	82,28 $\pm$ 7,41	83,94 $\pm$ 7,67	0,31
	после терапии	65,21 $\pm$ 6,88	69,31 $\pm$ 6,73	0,007*
Коллаген в концентрации 0,1 мг/мл, (Me [lq;uq])				
Скорость на 30-й секунде, %/мин	исходно	25,10 [23,55;26,00]	23,90 [20,70;26,00]	0,33
	после терапии	15,50 [14,20;16,90]	15,40 [14,20;17,00]	0,82
Максимальная амплитуда, %	исходно	26,95 [24,80;29,40]	26,80 [24,70;29,00]	0,32
	после терапии	18,90 [17,05;20,50]	20,50 [18,40;21,80]	0,047*

* – различия между группами статистически значимы (p<0,05).

MPV correlated directly with maximal amplitudes of aggregation induced by ADP 5 U-mol ($r=0,27$; $p=0,012$) and by collagen ($r=0,28$; $p=0,009$). Correlation with maximal amplitudes of aggregation induced by ADP 1 U-mol and by ristomycin was not significant (Fig.2).

групп по качественному признаку осуществляли с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Для оценки корреляции количественных признаков рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Непрерывные величины пред-

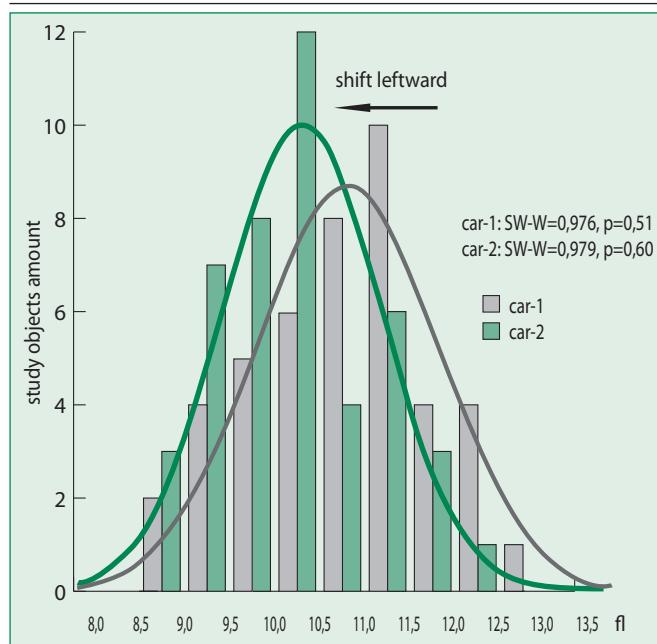


Figure 1. MPV distribution in the carvedilol (car) group under the influence of treatment (1→2).

Lines show expectative cases number at normal attribute distribution.

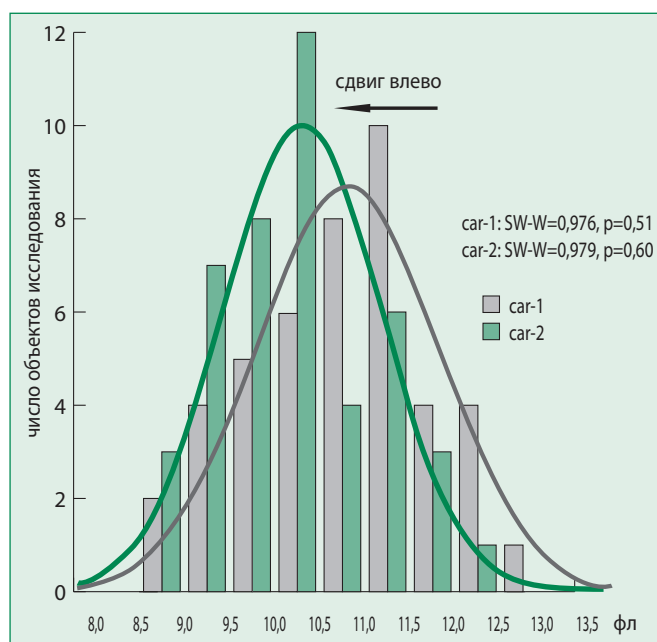


Рисунок 1. Распределение показателей MPV в группе карведилола (car) под влиянием лечения (1→2)

Линиями указано ожидаемое количество случаев при данном значении параметра в случае нормального распределения признака

The initial levels of sCD40L were distributed as follows: in the carvedilol group the upper range of 25-th percentile was 0,69 ng/ml, the median – 1,81 ng/ml, the upper range of 75-th percentile – 2,85 ng/ml, the mean value – $2,21 \pm 1,88$ ng/ml; in the metoprolol tartrate group the upper range of 25-th percentile was 0,82 ng/ml, the median – 1,59 ng/ml, the upper range of 75-th percentile – 2,78 ng/ml, the mean value – $2,05 \pm 1,67$ ng/ml.

ставлены как средние значения $\pm$ стандартное отклонение среднего ($M \pm SD$), либо Me [q;uq]. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Сформированные группы пациентов были сравнимы по основным клинко-демографическим показателям (табл. 1). Проводимая сопутствующая терапия пациентов, включенных в исследование, отражена в табл. 2.

Показатели индуцированной агрегации тромбоцитов в группах представлены в табл. 3.

С целью более полно охарактеризовать функциональный статус тромбоцитов был определен MPV. Через 3 нед от дебюта ИМПСТ в группе карведилола значение MPV статистически значимо снизилось по сравнению с исходными показателями для той же группы пациентов: $10,30 \pm 0,88$ vs $10,80 \pm 1,01$ фл; $p = 0,03$. В группе метопролола уменьшение MPV на фоне проводимой терапии было статистически незначимым: $10,86 \pm 1,04$ vs $10,62 \pm 0,82$ фл; $p = 0,21$. Сравнение конечных показателей MPV обеих групп терапии выявило тенденцию преимущества карведилола перед метопрололом в снижении размеров тромбоцитов, не достигшую уровня статистической значимости ($p = 0,08$).

Исследуемые показатели MPV соответствовали закону нормального распределения (критерий Шапиро-Уилка). Тем самым смещение показателя MPV влево достигалось не за счет уменьшения присутствия в кровотоке определенной фракции тромбоцитарного пула, но синхронным изменением содержания большинства субпопуляций тромбоцитов (сохранение унимодального распределения), что отражает рис. 1.

Выявлена положительная статистически значимая корреляция MPV с максимальными амплитудами агрегации, индуцированной 5 мкМ АДФ ($r = 0,27$; $p = 0,012$) и коллагеном ($r = 0,28$; $p = 0,009$); связь с максимальными амплитудами агрегации, индуцированной 1 мкМ АДФ и ристомидином, была статистически незначимой (рис. 2).

Исходные уровни sCD40L распределялись следующим образом: в группе карведилола верхняя граница 25-ого перцентиля составила 0,69 нг/мл, медиана распределения – 1,81 нг/мл, верхняя граница 75-ого перцентиля – 2,85 нг/мл, среднее значение – $2,21 \pm 1,88$ нг/мл; в группе метопролола тартрата верхняя граница 25-ого перцентиля равнялась 0,82 нг/мл, медиана распределения – 1,59 нг/мл, верхняя граница 75-ого перцентиля – 2,78 нг/мл, среднее значение – $2,05 \pm 1,67$ нг/мл.

Медианы распределения концентрации sCD40L в группах карведилола и метопролола на момент начала терапии не различались: вероятность отсутствия различий (p) составила 0,84. Средние значения конечных

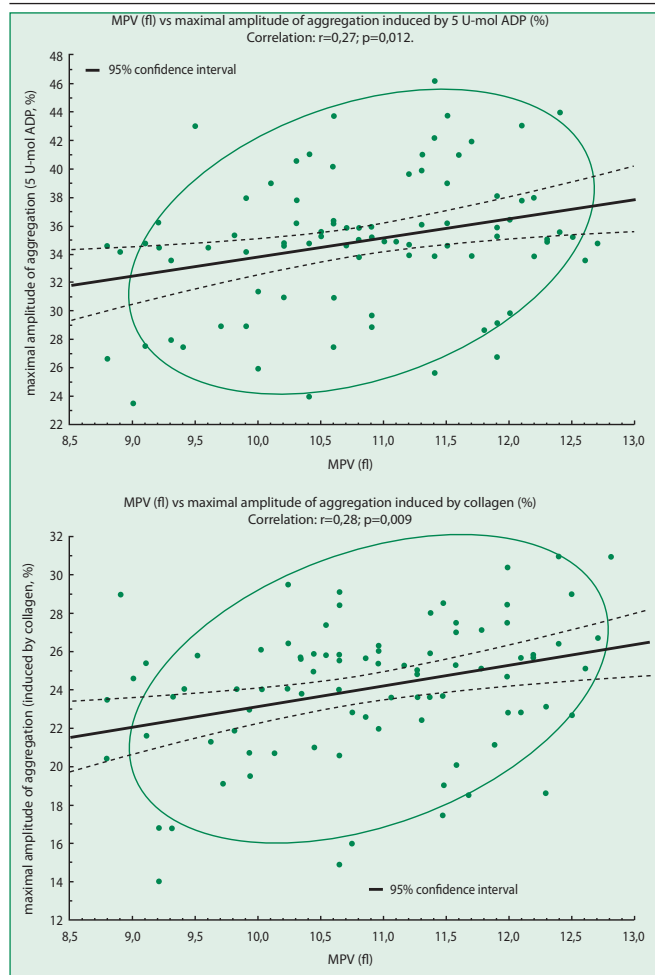


Figure 2. Relationship between MPV and maximal amplitudes of aggregation

Initially medians of sCD40L concentration distribution in both groups did not differ: probability of distinctions absence (p) was 0,84. Mean values of sCD40L final concentrations were: in the carvedilol group – $1,94 \pm 1,07$ ng/ml; in the metoprolol group – $1,89 \pm 1,14$ ng/ml. There were no significant distinctions in final sCD40L levels in both groups: medians of distribution in patients treated with carvedilol and metoprolol tartrate were almost the same ($p=0,93$).

sCD40L level did not correlate either with maximal amplitudes of aggregation induced by any applied agents or with MPV values.

Discussion

Because significant sex differences in platelet aggregation values in STEMI patients, the study was discriminating on gender basis.

Only STEMI patients without severe comorbidity were included into the study. This was due to high lability of platelet hemostasis caused by different diseases. It allowed achieving unification of patients samples, crucial for detecting significant distinctions between the groups. Results of randomized clinical study (RCS) COMMIT/CCS-2 published in 2005 was another reason for a large number of exclu-

с концентраций sCD40L составили: в группе карведилола – $1,94 \pm 1,07$ нг/мл; в группе метопролола – $1,89 \pm 1,14$ нг/мл. При сравнении конечных уровней sCD40L статистически значимые различия показателей в группах терапии отсутствовали: медианы распределения показателя среди лиц, принимавших карведилол и метопролола тартрат, фактически совпали ($p=0,93$).

Не выявлены корреляции уровня sCD40L с максимальными амплитудами агрегации, индуцированной любым из использовавшихся агентов, а также с MPV показателями.

Обсуждение

Так как у пациентов с ИМПСТ определяются существенные половые различия в динамике показателей агрегации тромбоцитов, проведенное нами клиническое исследование было дискриминирующим по гендерному признаку.

В исследование были введены пациенты с ИМПСТ без тяжелой коморбидной патологии. Этот подход был обусловлен крайне высокой лабильностью показателей тромбоцитарного гемостаза, изменяющихся при широком спектре заболеваний различных систем органов. Тем самым достигалась унификация выборки пациентов, критически важная для решения поставленных задач – в первую очередь, для выявления статистически значимых различий между группами фармакотерапии. Другим основанием использования большого числа критериев исключения стали опубликованные в 2005 г. результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) COMMIT/CCS-2 [6]. Согласно выводам авторов РКИ, высокая агрессивность стартовой терапии метопролола тартратом должна подразумевать взвешенный подход к отбору пациентов с ИМПСТ, у которых позитивные эффекты БАБ перевесят отрицательные, в частности гемодинамические.

Режимы терапии – с ир-титрацией или максимальной стартовой дозой препарата – были адаптированы из двух крупнейших РКИ последнего десятилетия COMMIT/CCS-2 и CAPRICORN [7], оказавших ключевое влияние на подходы к определению тактики лечения БАБ пациентов с ИМПСТ. В представленной работе не применялись внутривенные формы БАБ, так как, во-первых, карведилола фосфат не зарегистрирован на территории Российской Федерации, а во-вторых, именно парентеральное введение метопролола, по мнению ряда экспертов [8], привело к крупным гемодинамическим катастрофам (преимущественно кардиогенному шоку) у пациентов в COMMIT/CCS-2. Еще одним основанием использования высоких пероральных доз БАБ в нашей работе послужил тот факт, что данные препараты, в частности карведилол, дозозависимо (начиная с микромолярных концентраций) влияют на агрегацию тромбоцитов [4, 9].

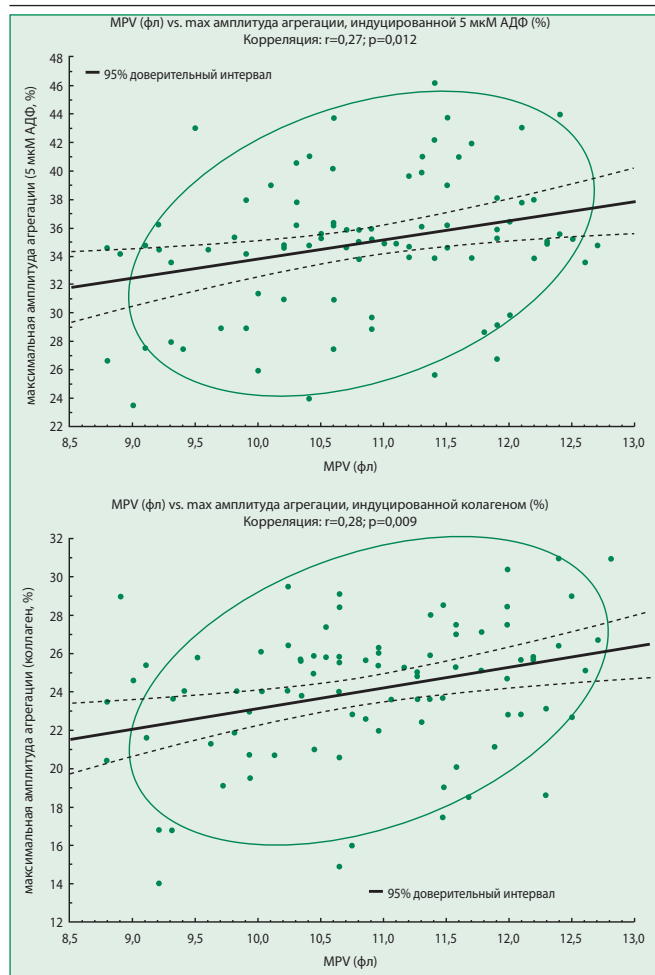


Рисунок 2. Связь уровней MPV с максимальными амплитудами агрегации

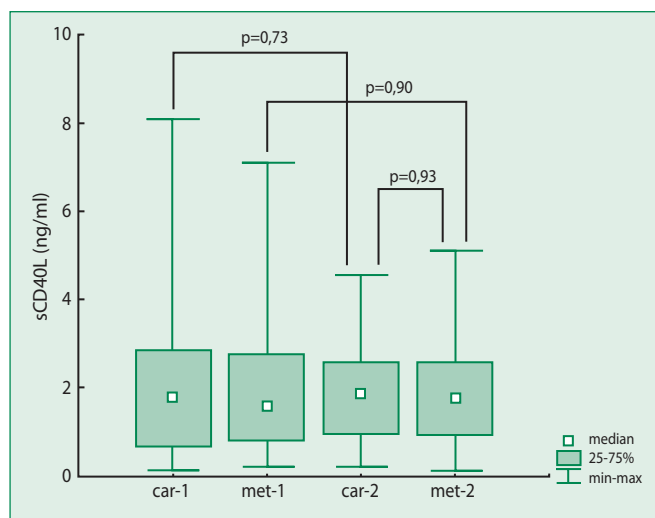


Figure 3. sCD40L levels distribution in the groups of carvedilol (car) and metoprolol (met) before and after the treatment (1→2)

sion criteria [6]. According to this RCS authors conclusion, aggressive metoprolol tartrate start therapy requires careful selection of STEMI patients to provide positive β -blocker effects outbalance negative ones, in particular

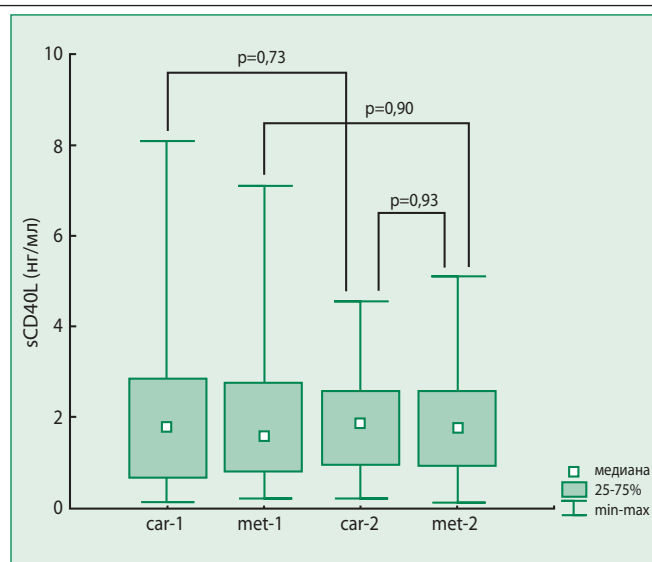


Рисунок 3. Характер распределения уровней sCD40L в группах карведилола (car) и метопролола (met) до и после лечения (1→2)

Нами выявлено, что выраженность параметров агрегации тромбоцитов в присутствии карведилола была неидентичной при использовании различных проагрегантных стимулов (АДФ, коллаген, ристомин). Это положение совпало с результатами, полученными в других исследованиях. В частности, карведилол препятствовал агрегации тромбоцитов, обусловленной адреналином (средняя ингибирующая концентрация препарата, IC_{50} , составила 86 мкМ) в гораздо меньшей степени, чем при использовании тромбина (IC_{50} – 55 мкМ) и Ca^{2+} -ионофора A23187 (IC_{50} – 58 мкМ) в качестве проагрегантных агентов [4]. Этот факт, вероятно, отражает каскадный механизм активации тромбоцитов путем вовлечения различных рецепторных, сигнальных и ферментных систем, влияние на которые карведилол оказывает в неэквивалентной степени.

Применение АДФ в пороговой дозе $1 \cdot 10^{-6}$ М позволяет оценить первичную, обратимую агрегацию тромбоцитов, связанную с влиянием самого индуктора, но не ответной секрецией проагрегантных соединений, находящихся внутри тромбоцита. В настоящей работе различия между группами терапии по влиянию на 1-ю волну агрегации тромбоцитов отсутствовали, в то время как в группе карведилола максимальная амплитуда второй волны агрегации, индуцированной высокой (5 мкМ) концентрацией АДФ, была статистически значимо меньше. Это предположительно означает, что данные БАБ (при использованных режимах лечения) сопоставимо влияют на начальные этапы агрегации тромбоцитов, обуславливающие формирование тромбоцитарной подложки для рекрутинга и фиксации следующих количеств кровяных пластинок. Ранее проведенные

hemodynamic effects.

Treatment regimes - with up-titration and maximal start dose - were adapted from the two largest RCS of the last decade - COMMIT/CCS-2 and CAPRICORN [7], which exerted crucial influence on β -blockers therapy in STEMI patients. Parenteral forms of β -blockers were not used in the current study. First, because carvedilol phosphate was not registered in the Russia, second, because there are some expert opinions [8] that it was parenteral infusion of metoprolol that resulted in severe hemodynamic accidents (mainly cardiogenic shock) in patients participating in COMMIT/CCS-2. Another reason for β -blockers high peroral doses administration during the study was the fact that these drugs, in particular carvedilol, influence platelet aggregation in a dose-dependent way (starting with micromolar concentrations) [4,9].

We detected that platelet aggregation intensity in presence of carvedilol was not identical given different aggregation trigger-factors (ADP, collagen, ristomycin). This is in line with some other studies results. In particular, carvedilol hindered adrenalin-induced platelet aggregation (mean inhibiting concentration, IC_{50} , was 86 U-mol) much less than that, induced by thrombin (IC_{50} - 55 U-mol) and Ca^{2+} -ionophore A23187 (IC_{50} - 58 U-mol) [4]. This probably reflects a cascade mechanism of platelet activation by different receptor, signal and enzymatic systems involvement, with carvedilol influencing them non-equivalently.

Treatment with ADP in the threshold dose $1 \cdot 10^{-6}$ M allows to estimate primary reversible platelet aggregation driven by inductor, but not by responsive thrombocytic secretion of proaggregate substances inside the platelet. In our study the groups did not differ in amplitude of the first wave of aggregation, but the maximal amplitude of the second wave of aggregation induced by high (5 U-mol) concentration of ADP was significantly lower in the carvedilol group. This may mean that these β -blockers (at treatment regimes used) have comparable influence on initial stages of platelet aggregation, that determine formation of thrombocytic embedment for recruiting and fixation of next platelets. Insignificant effect of carvedilol on platelet aggregation induced by ADP in low concentrations was also demonstrated in earlier researches [4,9]. Thus, a study [4] with participation of healthy volunteers, showed that propranolol in concentration below 100 U-mol was the only of three β -blockers (two others were carvedilol and atenolol) which inhibited platelet aggregation induced by threshold dose of ADP.

Collagen induced platelet aggregation is a result of ADP release from thrombocytic granules. The maximal amplitude of collagen induced aggregation measured on the 24-th day of STEMI in the carvedilol group was significantly lower than in patients who received metoprolol. Similar results were obtained in patients who received another β -block-

исследования также продемонстрировали, что карведилол в незначительной степени воздействует на агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ в низких концентрациях [4,9]. Так, в работе [4] с привлечением здоровых волонтеров пропранолол в концентрации ниже 100 мкМ был единственным из трех БАБ (другие — карведилол и атенолол), ингибировавшим агрегацию тромбоцитов, обусловленную введением АДФ в пороговой дозе.

Агрегация тромбоцитов с коллагеном наступает под действием высвободившегося из тромбоцитарных гранул АДФ. В группе карведилола максимальная амплитуда агрегации, индуцированной коллагеном и измеренная на 24-е сутки ИМПСТ, была статистически значимо ниже, чем среди лиц, принимавших метопролол. Схожие результаты были получены у пациентов с ИМПСТ и при применении другого БАБ III поколения небиволола [10]. Можно предположить, что карведилол, не влияя непосредственно на агрегацию тромбоцитов, обусловленную экстрацеллюлярной АДФ, препятствует тромбоцитарному транспорту или синтезу АДФ, необходимому для завершающих этапов формирования тромбоцитарного сгустка.

Решающим фактором в определении антиагрегантных возможностей того или иного БАБ являются его физико-химические характеристики, в частности дипольный момент, размеры и нелинейность структуры молекулы препарата [11, 12]. Чем более липофилен препарат, тем быстрее и в большей степени происходит его инкорпорирование в состав липидного бислоя; значительные размеры и разветвленность молекулы обуславливают более выраженную дезорганизацию архитектоники клеточной мембраны [13]. Карведилол по сравнению с метопрололом имеет более низкий дипольный момент, большую молекулярную массу и обладает разветвленной 3D-структурой.

Известно, что у больных ИМ в циркуляции увеличивается доля крупных тромбоцитов по сравнению как со здоровыми лицами, так и с пациентами со стабильно протекающей ИБС [14]. Это объясняется интенсификацией рекрутинга тромбоцитов в формирующийся кровяной сгусток, что требует восполнения дефицита клеток за счет незрелых форм тромбоцитов костного мозга, имеющих более крупные размеры [15]. Объемные показатели тромбоцитов могут рассматриваться как предикторы нестабильности атеросклеротического процесса в коронарных артериях у различных групп пациентов как в кратко-, так и в долгосрочной перспективе. В частности, выявление в анализе крови у пациента со стабильно протекающей ИБС значения MPV, превышающего 11,6 фл [16], а по другим данным более 9,8 фл [14], свидетельствует о высоком риске ИМПСТ. В постинфарктном периоде сохраняется тенденция к увеличению линейных раз-

er of the third generation – nebivolol [10]. We suppose, that carvedilol prevent ADP thrombocytic transportation or synthesis which is necessary for final stage of platelet clot formation without direct effect on platelet aggregation, determined by extracellular ADP.

Physicochemical properties such as dipole moment, size and nonlinearity of medication molecule determine antiplatelet action of a β -blocker [11, 12]. The more lipophile a drug is the sooner and to a greater degree it incorporates into lipid bilayer; large size and branching of molecule lead to more significant disorganization of cell membrane [13]. Carvedilol has lower dipole moment and bigger molecular mass compared to metoprolol, and it has a branched 3D- structure.

Patients with MI are known to have greater amount of large platelets compared to healthy subjects, and to patients with stable IHD [14]. This is explained by intensive recruiting of platelets to a forming clot which demands compensation for cellular deficit by immature larger forms of marrow platelets [15]. Platelet volume indices can be considered as short- and long-term predictors of instability of atherosclerotic plaque in different groups of patients. In particular, MPV above 11,6 fl [16], or according to another data – above 9,8 fl [14], in a patient with stable IHD indicates high risk of STEMI. Platelet linear dimensions keep growing during post-myocardial infarction period, which is probably connected to increase in concentration of pro-inflammatory cytokines (interleukin-6 (IL-6) and IL-3) modulating production of platelets from megakaryocytes [17]. At the same time unlike most of β -blockers carvedilol significantly changes pro-inflammatory cytokines level, particularly IL-6 [18,19]. Thus T. Kurum et al. revealed significant decrease in IL-6 level ($9,7 \pm 7,2$ vs $5,1 \pm 0,4$ ng/ml; $p=0,028$) in patients with ischemic cardiomyopathy who were receiving carvedilol in dose of $28,3 \pm 10,0$ mg/day during four months [20]. Results of our study, in particular significant MPV decrease in the carvedilol group, may indicate that carvedilol indirectly impacts formation of large platelets with advanced aggregative capacity by lowering some of pro-inflammatory cytokines levels. Our study also showed that β -blockers do not lead to accumulation or increased utilization of platelets of specific size while others remaining relatively intact. This corresponds with previous research data [14].

Elevated level of soluble CD40 ligand is an independent predictor of undesirable cardiovascular events development in patients with unstable IHD [21,22]. This makes revision of β -blockers' influence on sCD40L concentration important. Some experts say, that sCD40L in plasma can be higher during the first 24 hours of MI [21]. Our data support another point of view, that increased concentration of this marker remains unchanged during 3 months after thrombotic complication of atherosclerosis and later on [23]. Perhaps, another result could have been achieved if membrane-bound CD40L had been detected on platelet surface,

меров тромбоцитов предположительно вследствие роста концентрации провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 (ИЛ-6) и ИЛ-3, модулирующих продукцию тромбоцитов из мегакариоцитов [17]. В то же время, карведилол в отличие от большинства БАБ значительно изменяет уровень провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6 [18,19]. Так, в исследовании T. Kurum et al. было выявлено значимое снижение уровня IL-6 ($9,7 \pm 7,2$ vs $5,1 \pm 0,4$ нг/мл; $p=0,028$) у пациентов с ишемической кардиомиопатией на фоне 4-месячной терапии карведилолом в дозе $28,3 \pm 10,0$ мг/сутки [20]. На основании итогов нашего исследования напомним, что в группе карведилола показатель MPV за время наблюдения уменьшился статистически значимо – можно предположить, что карведилол опосредованно, путем снижения уровня определенных провоспалительных цитокинов влияет на формирование крупных тромбоцитов, обладающих повышенными агрегационными возможностями. Кроме того, мы показали, что терапия БАБ не приводит к накоплению или повышенной утилизации субпопуляции тромбоцитов определенного размера на фоне относительной интактности других, что совпало с данными проведенных ранее исследований [14].

Важность уточнения характера влияния БАБ на концентрацию растворимого лиганда CD40L определяется тем, что повышенные уровни sCD40L в плазме крови являются независимыми предикторами развития нежелательных сердечно-сосудистых событий у больных нестабильной ИБС [21,22]. Существует мнение, что в первые сутки ИМ значения sCD40L в плазме крови могут быть более высокими [21]. Данные нашего исследования подтверждают другую точку зрения, постулирующую сохранение повышенной концентрации данного маркера в крови до 3 месяцев и дольше после тромботического осложнения атеросклероза [23]. Возможно, иной результат мог быть достигнут при определении мембранно-связанного CD40L на поверхности тромбоцитов по аналогии с другими работами [24]. Повышенные уровни растворимого лиганда CD40L обнаруживаются у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [25], однако в представленном исследовании пациенты с подобной патологией исключались. Нами не выявлены различия между двумя группами терапии по влиянию на конечные уровни sCD40L. Тем самым можно предположить, что карведилол и метопролол тартрат не влияют на содержание данного маркера в плазме крови пациентов с нестабильными формами ИБС. Это косвенно подтверждается тем, что отсутствует связь между уровнями sCD40L и IL-6 [21], концентрация которого изменяется при применении карведилола.

like in some other studies [24]. Increased levels of soluble CD40L [25] appear in patients with type 2 diabetes mellitus, but such patients were not included in our study. No distinctions in sCD40L final levels influence were found between the groups. So, we can suppose that neither carvedilol nor metoprolol tartrate impacts this marker concentrations in plasma in patients with unstable IHD. Absence of connection between levels of sCD40L and IL-6 [21], concentration of which changes at carvedilol administration, indirectly confirms this.

Conclusion

Results of the study demonstrate medium direct correlation of mean platelet volume indices with parameters of platelet aggregation induced by ADP in high concentration and by collagen.

Carvedilol exerts stronger influence on platelet aggregation induced by ADP in high concentration, ristomycin and collagen in uncomplicated STEMI than metoprolol tartrate. Carvedilol decreases mean platelet volume, which is an independent predictor of STEMI negative outcomes, more significantly than metoprolol tartrate. At the same time β -blockers therapy regimes used have comparable impact on sCD40L concentration.

Заклучение

По результатам исследования выявлено, что показатели среднего объема тромбоцитов имеют прямую корреляцию средней силы с параметрами агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ в высокой концентрации и коллагеном.

В случае неосложненного ИМПСТ карведилол превосходит метопролола тартрат по воздействию на этапы агрегации тромбоцитов, модулируемые введением в качестве индукторов агрегации АДФ в высокой концентрации, ристомидина и коллагена. Кроме того, карведилол более выражено, чем метопролола тартрат, снижает средний объем тромбоцитов, выступающий независимым предиктором негативных исходов ИМПСТ. В то же время, использованные режимы терапии бета-адреноблокаторов сопоставимо влияют на концентрацию sCD40L.

References/Литература

- Oganov RG, Pogossova GV. Contemporary strategies of prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Kardiologiya*. 2007;47(12):4-9 (in Russian). / Оганов Р.Г., Порогова Г.В. Современные стратегии профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология* 2007;47(12):4-9.
- Kesteloot H, Sans S, Kromhout D. Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000. *Eur Heart J* 2006;27(1):107-13.
- Petrikova M, Jancinova V, Nosal R et al. Carvedilol - a beta-blocker with considerable antiaggregatory effect on human blood platelets. *Bratislav Lek Listy* 2005;106(1):20-5.
- Preobrazhensky DV, Sidorenko BA, Dedova IS, Tarykina EV. β -Adrenoreceptor blockers in cardiovascular diseases treatment: the place of carvedilol. *Kardiologiya*. 2007;46(12):63-72 (in Russian). / Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Дедова И.С., Тарыкина Е.В. Блокаторы β -адренорецепторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: место карведилола. *Кардиология* 2006;46(12):63-72.
- Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21(18):1502-13.
- Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al.; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9497):1622-32.
- Sackner-Bernstein JD. New evidence from the CAPRICORN trial: the role of carvedilol in high-risk, post-myocardial infarction patients. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4(Suppl 3):S25-29.
- Borja J, García O, Donado E, Izquierdo I. Clopidogrel and metoprolol in myocardial infarction. *Lancet* 2006;367(9513):811-2.
- Gasser JA, Betteridge DJ. Comparison of the effects of carvedilol, propranolol, and verapamil on in vitro platelet function in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18 Suppl 4:S29-34.
- Novikov TA, Zarudiy FA, Zakirova AN. Nebivolol effects on platelet aggregation and anticoagulation system. *Kardiologiya*. 2003;43(7):70-6 (in Russian). / Новиков Т.А., Зарудий Ф.С., Закирова А.Н. Влияние небиволола на агрегацию тромбоцитов и противосвертывающую систему. *Кардиология* 2003;43(7):70-6.
- Dash D, Rao K. Effect of propranolol on platelet signal transduction. *Biochem J* 1995;309(Pt 1):99-104.
- Butler S, Wang R, Wundler S. et al. Perturbing effects of carvedilol on a model membrane system: Role of lipophilicity and chemical structure. *Biophys Chem* 2006;119(3):307-15.
- Cheng HY, Randall CS, Holl WW et al. Carvedilol-liposome interaction: evidence for strong association with hydrophobic region of lipid bilayers. *Biochim Biophys Acta* 1996;1284(1):20-8.
- Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD et al. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *J Clin Pathol* 2006;59(2):146-9.
- Pizzulli L, Yang A, Martin JF, Lüderitz B. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J* 1998;19(1):80-4.
- Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002;117(2):399-404.
- Brown AS, Hong Y, de Belder A et al. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(4):802-7.
- Matsumura T, Tsushima K, Ohtaki E et al. Effects of carvedilol on plasma levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in nine patients with dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 2002;39(5):253-7.
- Nessler J, Nessler B, Kitliński M et al. Concentration of BNP, endothelin 1, pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-6) and exercise capacity in patients with heart failure treated with carvedilol. *Kardiol Pol* 2008;66(2):144-51.
- Kurum T, Tatli E, Yuksel M. Effects of carvedilol on plasma levels of pro-inflammatory cytokines in patients with ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J* 2007;34(1):52-9.
- Shevchenko OP, Prirodova OF, Shevchenko AO, et al. CD40 ligand level - vascular inflammation activity and long-term prognosis in coronary heart disease patients. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2008;7(1):39-45 (in Russian). / Шевченко О.П., Природова О.Ф., Шевченко О.А. и др. Уровень в крови лиганда sCD40L – активность сосудистого воспаления и отдаленный прогноз у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия профилактика* 2008;7(1):39-45.
- Heesch C, Dimmeler S, Hamm CW. et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003;348(12):1104-11.
- Varo N, de Lemos JA, Libby P et al. Soluble CD40L risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108(9):1049-52.
- Aukrust P, Müller F, Ueland T et al. Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD40 ligand in patients with unstable angina: possible reflection of T-lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation* 1999;100(6):614-20.
- Marx N, Imhof A, Froehlich J et al. Effect of rosiglitazone treatment on soluble CD40L in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Circulation* 2003;107(15):1954-7.

Received/Поступила 15.03.2010

Accepted/Принята в печать 23.03.2010

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТА В ФОРМЕ С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭРА

О.Л. Барбараш^{1*}, М.В. Зыков² от имени участников исследования ЭРА

¹ Кемеровская государственная медицинская академия. 650023 Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

² Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН. 650002 Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Эффективность и безопасность метопролола тартрата в форме с контролируемым высвобождением у больных артериальной гипертонией: результаты исследования ЭРА

О.Л. Барбараш^{1*}, М.В. Зыков² от имени участников исследования ЭРА

¹ Кемеровская государственная медицинская академия. 650023 Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

² Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН. 650002 Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Цель. Оценить эффективность, безопасность и влияние на качество жизни метопролола тартрата с контролируемым высвобождением (МТКВ) у больных артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. В открытое неконтролируемое многоцентровое исследование включены 603 пациента (256 мужчин и 347 женщин; средний возраст 60,1 лет) с АГ 1-3 степени. У 67 больных АГ сочеталась с сахарным диабетом (СД). Длительность наблюдения составила 2 мес. Каждому пациенту назначали монотерапию МТКВ в дозе 50-100 мг/сут. Суточную дозу повышали до 100-150 мг, если не был достигнут целевой уровень АД менее 140/90 мм рт.ст. (менее 130/80 мм рт.ст. – у больных АГ в сочетании с СД), а затем до 150-200 мг/сут или, на усмотрение врача, назначали второй антигипертензивный препарат. Антигипертензивную эффективность, безопасность и качество жизни (по визуально-аналоговой шкале) оценивали на каждом визите. Также для оценки безопасности лечения исходно и через 2 мес лечения определяли основные биохимические показатели крови и проводили электрокардиографическое исследование.

Результаты. Закончил исследование 591 пациент, выбыли 12 больных (из-за побочных эффектов или низкой приверженности лечению). К концу наблюдения систолическое АД и диастолическое АД снизились на 36 и 17 мм рт.ст., соответственно ($p < 0,001$ в обоих случаях). К концу лечения целевого систолического АД (< 140 мм рт.ст.) достигли 72,9% ($p < 0,01$) больных, а диастолического АД (< 90 мм рт.ст.) – 78,2% ($p < 0,01$) больных. Среди пациентов с АГ и СД целевого систолического (< 130 мм рт.ст.) и диастолического АД (< 80 мм рт.ст.) достигли, соответственно, 27,3 и 28,8% больных ($p < 0,01$ в обоих случаях). Побочные эффекты выявлены у 3,2% больных, 87% больных оценили переносимость терапии как «хорошую». Лечение МТКВ сопровождалось повышением качества жизни с 55,7 баллов до 75,4 баллов ($p < 0,001$) к концу лечения.

Заключение. Результаты исследования показывают высокую эффективность и безопасность метопролола тартрата в форме с контролируемым высвобождением в лечении больных АГ, в том числе в сочетании с СД.

Ключевые слова: артериальная гипертония, метопролола тартрат с контролируемым высвобождением.

РФК 2010;6(2):160-165

Efficacy and safety of controlled release metoprolol tartrate in patients with arterial hypertension: ERA study results

O.L. Barbarash^{1*}, M.V. Zikov² on behalf of ERA study research group

¹ Kemerovo State Medical Academy. Voroshilova ul. 22A, Kemerovo, 650023 Russia

² Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases. Sosnovy bulv. 6, Kemerovo, 650000 Russia

Aim. To evaluate efficacy, safety and influence on quality of life of controlled release metoprolol tartrate (CRMT) in patients with arterial hypertension of 1-3 degree.

Material and methods. 603 patients (256 men and 347 women; 60,1 y.o., in average) with hypertension of 1-3 degree were examined. 67 hypertensive patients had diabetes mellitus (DM). Study duration was 2 months. All patients started monotherapy by CRMT 50-100 mg OD. After 15 days of CRMT therapy daily dose could be increased to 100-150 mg, if the target blood pressure (BP) levels were not reached. After 1 month of treatment if necessary CRMT daily dose could be increased again up to 150-200 mg or another antihypertensive drug could be added. The forth visit after 2 month of therapy was last one. Antihypertensive efficacy, safety and quality of life (by visual analogue scale) were assessed at every visit. Besides the main blood biochemical parameters and electrocardiograms were analyzed for the safety control.

Results. 591 patients completed the study, 12 patients dropped out the study (because of side effects or low treatment compliance). After 2 months of therapy systolic and diastolic BP was reduced by 36 and 17 mmHg respectively ($p < 0,001$ for both), and target BP levels was achieved in 72,9% and in 78,2% of patients respectively ($p < 0,01$ for both). Target systolic BP (< 130 mmHg) and diastolic BP (< 80 mmHg) levels were achieved in 27,3% and 28,8% of hypertensive patients with DM, respectively ($p < 0,01$ for both). Side effects were observed in 3,2% of patients. 87% of patients considered therapy tolerability as a good one. CRMT therapy resulted in quality of life rise from 55,7 to 75,4 points ($p < 0,001$) by the end of therapy.

Conclusion. Study results show high efficacy and safety of CRMT in the therapy of hypertensive patients including hypertensive patients with DM.

Key words: arterial hypertension, controlled release metoprolol tartrate.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(2):160-165

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): olb61@mail.ru

Сведения об авторах:

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Кемеровской государственной академии

Зыков Михаил Валерьевич, научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН

Несмотря на пристальное внимание к проблеме профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире, задачи эффективного лечения артериальной гипертензии (АГ) далеки от своего разрешения. При этом АГ является наиболее распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы и одним из главных факторов риска ишемической бо-

лезни сердца (ИБС) и инсульта [1,2].

В настоящее время имеются международные и российские рекомендации по диагностике и лечению АГ [3,4]. В них указано, что для снижения АД могут быть использованы следующие классы антигипертензивных препаратов: диуретики, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II. При этом в Российских рекомендациях фигурируют две дополнительные группы препаратов: альфа-адреноблокаторы и препараты центрального действия (агонисты имидазолиновых рецепторов) [3].

Проводимые в последние годы научные изыскания, изучавшие влияние различных антигипертензивных препаратов на исходы АГ, по-разному оценивают роль БАБ [5,6]. Например, во многих мета-анализах участвовал так называемый «старый», гидрофильный БАБ атенолол, долгое время активно использовавшийся в лечении АГ [7,8]. Вместе с тем, ожесточенные дебаты по поводу целесообразности использования БАБ как препаратов первой линии в лечении АГ поставили под сомнение возможность безопасного использования в том числе и высокоселективных представителей данной группы препаратов.

В связи с этим целью исследования ЭРА (Эгилок Ретард) явился анализ эффективности, безопасности и влияния на качество жизни липофильного кардиоселективного бета-блокатора метопролола тартрата в форме с контролируемым высвобождением (МТКВ) у больных АГ 1-3 ст. в течение 2 месяцев терапии.

Материал и методы

Исследование ЭРА — открытое неконтролируемое многоцентровое исследование, проходившее в 5 городах Российской Федерации: Новосибирске, Кемерово, Красноярске, Иркутске, Хабаровске.

В исследование включены 603 амбулаторных пациента с АГ 1-3 степени в возрасте от 22 до 90 лет (средний возраст 60,1; ДИ 59,3-60,9 лет).

Критерии включения в исследование:

- мужчины или женщины старше 18 лет;
- наличие АГ 1-3 степени; уровень систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. при офисном измерении;
- высокий сердечно-сосудистый риск (10-летний риск сердечно-сосудистой смертности 5% по шкале SCORE [4]);
- отсутствие терапии БАБ в течение 2-недельного периода перед включением в исследование;
- наличие подписанного информированного согласия.

В исследовании разрешался прием антигипертензивных препаратов (кроме БАБ) в тех же дозах, что и до включения в исследование.

Критериями исключения являлись отказ пациента от участия в исследовании, наличие противопоказаний к терапии бета-блокаторами, а также симптоматический характер АГ.

Дизайн исследования предполагал лечение пациентов МТКВ в течение 2 месяцев (рис. 1). Началу терапии предшествовал визит включения (В1), во время которого проводилось первичное обследование пациента.

При первичном обследовании (визит В1) помимо опроса, физикального осмотра, определения исходного уровня АД были оценены основные биохимические показатели крови (липидограмма, АСТ, АЛТ, креатинин, мочевая кислота, билирубин, калий, натрий), данные электрокардиографического исследования (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях для оценки безопасности терапии, качество жизни по 100-мм визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

При наличии всех критериев включения и отсутствии критериев исключения на визите 1 (В1) пациенту назначали метопролола тартрат в форме с контролируемым высвобождением (Эгилок Ретард, Эгис, Венгрия) в дозе 25-100 мг однократно в сутки в зависимости от степени АГ (1 ст — 50 мг/сутки, при АГ 2-3 ст — 50-100 мг/сутки по решению врача, а также допускалось назначение 25 мг/сут). В случае недостижения целевого артериального давления (САД ≥ 140 мм рт.ст. и ДАД ≥ 90 мм рт.ст.; для пациентов с сахарным диабетом (СД) САД ≥ 130 и ДАД ≥ 80 мм рт.ст.) на контрольном визите 2 (В2) через 2 недели увеличивали дозы МТКВ по следующей схеме: 50 мг → 100 мг в сутки или 100 мг → 150 мг в сутки. В случае недостижения целевого АД коррекцию терапии на контрольном визите 3 (В3) через 1 месяц проводили в следующей последовательности: увеличение дозы МТКВ 100 мг → 150 мг в сутки или 150 мг → 200 мг в сутки. Добавление антигипертензивных препаратов другого класса на

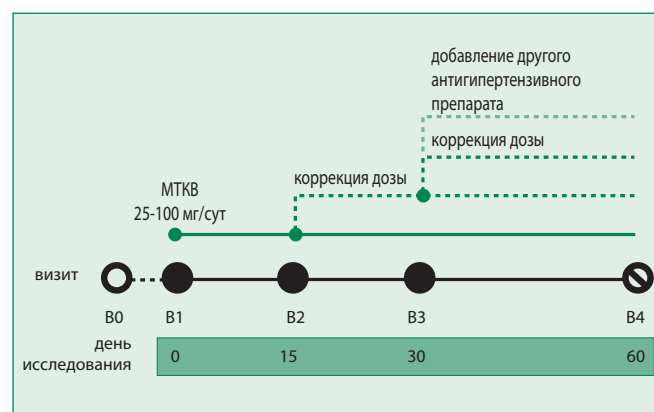


Рисунок 1. Дизайн исследования

3 визите оставалось на усмотрение врача. Визит 4 (B4) являлся завершающим в исследовании.

На каждом визите оценивали переносимость лечения с учетом возможного развития нежелательных явлений, а также оценивали влияние терапии на основные биохимические показатели крови, показатели ЭКГ и качество жизни.

Пациенты могли быть исключены из исследования до его окончания вследствие развития сопутствующего заболевания или по личным (немедицинским) причинам.

Первичным критерием эффективности терапии была динамика клинического АД (B1-B4). Вторичным критерием эффективности лечения было число пациентов, у которых удалось достичь целевого САД и ДАД. Целевыми значениями являлись САД < 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст., а для больных СД < 130 и 80 мм рт.ст., соответственно [3, 4].

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc, США). Методы статистического анализа включали описательную статистику. Количественные показатели представлены в виде среднего значения и 95% доверительного интервала (ДИ). Исходные характеристики анализировали в выборке пациентов, включенных в исследование. Показатели, изучаемые в динамике («до и после»), оценивали в выборке пациентов, выполнивших протокол. При условии нормального распределения данных применялся парный t-критерий, при ином распределении — непараметрический критерий Вилкоксона. Уровень ошибки α составил 5%.

Результаты

В исследование были включены 603 пациента: мужчины — 256 (42,5%), женщины — 347 (57,6%). Индекс массы тела обследованных пациентов составил 30 кг/м² (ДИ 29,6-30,4); наличие ИБС выявлено у 192 (31,8%), СД — 67 (11,1%). Сопутствующую патологию в виде хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронического бронхита и симптомов, связанных с атеросклеротическим поражением магистральных артерий в бассейне брюшного отдела аорты, имели 39

(6,5%) включенных в исследование пациентов (перемежающуюся хромоту — 9 (1,5%), ХОБЛ — 10 (1,7%), хронический бронхит — 20 (3,4%)).

До начала исследования только 17 (2,8%) пациентов принимали антигипертензивные препараты (гидрохлортиазид, индапамид, ИАПФ, ретардную форму нифедипина), в 12 (2%) случаях — статины, причем среди пациентов с СД — только 4 (0,7%).

Полностью исследование завершил 591 (98%) пациент. Причинами преждевременного завершения исследования явились: у 2 пациентов — развитие побочных эффектов (аллергическая реакция по типу крапивницы и головная боль), у 10 пациентов — отсутствие приверженности лечению и желания продолжать исследование.

На первом визите (B1) 16 пациентам был назначен МТКВ в дозе 25 мг/сут, 433 — 50 мг/сут, одному — 75 мг/сут, в 105 случаях — 100 мг/сут. На 2 визите (B2) в 1% случаев потребовалось снижение исходной дозы МТКВ, а в 20,8% — ее повышение. На 3 визите (B3) 2,5% больных были переведены на более низкие дозы МТКВ, а 0,7% — на более высокие. В итоге, на последнем визите 16 (2,7%) пациентов принимали исследуемый препарат в дозе 25 мг/сут, 243 (41,1%) — 50 мг/сут, 8 (1,4%) — 75 мг/сут, 255 (43,2%) — 100 мг/сут, 59 (9,9%) — 150 мг/сут и 10 (1,7%) — 200 мг/сут. Средняя доза МТКВ при визите включения (B1) составила 58,7 мг/сут, а на заключительном визите — 85,9 мг/сут. На момент окончания исследования дополнительно 29 (4,9%) пациентам, из которых двое имели СД, потребовалось присоединение к МТКВ других антигипертензивных препаратов (ИАПФ, диуретики).

В табл. 1 представлена динамика АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в процессе лечения. Выявлено, что уже через 2 недели (B2) после начала терапии САД снизилось на 18 (11%) мм рт.ст., а к четвертому визиту (B4) — на 36 (22%) мм рт.ст. по сравнению с исходными значениями. Похожая динамика наблюдалась и при анализе уровней ДАД. На втором визите (B2) ДАД снизилось на 9 (10%) мм рт.ст., а к четвертому визиту (B4) — на 17 (18%) мм рт.ст. по сравнению с исходными значениями.

Таблица 1. Показатели АД и ЧСС на фоне 2-месячной терапии МТКВ

Показатель	Визит 1 (B1)	Визит 2 (B2)	Визит 3 (B3)	Визит 4 (B4)
Средняя доза препарата, мг/сут	58,7 (57,0-60,5)	70,4 (68,2-72,5)	82,4 (79,8-85,1)	85,9 (82,3-89,5)
САД, мм рт.ст.	168,4 (167,3-169,6)	150,4 (149,3-151,6)**	139,5 (138,5-140,6)**	132,7 (131,8-133,6)**
ДАД, мм рт.ст.	98,4 (97,7-99,1)	89,6 (88,9-90,3)**	84,9 (84,2-85,6)**	81,5 (80,9-82,1)**
ЧСС, уд/мин	87,4 (86,6-88,3)	76 (75,2-76,7)**	70 (69,4-70,7)**	66,8 (66,3-67,3)**
Данные представлены в виде М и 95% ДИ. САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений				
** — значение $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными				

Таблица 2. Частота достижения целевых значений САД, ДАД и ЧСС на фоне терапии МТКВ у больных с СД и без такового

Показатель		Визит 2 (В2)	Визит 3 (В3)	Визит 4 (В4)
САД, %	без СД	18,5	49,7	72,9
	с СД	7,5	13,6	27,3
ДАД, %	без СД	35,7	62,5	78,2
	с СД	10,5	18,2	28,8

САД – систолическое артериальное давление;
ДАД – диастолическое артериальное давление

На фоне приема МТКВ отмечено статистически значимое снижение ЧСС, зарегистрированное на всех визитах.

В табл. 2 представлены данные о частоте достижения целевых значений АД пациентами на визитах 2-4. К моменту окончания исследования более 70% пациентов достигли целевых значений САД и 78% – целевых значений ДАД. Обращает на себя внимание то, что соотношение пациентов с СД, достигших целевых значений АД, было статистически значимо меньшим, чем у пациентов без СД. Учитывая небольшую долю пациентов, получавших комбинированную терапию, этот факт подчеркивает низкую информированность и мотивированность врачей в отношении необходимости присоединения второго (третьего) антигипертензивного

препарата другой группы при отсутствии эффективного контроля АД.

На фоне терапии МТКВ отмечено улучшение качества жизни пациентов, оцененной ими по ВАШ (табл. 3). В 87% случаев переносимость терапии была оценена пациентами как «хорошая». Только 13% оценили переносимость как «удовлетворительную», а четыре пациента на втором визите оценили переносимость как «плохую» в связи с развитием побочных эффектов. Не выявлено статистически значимых различий в показателях переносимости препарата среди пациентов с наличием и отсутствием СД. Анализ данных ЭКГ не выявил значимого негативного влияния изучаемого препарата (брадикардия, нарушения проводимости).

Наибольшая частота побочных эффектов на фоне терапии выявлена на втором визите – 3,2% пациентов. В частности, головная боль отмечена у 4 пациентов (0,6%), слабость – у 2 пациентов (0,3%), аллергическая реакция в виде крапивницы – 1 пациент, одышка – 1 пациент, брадикардия – 1 пациент, нарушение сна – 1 случай, тошнота – 1 пациент, общий дискомфорт – 8 пациентов. Только 2 пациента прекратили лечение по причине непереносимости терапии на 2 неделе (1 случай – аллергическая реакция в виде крапивницы, 1 случай – головная боль). В последующие визиты (В2 и В4) частота побочных эффектов была ниже – 2,4% и 1%, соответственно.

Таблица 3. Качество жизни (ВАШ) и переносимость 2-месячной терапии МТКВ

Показатель		Визит 1 (В1)	Визит 2 (В2)	Визит 3 (В3)	Визит 4 (В4)
Качество жизни, баллы		55,7 (54,4-57,0)	59,4* (57,7-61,1)	67,4*** (62,8-71,9)	75,4*** (74,3-76,4)
Переносимость терапии	Хорошая	-	493 (83%)*	505 (85,5%)	514 (87%)*
	Удовлетворительная	-	97 (16,3%)*	86 (14,5%)	77 (13%)*
	Плохая	-	4 (0,7%)*	0	0

Данные представлены в виде среднего значения и 95% ДИ * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными

Таблица 4. Лабораторные показатели на фоне 2-месячной терапии МТКВ у пациентов с наличием и отсутствием СД

Показатель	Исходно		Визит 4	
	без СД	с СД	без СД	с СД
Общий холестерин, ммоль/л	6,2 (6,1-6,3)	6,5 (6,2-6,8)	5,5 (5,4-5,6)***	5,7 (5,5-5,9)***
Триглицериды, ммоль/л	1,94 (1,8-2,1)	2,09 (1,81-2,37)	1,75 (1,65-1,86)***	1,81 (1,59-2,02)***
Альфа-холестерин, ммоль/л	1,31 (1,2-1,4)	1,24 (1,05-1,44)	1,37 (1,25-1,48)***	1,46 (1,0-1,93)
Билирубин, мкмоль/л	14,2 (13,8-14,7)	15,1 (13,8-16,3)	14,1 (13,6-14,5)	13,9 (12,4-15,4)
АСТ, мкмоль/(мл·ч)	0,31 (0,29-0,32)	0,31 (0,26-0,36)	0,31 (0,29-0,32)**	0,34 (0,28-0,39)
АЛТ, мкмоль/(мл·ч)	0,33 (0,31-0,34)	0,36 (0,30-0,42)	0,32 (0,31-0,34)	0,35 (0,30-0,40)
Креатинин, мкмоль/л	81,2 (79,3-83)	84,2 (80,1-88,3)	80,5 (78,2-82,7)	82,6 (76,9-88,3)
Мочевая кислота, ммоль/л	139,2 (118,3-160,1)	231,9 (144,3-319,5)	148,4 (125,8-171,0)	221,6 (107,6-335,5)**
Калий, ммоль/л	4,24 (4,15-4,33)	4,62 (4,43-4,82)	4,15 (4,04-4,25)	4,40 (4,09-4,71)**
Натрий, ммоль/л	134,1 (129,5-138,8)	143,3 (141,3-145,2)	131,4 (125,9-137)*	139,2 (136,1-142,4)

Данные представлены в виде среднего значения и 95% ДИ. СД – сахарный диабет.
* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными

В табл. 4 представлена динамика основных биохимических параметров плазмы крови за время исследования. Отмечено статистически значимое снижение уровней общего холестерина, триглицеридов, повышение холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что свидетельствует о метаболической нейтральности терапии. Эти положительные эффекты имели место у пациентов как с наличием, так и с отсутствием СД.

Только 14 пациентов в качестве сопутствующей терапии принимали статины. При этом снижение уровня общего холестерина на фоне терапии МТКВ было подтверждено как в группе без приема, так и на фоне приема статинов.

Обсуждение

Основными источниками информации для практического врача являются клинические рекомендации, которые представляют собой согласованное мнение экспертов и основываются на результатах крупных клинических исследований или мета-анализов. В последнее десятилетие в связи с публикацией данных различных мета-анализов позиция БАБ как препаратов первой линии в лечении АГ изменилась. Согласно новым европейским рекомендациям, не рекомендовано использовать БАБ в качестве препаратов первой линии у пациентов с риском развития СД. В Британских рекомендациях по лечению АГ БАБ категорично исключены из препаратов первой линии [6]. Однако известно, что БАБ — очень гетерогенная группа, они неодинаковы в своем влиянии на метаболические процессы. Российские рекомендации по АГ [3] не ограничивают использование БАБ, имеющих дополнительные свойства. Селективный БАБ метопролол имеет официально зарегистрированные показания для терапии АГ. Кроме того, метопролол в форме с контролируемым высвобождением представляется удобным для применения в амбулаторной клинической практике.

Выбор в настоящем исследовании метопролола тартрата основан на доказательствах эффективности данного препарата в снижении уровня смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском в исследованиях MAPHY, GMT, SMT, MIAMI и MDC [9-13]. Однако приведенные крупные клинические исследования касаются коротко действующей формы метопролола тартрата, для которой характерен период полувыведения средней продолжительности. В то же время, для форм с контролируемым высвобождением, в том числе для метопролола тартрата (в настоящем исследовании — Эгилон Ретард), характерен улучшенный фармакокинетический профиль. Это создает предпосылки для большей эффективности по сравне-

нию с коротко действующими лекарственными формами. Крупные многоцентровые исследования по оценке эффективности и безопасности пролонгированной формы метопролола тартрата немногочисленны. В ряде исследований оценивалась ее антигипертензивная эффективность по сравнению с традиционными препаратами метопролола и с ателололом. Доказано, что форма метопролола с контролируемым высвобождением более эффективна в снижении АД, чем ателолол [14], и не отличается по эффективности и безопасности при АГ в сравнении с метопрололом сукцинатом (метопролол CR/XL) [15].

Пациенты, включенные в исследование ЭРА, довольно типичны для амбулаторного звена здравоохранения. У многих из обследованных пациентов выявлялись ИБС (32%) и гиперхолестеринемия. В Российской популяции больных АГ чаще всего в качестве препаратов первой линии используются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента [16]. С позиции клинициста эффективность и безопасность современных селективных БАБ с однократным приемом в сутки также представляет большой интерес.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о высокой антигипертензивной эффективности МТКВ у больных АГ, в том числе с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

МТКВ хорошо переносится. В 39 (6,5%) случаях больные АГ имели сопутствующие нарушения в виде ХОБЛ, хронического бронхита и атеросклеротического поражения магистральных артерий брюшного отдела аорты. В течение 2 месяцев лечения МТКВ у данных больных не выявлено нежелательных явлений. Представленные факты согласуются с результатами других исследований [17, 18], демонстрирующих отсутствие динамики показателя FEV1 (объем форсированного выдоха в первую секунду) на фоне приема селективных БАБ. По данным мета-анализа, 11 исследований БАБ не имели значимых побочных эффектов (в виде синдрома перемежающейся хромоты) у пациентов с умеренно выраженным поражением периферических сосудов [19].

В исследовании ЭРА у 11% больных имел место СД, у 86% пациентов — избыточная масса тела, у 78% — гиперхолестеринемия. Анализ безопасности используемой терапии в группе пациентов с СД показал отсутствие отрицательного влияния на липидный и углеводный обмен. Не было зарегистрировано и эпизодов гипогликемии. Наши данные схожи с данными ряда исследований, свидетельствующих о метаболической безопасности терапии БАБ [20-21].

Важно отметить, что терапия МТКВ сопровождалась улучшением показателей качества жизни, являющим-

ся одним из критериев эффективности антигипертензивной терапии.

Заключение

Представленные результаты открытого неконтролируемого исследования ЭРА свидетельствуют о высокой антигипертензивной эффективности и хорошей переносимости двухмесячной терапии метопро-

лолом тартратом в форме с контролируемым высвобождением у больных АГ 1-3 степени, в том числе у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Благодарность

Помощь в организации и проведении исследования оказало ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия).

Литература

1. Маколкин В.И. О целесообразности применения β -адреноблокаторов при артериальной гипертензии: еще раз «за» и «против». Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2009;5(2):83-8.
2. Lawes C.M., Vander Hoorn S., Rodgers A.; International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. Lancet 2008; 371(9623):1513-8.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(приложение 2):3-32.
4. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007;28(12):1462-536.
5. Bouhanick B., Chamontin B. Should pulse pressure and day/night variations in blood pressure be seen as independent risk factors requiring correction or simply as markers to be taken into account when evaluating overall vascular risk? Diabetes Metab 2007;33(5):321-30.
6. UK National Institute for Health and Clinical Excellence and British Hypertension Society. Hypertension: management in adults in primary care: pharmacological update; 2006. Available on <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10986/30111/30111.pdf>
7. Bangalore S., Wild D., Parkar S. et al. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension: inside from a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2008;52(13):1062-72.
8. Wiysonge C.S., Bradley H., Mayosi B.M. et al. Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD002003.
9. Olsson G., Tuomilehto J., Berglund G. et al. Primary prevention of sudden cardiac death in hypertensive patients. Mortality results from the MAPHY study. Am J Hypertens 1991;4(2 Pt 1):151-8.
10. Herlitz J., Waagstein F., Lindqvist J. et al. Effect of metoprolol on the prognosis for patients with suspected acute myocardial infarction and indirect signs of congestive heart failure (a subgroup analysis of the Göteborg Metoprolol Trial). Am J Cardiol 1997;80(9B):40J-44J.
11. Olsson G., Rehnqvist N., Sjögren A. et al. Long-term treatment with metoprolol after myocardial infarction: effect on 3 year mortality and morbidity. J Am Coll Cardiol 1985;5(6):1428-37.
12. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. Eur Heart J 1985;6(3):199-226.
13. Waagstein F., Bristow M.R., Swedberg K. et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Lancet 1993;342(8885):1441-6.
14. Klein G., Berger I., Olsson G., et al. A double-blind comparison of metoprolol CR/ZOK 50 mg and atenolol 50 mg once daily for uncomplicated hypertension. J Clin Pharmacol 1990;30(2 Suppl):S72-S77.
15. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Л. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия — эгилока ретард и оригинального препарата метопролола сукцината — беталока зок у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2005;1(3):35-40.
16. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепления здоровья 2001;(2):3-7.
17. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. Cardiorespective beta-blockers in patient with reactive airway disease: a meta-analysis. Ann Intern Med 2002;137(9):715-25.
18. Маколкин В.И. Овчаренко С.И. Литвинова И.В. Возможности применения β -адреноблокаторов у больных с сопутствующей патологией. Тер Арх 2008;80(8):86-9.
19. Radack K., Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subject with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 1991;151(9):1769-76.
20. Kostis J.B., Sanders M. The association of heart failure with insulin resistance and the development of type 2 diabetes. Am J Hypertens 2005;18(5 Pt 1):731-7.
21. Галеева З.М., Галявич А.С. Эффективность и переносимость метопролола ретард при лечении больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Кардиология 2009;49(3):25-7.

Поступила 20.09.2009
Принята в печать 29.03.2010

ВАЛСАРТАН В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ РОССИИ: АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ И ВЛИЯНИЕ НА СЕКСУАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

В.И. Подзолков^{1*}, В.А. Булатов², А.В. Вигдорчик³ от имени группы исследователей

¹ Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. 119991 Москва, Большая Пироговская ул., 6

² Новартис Фарма, Швейцария, CHBS-4002, Базель, WSI-27.4.37

³ Новартис Фарма. Россия, 115035 Москва, Садовническая ул. 82, стр. 2

Валсартан в повседневной клинической практике России: антигипертензивный эффект и влияние на сексуальную функцию у пациентов с артериальной гипертонией
В.И. Подзолков^{1*}, В.А. Булатов², А.В. Вигдорчик³ от имени группы исследователей

¹ Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. 119991 Москва, Большая Пироговская ул., 6

² Новартис Фарма, Швейцария, CHBS-4002, Базель, WSI-27.4.37

³ Новартис Фарма. Россия, 115035 Москва, Садовническая ул. 82, стр. 2

Цель. Изучить антигипертензивную эффективность и переносимость терапии на основе валсартана (Диован, Новартис Фарма), а также приверженность лечению и при согласии пациента влиянию терапии на отдельные показатели сексуальной функции.

Материал и методы. В проспективном многоцентровом наблюдательном исследовании приняли участие 114 врачей из 81 медицинского учреждения России. В исследование были включены 650 пациентов. Средний возраст пациентов составил 53,9±0,4 года. Эффективность терапии оценивали по снижению систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД) у курящих и некурящих пациентов; безопасность и переносимость проводимого лечения анализировали согласно сообщениям о нежелательных явлениях. Изучение влияния терапии на сексуальную функцию проводили с использованием анкеты, разработанной на основе Международного Индекса Эректильной Функции. В анкету вошло 5 универсальных вопросов, которые могли быть заданы как мужчинам, так и женщинам. Доза валсартана составляла 80-320 мг 1 раз в сут. Допускалось также назначение комбинации валсартана с гидрoхлoртиазидом (12,5-25 мг) или амлодипином (5-10 мг), а также с любым другим антигипертензивным препаратом.

Результаты. Отмечено одинаковое значимое среднее снижение САД/ДАД в группах курящих и некурящих пациентов (37,5/18,5 и 37,6/15,9 мм рт.ст., соответственно, p<0,01 по сравнению с исходным уровнем). 312 пациентов (56,9% мужчины, 43,1% женщины) заполнили анкету о сексуальной функции. Через 12 нед лечения количество пациентов без сексуальной активности и с 1-2 успешными попытками совершить половой акт в течение последних 4 нед уменьшилось с 22 до 16% и с 44 до 30%, соответственно (p<0,05). Увеличилась доля пациентов с 5-6 и 7-10 успешными попытками совершить половой акт (с 7 до 20% и с 0 до 7%, соответственно, p<0,05). На фоне лечения значимо увеличилось число лиц, охарактеризовавших удовлетворенность своей сексуальной жизнью как «очень удовлетворен(а)» (с 11 до 25%, p<0,01).

Заключение. На фоне эффективной антигипертензивной терапии произошло значимое улучшение сексуальной функции и увеличение общей удовлетворенности сексуальной жизнью пациентов с артериальной гипертонией, что может иметь благоприятные отдаленные последствия в виде улучшения приверженности антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертония, валсартан, сексуальная функция.

РФК 2010;6(2):166-172

Valsartan in everyday clinical practice in Russia: antihypertensive efficacy and influence on sexual function in patients with arterial hypertension

V.I. Podzolkov^{1*}, V.A. Bulatov², A.V. Vigdorchik³ on behalf of researchers group

¹ Moscow Medical Academy named after I.M. Setchenov. Bolshaya Pirogovskaya ul. 6, Moscow, 119991 Russia

² Novartis Pharma. WSI-27.4.37, Basel CHBS-4002, Switzerland

³ Novartis Pharma. Sadovnicheskaya ul. 82, stroen. 2, Moscow 115035, Russia

Aim. To study antihypertensive efficacy and safety of valsartan-based therapy (Diovan, Novartis Pharma) as well as patient's compliance and influence of treatment on several aspects of sexual function.

Material and methods. 114 doctors from 81 medical institutions of Russia participated in this prospective multicenter observation study. 650 hypertensive patients (average age 53,9±0,4 y.o.) were enrolled. The evaluation of therapy efficacy was based on analysis of systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure (BP) changes. Safety and compliance of treatment was also analyzed. The evaluation of sexual function was performed with 5 universal questions selected from the International Index of Erectile Function. These questions could be asked in both men and women. The valsartan dose was 80-320 mg OD. A combination of the valsartan with hydrochlorothiazide (12,5-25 mg/d), amlodipine (5-10 mg/d) or any other antihypertensive was allowed.

Results. Significant similar decrease of SBP and DBP was observed in smoking and non-smoking patients (37,5/18,5 and 37,6/15,9 mm Hg respectively, p<0,01 vs baseline). 312 patients (56,9% men, 43,1% women) completed sexual function survey. After 12 weeks of treatment the number of patients without sexual activity and with 1-2 successful sexual attempts in the last 4 weeks significantly decreased from 22 to 16% and from 44 to 30% respectively (p<0,05). Significant increase in the number of patients with 5-6 and 7-10 successful sexual attempts was observed (from 7 to 20% and from 0 to 7% respectively, p<0,05). The treatment resulted in significant increase in the number of patients, who characterized their sexual life satisfaction as "very satisfied" (from 11 to 25%, p<0,01).

Conclusion. During the course of effective antihypertensive treatment there was a significant increase in sexual function and general satisfaction with sexual life in patients with arterial hypertension, which could have favorable long-term consequences in increased compliance to the antihypertensive therapy.

Key words: arterial hypertension, valsartan, sexual function.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(2):166-172

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

Основной целью лечения пациента с артериальной гипертонией (АГ) является максимальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности, т.е. улучшение прогноза. Решение этой задачи, в первую очередь, требует эффективного контроля

уровня артериального давления (АД) [1,2]. Все современные классы антигипертензивных препаратов — диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты кальция (АК), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и бета-блокаторы — обладают приблизительно одинаковым антигипертензивным эффектом. Поскольку неопровержимые данные о различиях между этими классами в снижении риска сердечно-сосудистых событий отсутствуют, все они могут использоваться для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии [3].

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии №2

Булатов Владимир Анатольевич, к.м.н., региональный медицинский директор (респираторное направление)

Вигдорчик Алексей Владимирович, к.м.н., старший медицинский советник по кардиологии

Помимо собственно гипотензивной эффективности терапии немалую роль в достижении и поддержании АД на целевом уровне играет приверженность пациента лечению [4]. Около 70% врачей считают низкую приверженность главной причиной недостаточной эффективности терапии [5,6]. Более того, низкая приверженность терапии ухудшает прогноз, увеличивает потребность в визитах к врачу, ведет к росту прямых и не прямых затрат на здравоохранение и даже падению производительности труда [7-9]. Проблема низкой приверженности особенно актуальна для пациентов молодого и среднего возраста, несколько больше для мужчин, чем для женщин. Существенно снижается готовность пациента регулярно принимать препарат при АГ без ярких клинических проявлений [10].

Хорошо известно, что одной из причин низкой приверженности лечению являются нежелательные эффекты антигипертензивных средств. В этой связи особенно следует отметить нарушения сексуальной функции, которым врачи редко уделяют должное внимание, фокусируясь на основных целях и задачах лечения [11,12]. Между тем, до 40% нелеченых пациентов и до 60% пациентов с АГ на фоне лечения могут иметь те или иные изменения сексуальной функции [13]. Существующие сегодня классы антигипертензивных препаратов оказывают различное влияние на ее состояние (табл. 1). Согласно появившимся в последние годы данным, некоторые из них, прежде всего блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РААС) — иАПФ и БРА — оказывают позитивный эффект на состояние сексуальной функции [13,14].

В настоящем исследовании в ходе изучения антигипертензивной эффективности БРА валсартана впервые в достаточно крупной выборке российских пациентов оценено влияние препарата на некоторые аспекты сексуальной функции мужчин и женщин с АГ.

Материал и методы

Подробно цели и дизайн исследования представ-

лены в предыдущей публикации [15]. Исследование было проспективным, многоцентровым, наблюдательным. Оно выполнено в соответствии с Европейской Директивой по Клиническим исследованиям (Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the council of 4 April). Назначение лекарственной терапии осуществлялось строго в соответствии с одобренной инструкцией по медицинскому применению препарата, только по зарегистрированным показаниям и в соответствии с принятой клинической практикой. Решение врача о назначении лекарственной терапии должно было основываться исключительно на медицинских показаниях, и препарат назначался исходя из конкретной клинической ситуации до принятия решения о включении пациента в исследование.

Основной целью исследования являлось изучение антигипертензивной эффективности, переносимости и приверженности лечению валсартаном (Диован®, Новартис Фарма) в качестве моно- или комбинированной терапии у курящих в сравнении с некурящими пациентами с АГ. Оценка эффективности терапии проводилась по динамике систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД), доле пациентов, ответивших на лечение (ДАД <90 мм рт.ст. или снижения на 10 мм рт.ст. или более от исходного уровня) и достигших целевого уровня АД через 3 месяца лечения (<140/90 мм рт.ст. — для общей группы пациентов; <130/80 мм рт.ст. — для пациентов с сахарным диабетом).

Безопасность и переносимость проводимого лечения анализировали согласно сообщениям о нежелательных явлениях с анализом причинной взаимосвязи с принимаемым препаратом. Приверженность лечению субъективно оценивали врачи и пациенты как «очень хорошую», «хорошую», «среднюю» или «низкую».

Помимо этого, при согласии пациента проводилась оценка влияния терапии на отдельные показатели сексуальной функции. Данный анализ был заранее за-

Таблица 1. Влияние различных классов антигипертензивных препаратов на состояние сексуальной функции [адаптировано из 13,14]

Класс препаратов	Эректильная функция	Либи́до	Эякуляция	Гинекома́стия	Приа́пизм
Тиазидные диуретики	↓	↓	↓		
Спиронолактон	↓	↓		↓	
Бета-блокаторы	↓	↓		↓	
Адреноблокаторы центральные	↓	↓	↓		
Адреноблокаторы периферические	↓		↓	↓	↓
Вазодилататоры	↓				↓
Антагонисты кальция			↓	↓	
Ингибиторы АПФ	↑	↑			
БРА	↑	↑			
↓ — ухудшение; ↑ — улучшение					

планирован исходно и был прописан в протоколе исследования. Для этой цели использовалась анкета, разработанная на основе Международного Индекса Эректильной Функции [16,17]. В нее вошло 5 универсальных вопросов, которые могли быть заданы как мужчинам, так и женщинам (см. Приложение 1). Эти вопросы также содержатся в Индексе сексуальной функции женщин (Female Sexual Function Index, FSFI [18]. В данном виде опросник не может считаться средством всесторонней оценки состояния сексуальной функции — для этого необходимо применять специфические опросники для каждого пола, задавать все вопросы (15 и 19, соответственно) и подсчитывать сумму баллов, что, скорее, подходит для специализированного урологического медицинского учреждения. Между тем, сокращенный универсальный вариант опросника, использованный в настоящем исследовании, позволил нам проанализировать отдельные показатели сексуальной функции и оценить их динамику в процессе лечения.

Анкетирование проводилось на визитах 1 и 5; вопросы касались состояния пациента за предшествующие 4 недели.

В наблюдение были включены пациенты (мужчины и женщины) старше 18 лет с подтвержденным диагнозом АГ, которым было показано назначение валсартана в виде моно- или в составе комбинированной терапии. В исследование не включались пациенты, не желавшие анонимно предоставить свои медицинские данные организаторам исследования, а также лица, имевшие противопоказания к назначению валсартана.

Продолжительность наблюдения составила 12 недель, в течение которых пациент должен был прийти на визиты к врачу около 5 раз. На каждом визите проводилось краткое физикальное обследование, измерение АД в положении сидя, а также частоты сердечных сокращений (ЧСС). Оценивались приверженность лечению и нежелательные явления. На первом и последнем визите исследования пациенту предлагалось ответить на 5 вопросов относительно сексуальной функции.

Для пациентов с впервые диагностированной АГ рекомендованная начальная доза валсартана составляла 80 мг 1 раз в сутки. На любом визите исследования антигипертензивная терапия могла быть усилена по решению врача для достижения целевого уровня АД. Допускалось также назначение комбинации валсартана с гидрохлортиазидом (Ко-Диован®, Новартис Фарма) в зарегистрированных дозировках (80/160 мг валсартана и 12,5/25 мг гидрохлортиазида). Также мог быть добавлен любой другой антигипертензивный препарат. Для пациентов, получавших антигипертензивную терапию на момент визита 1, по решению

врача могла быть назначена комбинация валсартана и гидрохлортиазида.

Статистический анализ данных был проведен с использованием программ Microsoft Excel и SPSS 13.0. Применялась описательная статистика для анализа исходных характеристик исследуемой популяции. Данные представлены в виде относительных долей (пол, факторы риска и т.д.) либо в виде средних значений и стандартной ошибки средней (показатели АД, ЧСС). Применялись соответствующие параметрические тесты (критерий Стьюдента для независимых и зависимых выборок) и непараметрические методы (критерий Манна-Уитни, критерий Уилкоксона). Выбор между параметрическими и непараметрическими методами осуществлялся на основании нормальности распределения показателей. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В исследовании приняли участие 650 пациентов — 268 (41,2%) курящих и 382 (58,8%) некурящих. Средний возраст составил $53,9 \pm 0,4$ года, длительность курения — $22,1 \pm 0,6$ лет, среднее количество выкуриваемых сигарет — $16,0 \pm 0,5$ в день. В группе курящих больных преобладали мужчины (79,7 vs 20,3%; $p < 0,05$), среди некурящих доминировали женщины (39,1 vs 60,9%). В процессе 12-недельного лечения валсартаном отмечено статистически значимое снижение САД и ДАД в группах курящих и некурящих пациентов. Среднее снижение АД среди курильщиков составило $37,5/18,5$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), в группе некурящих лиц — $37,6/15,9$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). Целевой уровень АД $< 140/90$ мм рт.ст. был достигнут у 96,2% курящих и 96,0% некурящих пациентов. Статистически значимые различия в динамике САД и ДАД и в достижении целевого АД между группами отсутствовали (рис. 1). ЧСС в процессе лечения значимо снизилась на 7,8 и 6,1 уд/мин в группе курящих и некурящих пациентов, соответственно, при этом различий между двумя группами не было.

94,4% пациентов и 95,1% врачей оценили эффективность лечения как «хорошую» и «очень хорошую». 95,7% пациентов и 96,9% врачей отметили «хорошую» и «очень хорошую» переносимость терапии. О «хорошей» и «очень хорошей» приверженности терапии, основанной на валсартане, сообщили 93,1% пациентов и 92,9% врачей.

312 пациентов (56,9% мужчины, 43,1% женщины) заполнили анкету о сексуальной функции до и после 12-недельного периода лечения.

Оказалось, что в течение 4 недель, предшествовавших включению в исследование, 22% пациентов не пытались совершить половой акт; 44% сообщили об 1-2 успешных сексуальных эпизодах. Различий меж-

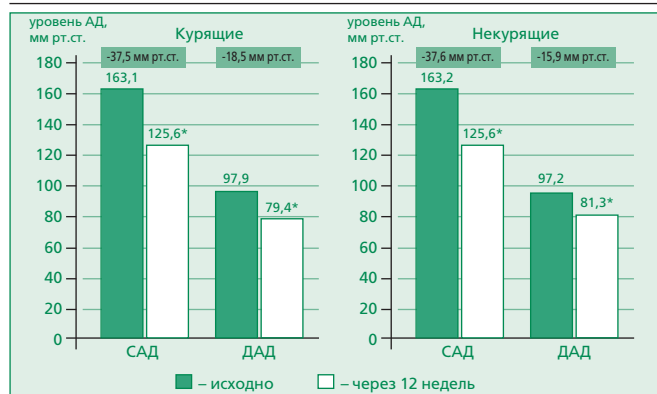


Рисунок 1. Антигипертензивная эффективность терапии, основанной на валсартане

* $p < 0,01$ Визит 5 (через 12 нед.) vs Визит 1 (исходно)

ду мужчинами и женщинами не выявлено. Через 12 недель лечения количество пациентов без сексуальной активности значительно уменьшилось до 16% ($p < 0,05$). Статистически значительно уменьшилась доля больных с 1-2 успешными попытками за последние 4 недели, и увеличился процент пациентов с 5-6 и 7-10 успешными попытками (с 7 до 20% и с 0 до 7%, соответственно) (рис. 2).

20% пациентов испытывали оргазм почти всегда или всегда, 22% — часто, 24% — иногда, 7% и 5% опрошенных — соответственно, изредка и почти никогда или никогда. Ответ «изредка» чаще давали женщины, чем мужчины (9 и 3%, соответственно, $p < 0,05$). В процессе лечения соотношение изменилось. До 33% увеличилась доля пациентов, испытывающих оргазм почти всегда или всегда ($p < 0,01$), и уменьшилась доля лиц, испытывающих его изредка, почти никогда или никогда (по 2%, $p < 0,05$) (рис. 3).

До включения в исследование большая часть пациентов испытывала сексуальное желание часто (46%) или иногда (27%). Вариант ответа «всегда / почти всегда» выбрали 14%, «изредка» — 13% опрошенных (16% женщин и 8% мужчин, $p < 0,05$). Через 12 недель наблюдения сексуальное желание всегда или почти всегда испытывали только 3% опрошенных, часто — 19%, иногда и изредка — соответственно, 53 и 25% (для всех сравнений $p < 0,01$).

Большее число пациентов исходно охарактеризовало степень сексуального желания как среднюю (38%), реже сообщали о высокой и очень высокой (28 и 11%, соответственно). Мужчины чаще, чем женщины, были склонны к определению степени либидо как «очень высокой» (15 и 9%, соответственно, $p < 0,05$). Женщины чаще мужчин говорили о низкой и очень низкой степени (18 и 8%, 12 и 3%, соответственно, $p < 0,05$). За 12 недель лечения уменьшилось число больных, сообщивших о высокой и очень высокой степени сексуального желания (соответственно, до 16 и 3%, $p < 0,05$), и возросла доля пациентов со средней, низкой или очень

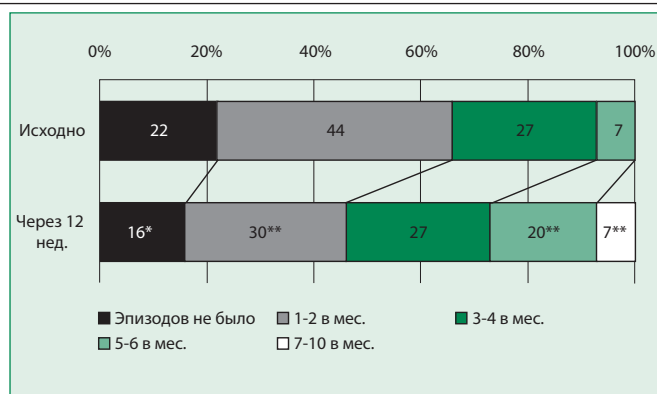


Рисунок 2. Число успешных сексуальных эпизодов (в месяц) исходно и через 12 нед лечения

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ Визит 5 (через 12 нед.) vs Визит 1 (исходно)

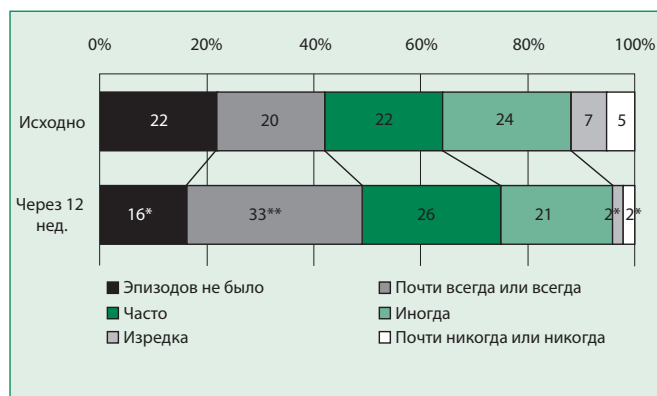


Рисунок 3. Частота оргазма исходно и через 12 нед лечения

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ Визит 5 (через 12 нед.) vs Визит 1 (исходно)

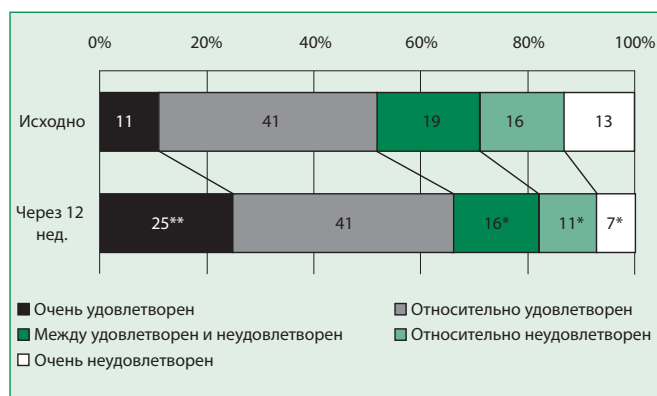


Рисунок 4. Удовлетворенность пациентов сексуальной жизнью исходно и через 12 нед лечения

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ Визит 5 (через 12 нед.) vs Визит 1 (исходно)

низкой степенью желания (соответственно, до 46%, $p < 0,01$, 21 и 14% $p < 0,05$).

В целом, при включении в исследование мужчины и женщины дали одинаковую оценку удовлетворенности своей сексуальной жизнью. 11% опрошенных были очень удовлетворены, 41% — относительно удовлетворены. О неудовлетворенности той или иной степе-

ни сообщили 29% пациентов. На фоне лечения статистически значимо увеличилось число лиц, охарактеризовавших удовлетворенность своей сексуальной жизнью как «очень удовлетворен(а)» (до 25%, $p < 0,01$). Статистически значимо уменьшилась доля пациентов с относительной или крайней неудовлетворенностью (рис. 4).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования подтверждают доказанную ранее высокую антигипертензивную эффективность терапии, основанной на валсартане. При однократном приеме утром или вечером препарат контролирует АД в течение 24 часов, не оказывая отрицательного влияния на суточный профиль АД [19,20]. Эффективность валсартана, по меньшей мере, сопоставима с другими классами препаратов и другими представителями класса БРА, а по данным некоторых исследований даже превосходит некоторые ингибиторы АПФ и БРА [21,22].

В настоящем исследовании впервые на большой группе российских пациентов показано, что валсартан одинаково эффективен у курящих и некурящих пациентов с АГ. Хорошо известно, что курение является важнейшим фактором риска развития АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний. Более того, курение может отрицательно влиять на некоторые эффекты антигипертензивной терапии, в том числе ограничивать плеiotропные эффекты и даже нивелировать позитивное влияние на сердечно-сосудистый прогноз [23-25].

Исследование еще раз подтвердило высокую переносимость лечения на основе валсартана. Высокой оказалась и приверженность терапии. Одним из объяснений высокой приверженности может быть позитивное влияние валсартана на такой важный аспект качества жизни, как сексуальная функция.

В настоящем исследовании впервые получены данные о влиянии терапии, основанной на валсартане, на отдельные показатели, характеризующие сексуальную функцию у российских пациентов с АГ. При включении в исследование каждый пятый пациент сообщил о фактическом отсутствии регулярной сексуальной жизни в предшествовавшие 4 недели, что приблизительно соответствует литературным данным о распространенности сексуальной дисфункции среди больных АГ [13].

Различные классы антигипертензивных препаратов по-разному влияют на состояние сексуальной функции. Однако следует отметить, что данный вопрос изучен недостаточно; данные новых исследований нередко противоречат результатам предыдущих. В ряде исследований показано, что применение диуретиков, неселективных бета-блокаторов и препаратов центрально-

го действия (метилдопа, клонидин) сочетается с большей частотой половой дисфункции, в особенности у мужчин [13,26,27]. Однако в недавно опубликованном субанализе исследования ONTARGET/TRANSCEND не было показано взаимосвязи между применением антигипертензивной терапии в целом и развитием эректильной дисфункции [28]. АК в целом не оказывают негативного влияния на эректильную функцию, однако описаны нарушение эякуляции и развитие гинекомастии при использовании дигидропиридинов; эректильная дисфункция — на фоне применения верапамила [29]. По некоторым данным, АК ухудшали эректильную функцию в сравнении с иАПФ и даже диуретиками и бета-блокаторами [30]. В упомянутом исследовании ONTARGET/TRANSCEND не было выявлено значимой взаимосвязи между всеми классами антигипертензивных препаратов и развитием сексуальной дисфункции, однако в численном выражении АК характеризовались большей вероятностью ее развития [28].

Позитивное влияние на сексуальную функцию продемонстрировали блокаторы РААС — иАПФ и БРА. В исследовании с перекрестным дизайном у пациентов с недавно диагностированной АГ лизиноприл показал лучшее улучшение сексуальной функции в сравнении с карведилолом [31]. Лозартан статистически значимо улучшал количественные и качественные аспекты сексуальной жизни в группе из 82 мужчин с АГ [32].

В настоящем исследовании на фоне лечения валсартаном отмечено значимое улучшение сексуальной активности: уменьшилась доля сексуально неактивных пациентов, увеличилась доля больных с 5-6 и 7-10 успешными эпизодами в течение последнего месяца исследования. Помимо количественного аспекта улучшилось качество сексуальной жизни включенных пациентов. Статистически значимо увеличилась доля пациентов, испытывающих оргазм почти всегда или всегда, и уменьшилась доля лиц, испытывающих его изредка, почти никогда или никогда. По-видимому, с увеличением количественных и качественных показателей сексуальной жизни можно связать изменения частоты и степени испытываемого сексуального желания. В целом, пациенты стали реже ощущать либидо, уменьшилось число больных с высокой и очень высокой степенью сексуального желания и возросла доля пациентов со средней и низкой степенью желания.

Ответы на резюмирующий вопрос об общей удовлетворенности мужчин и женщин сексуальной жизнью до начала и в процессе лечения показали, что на фоне лечения валсартаном значимо увеличилось число лиц с высокой удовлетворенностью сексуальной жизнью и уменьшилась доля пациентов с относительной или крайней неудовлетворенностью.

Результаты нашего исследования совпадают с дан-

ными, полученными в ходе предыдущих работ. В проспективное исследование A. Della Chiesa et al. были включены 2202 мужчины с АГ в возрасте 40–60 лет, получавших валсартан 80 / 160 мг (n=1899), комбинацию валсартана и гидрохлортиазида (n=276) или обычную терапию (n=27) в течение 16 недель. В группах приема валсартана и валсартана в комбинации с гидрохлортиазидом отмечено статистически значимое увеличение среднего числа половых актов в неделю на 61 и 40%, соответственно; улучшение произошло во всех возрастных группах [33].

R. Düsing et al. провели открытое проспективное исследование, включившее 5749 больных АГ мужчин, получавших валсартан 80 / 160 мг в качестве монотерапии (n=2064) или в составе комбинированной терапии (n=1438) в течение 6 месяцев. Исходно признаки эректильной дисфункции выявлены у 75,4% пациентов в общей группе, а среди лиц с высоким сердечно-сосудистым риском (атеросклероз, сахарный диабет) — 82,5%! За время лечения значительно уменьшилось число пациентов с эректильной дисфункцией как в общей группе исследования, так и в подгруппах. Эрекция улучшилась на 40%, оргазм — на 39%, сексуальное влечение увеличилось на 21%, удовлетворенность от полового акта и общее удовлетворение улучшились на 40 и 46%, соответственно [34].

R. Fogari et al. провели два сравнительных исследования с участием валсартана. В одном из них показано, что при сопоставимом гипотензивном эффекте валсартан и атенолол оказывают разнонаправленный эффект на сексуальную активность. Среди пациентов, принимавших валсартан, число сексуальных встреч через 16 недель увеличилось на 21%, в группе лечения атенололом оно уменьшилось на 25%. Уровень тестостерона сыворотки крови не изменился на фоне приема валсартана и значительно снизился у пациентов, леченных атенололом [35]. В другом двойном слепом исследовании с перекрестным дизайном валсартан и карведилол продемонстрировали сопоставимый гипотензивный эффект. При этом число сексуальных эпизодов увеличилось на 19% в группе приема валсартана и уменьшилось на 50% на фоне лечения карведилолом [36].

Получены данные о позитивном влиянии валсартана на сексуальную функцию и у женщин. Так, в рандомизированное исследование R. Fogari et al. включили 120 женщин с АГ в возрасте 51–55 лет после наступления менопаузы, получавших заместительную гормональную терапию. После вводного периода плацебо пациентки получали валсартан 80 / 160 мг или атенолол 50 / 100 мг в сутки. Женщины, получавшие валсартан, отметили улучшение сексуального влечения, сексуального поведения и сексуальных фантазий на 38, 41 и 55%, соответственно. В группе приема атеноло-

ла динамика была отрицательной либо отсутствовала [37].

Благоприятный эффект валсартана на состояние сексуальной функции у мужчин и женщин с АГ может иметь несколько объяснений [34,35]:

- прямой вазодилатирующий эффект;
- улучшение эндотелиальной функции;
- уменьшение ремоделирования микроциркуляторных сосудов;
- уменьшение содержания соединительной ткани в кавернозных телах;
- увеличение уровня тестостерона у мужчин;
- эффект метаболитов ангиотензина II (ангиотензин IV) на дофаминергическую систему, участвующую в регуляции полового поведения;
- общее улучшение качества жизни.

Приложение: анкета пациента (адаптированный Международный Индекс Эректильной Функции)

Просим Вас ответить на вопросы, которые касаются Вашей сексуальной жизни. Пожалуйста, ответьте на эти вопросы как можно более откровенно и определенно. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте только один ответ, поставив галочку в клетку ☐ напротив Вашего ответа. Если Вы не уверены в выборе ответа, пожалуйста, дайте тот ответ, который лучше всего отражает Вашу ситуацию.

1. За последние 4 нед, сколько у Вас было успешных попыток совершить половой акт?

- ☐ Не пытался
☐ 1–2 попытки
☐ 3–4 попытки
☐ 5–6 попыток
☐ 7–10 попыток
☐ 11 и более попыток

2. За последние 4 нед как часто Вы испытывали оргазм?

- ☐ Сексуальной стимуляции, ни полового акта не было
☐ Почти всегда или всегда
☐ Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев)
☐ Иногда (примерно в половине случаев)
☐ Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев)
☐ Почти никогда или никогда

3. За последние 4 нед как часто Вы испытывали сексуальное желание?

- ☐ Почти всегда или всегда
☐ Часто
☐ Иногда
☐ Изредка

4. За последние 4 нед как бы Вы оценили степень Вашего сексуального желания?

- ☐ Очень высокая
☐ Высокая
☐ Средняя
☐ Низкая
☐ Очень низкая или влечение отсутствует

5. За последние 4 нед насколько Вы были удовлетворены своей сексуальной жизнью в целом?

- ☐ Очень удовлетворен
☐ Относительно удовлетворен
☐ Где-то между удовлетворен и неудовлетворен
☐ Относительно неудовлетворен
☐ Очень неудовлетворен

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, связанных с его дизайном. Исследование являлось не рандомизированным открытым и наблюдательным, что может ограничивать интерпретацию результатов эффективности и переносимости ввиду отсутствия группы контроля и, как правило, меньшей частоты сообщения о нежелательных явлениях. С другой стороны, подобный дизайн исследования позволяет получить большой массив данных и дает лучшее представление о применении антигипертензивной терапии в реальной повседневной клинической практике России.

Заключение

В исследовании получены данные о влиянии валсартана на отдельные показатели, характеризующие сексуальную функцию у российских пациентов с АГ. Отмечено увеличение частоты и качества сексуальных контактов у мужчин и женщин при некотором снижении частоты и степени сексуального желания. В целом, на фоне лечения произошло значимое увеличение общей удовлетворенности сексуальной жизнью пациентов. Сохранение и улучшение сексуальной функции может

иметь благоприятные отдаленные последствия в виде улучшения приверженности терапии и, следовательно, улучшения эффективности терапии и сердечно-сосудистого прогноза.

Авторы выражают благодарность всем участникам исследования

Врачи-участники: Андриянов М.Т., Анфалова Л.К., Багдулина Е.Н., Бевзо Г.В., Бикбаева Г.М., Борушнова О.В., Борщев А.В., Брыков С.А., Булашова О.В., Булыгина Е., Валова М.П., Варнакова Л.Н., Васильева О.А., Велижанина И.А., Владимирский В.Е., Воронкова Н.Б., Гзогян М.Н., Главатских И.А., Глебова С.А., Глухова М.М., Глущенко Н.П., Горбачева Е.В., Горбунова Е.Н., Гуминиченко Г.Е., Евтеева Е.П., Елисеева Н.П., Еременко И.А., Ефимова Н.В., Жевагина И.А., Жукова У.Н., Запольских Л.Г., Затонский С.А., Зотова Е.В., Иванова В.Е., Иванова Л.П., Иволгин Е.М., Игнатова И.В., Калюта В.А., Карандасова Л.М., Карпук В.И., Карташова Л.В., Картина Н.П., Киракозов Д.А., Кириллов Д.А., Колесникова И.Е., Комаров А.А., Котовская Л.И., Кротикова Е.А., Кузнецова Е.А., Кунах Е.А., Куприянова Н.В., Куратникова Е.Н., Курочкина С.Д., Лазанович В.В., Ларионова А.П., Липчанская Т.П., Малахова Е.В., Манафова Н.П., Мангушева А.Р., Мауричева Т.Г., Набоких Н.Б., Николаева И.В., Нимакаева Г.Р., Новрузова З.М., Орлов А.Г., Остроушко Н.И., Пархандеева Т.С., Пасечная Н.А., Пахомова А.Л., Пендюх С.В., Пирогова А.Л., Полякова Т.Ф., Полова О.В., Поселова Н.В., Разумовский И.Э., Рапацкая М.М., Ревенкова Н.Н., Савельева Н.Ю., Самарина Н.П., Сафронов В.Ю., Свистунова Л.Н., Семухина Е.Н., Синельникова А.Г., Синотова Т.Н., Соколов А.И., Соколова Е.А., Сторчевой А.А., Стрельцова О.В., Стырова Т.К., Тихомирова Ю.И., Ткачева О.М., Фахретдинова Е.Р., Филиппова Э.В., Фрид С.А., Хайло Н.В., Хартова Н.В., Химушкина Е.Ю., Хомякова Н.Г., Царева Е.Е., Цветкова Л.А., Чаадаева М.И., Чашина О.И., Черныш В.Н., Шалишев И.Г., Шатунова И.М., Шашкова Т.В., Шелехова М.Б., Шиганова Г.М., Шошина И.Н., Шуркевич Н.П., Щербак М.Ф., Щукина Г.И., Ямилова А.Г., Янина Ю.А.

Литература

- 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.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6 приложение 2):1-32.
- Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press* 2009;18(6):308-47.
- Yiannakopoulou E., Papadopoulos J.S., Cokkinos D.V., Mountokalakis T.D. Adherence to antihypertensive treatment: a critical factor for blood pressure control. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12(3):243-9.
- Menard J., Chatellier G. Limiting factors in the control of BP: why is there a gap between theory and practice? *J Hum Hypertens* 1995;9 Suppl 2:S19-23.
- Andrade J.P., Vilas-Boas F., Chagas H., Andrade M. Epidemiological aspects of adherence to the treatment of hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2002;79(4):375-84.
- Sokol M.C., McGuigan K.A., Verbrugge R.R., Epstein R.S. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005;43(6):521-30.
- Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R. et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006;333(7557):15.
- Rizzo J.A., Abbott T.A. 3rd, Pashko S. Labour productivity effects of prescribed medicines for chronically ill workers. *Health Econ* 1996;5(3):249-65.
- Van Wijk B.L., Klungel O.H., Heerdink E.R., de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2005;23(11):2101-7.
- Моисеев С.В., Фомин В.В. Блокаторы рецепторов ангиотензина II и сексуальная функция у мужчин и женщин. Клиническая фармакология и терапия 2006;15:1-4.
- Rosen R.C. Sexual dysfunction as an obstacle to compliance with antihypertensive therapy. *Blood Press Suppl* 1997;1:47-51.
- Ferrario C.M., Levy P. Sexual dysfunction in patients with hypertension: implications for therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002;4(6):424-32.
- Вертин А.Л., Лоран О.Б., Тополянский А.В. и др. Клиническая эффективность и влияние б-адреноблокаторов на копулятивную функцию у больных с артериальной гипертензией. Кардиология 2002;42(9):39-42.
- Подзолков В.И., Булатов В.А., Вигдорчик А.В. Антигипертензивная эффективность валсартана у курящих в сравнении с некурящими пациентами с артериальной гипертензией: первые результаты российского многоцентрового открытого исследования. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010;6(1):29-36.
- Rosen R.C., Riley A., Wagner G. et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49(6):822-30.
- Пушкарь Д.Ю. Эректильная дисфункция — современные методы диагностики и лечения. Справочник поликлинического врача 2004;4(2):55-7.
- Rosen R., Brown C., Heiman J. et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000;26(2):191-208.
- Hermida R.C., Calvo C., Ayala D.E. et al. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension* 2003;42(3):283-90.
- Hermida R.C., Calvo C., Ayala D.E. et al. Treatment of non-dipper hypertension with bedtime administration of valsartan. *J Hypertens* 2005;23(10):1913-22.
- Calvo C., Hermida R.C., Ayala D.E., Ruilope L.M. Effects of telmisartan 80 mg and valsartan 160 mg on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2004;22(4):837-846.
- Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. et al. Efficacy of losartan, valsartan, and telmisartan in patients with mild to moderate hypertension: A double-blind, placebo-controlled, crossover study using ambulatory blood pressure monitoring. *Curr Ther Res* 2002;63:1-14.
- Kyvelou S.M., Vysoulis G.P., Karpanou E.A. et al. Beneficial effects of angiotensin II type 1 receptor blocker antihypertensive treatment on inflammation indices: the effect of smoking. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9(1):21-7.
- Reims H.M., Oparil S., Kjeldsen S.E. et al. Losartan benefits over atenolol in non-smoking hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Blood Press* 2004;13(6):376-84.
- Zanchetti A., Julius S., Kjeldsen S. et al. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. *J Hypertens* 2006;24(11):2163-8.
- Grimm R.H. Jr., Grandits G.A., Prineas R.J. et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension* 1997;29(1 Pt 1):8-14.
- MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291(6488):97-104.
- Bohm M., Baumhakel M., Probstfield J.L. et al. Sexual function, satisfaction, and association of erectile dysfunction with cardiovascular disease and risk factors in cardiovascular high-risk patients: substudy of the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global End-point Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND). *Am Heart J* 2007;154(1):94-101.
- Fogelman J. Verapamil caused depression, confusion, and impotence [Letter]. *Am J Psychiatry* 1988;145(3):380.
- Barksdale J.D., Gardner S.F. The impact of first-line antihypertensive drugs on erectile dysfunction. *Pharmacotherapy* 1999;19(5):573-81.
- Fogari R., Zoppi A., Corradi L. et al. Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril or atenolol: a cross-over study. *Am J Hypertens* 1998;11(10):1244-7.
- Usteri J.L., Lozano Vidal J.V. et al. Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan. *Am J Med Sci* 2001;321(5):336-41.
- Della Chiesa A., Pflieger D., Meier B., Hess O.M. Sexual activity in hypertensive men. *J Hum Hypertens* 2003;17(8):515-21.
- Dusing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. *Blood Press Suppl* 2003;2:29-34.
- Fogari R., Preti P., Derosa G. et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58(3):177-80.
- Fogari R., Zoppi A., Poletti L. et al. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens* 2001;14(1):27-31.
- Fogari R., Preti P., Zoppi A. et al. Effect of valsartan and atenolol on sexual behavior in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2004;17(1):77-81.

Поступила 18.03.2010
Принята в печать 15.04.2010



- **Диован снижает риск развития инсульта на 45%¹**

- **Диован улучшает сексуальную функцию у мужчин с артериальной гипертонией^{2,3}**



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Лекарственная форма: Вальсартан. Таблетки, покрытые оболочкой, 40 мг, 80 мг, 160 мг и 320 мг. **Показания:** Артериальная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Период после перенесенного инфаркта миокарда. **Способ применения и дозы:** При артериальной гипертензии рекомендуемая доза составляет 80 мг или 160 мг 1 раз в сутки. Если не удастся достичь адекватного снижения артериального давления, доза может быть увеличена до 320 мг один раз в сутки или дополнительно может быть назначен другой антигипертензивный препарат (например, диуретик). При хронической сердечной недостаточности начальная доза составляет 40 мг 2 раза в сутки. Дозу увеличивают методом титрования до 80 мг или 160 мг 2 раза в сутки, в зависимости от индивидуальной переносимости. В период после перенесенного инфаркта миокарда начальная доза составляет 20 мг 2 раза в сутки. Дозу увеличивают методом титрования до 160 мг 2 раза в сутки в зависимости от индивидуальной переносимости. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к любому из компонентов Диована. Беременность, период кормления грудью. **Предосторожности/Взаимодействие:** Повышенный риск развития артериальной гипотензии у пациентов с дефицитом в организме натрия и/или при снижении объема циркулирующей крови. Следует соблюдать осторожность при применении у пациентов со стенозом почечной артерии; выраженным нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 10 мл/мин); билиарным циррозом, обструкцией желчевыводящих путей. Соблюдать осторожность в начале лечения пациентов с ХСН или в период после перенесенного инфаркта миокарда. Соблюдать осторожность при применении Диована в тройной комбинации с ингибиторами АПФ и бета-блокаторами. Применение Диована у пациентов с тяжелой ХСН может привести к нарушению функции почек. Соблюдать осторожность при сопутствующем лечении калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или калийсодержащими добавками. Соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе с механизмами. Не рекомендуется применять Диован у пациентов, планирующих забеременеть и в период кормления грудью. **Побочное действие:** Больные с артериальной гипертензией. Редко – вертиго, кашель, боль в животе, чувство усталости. Частота неизвестна – реакции гиперчувствительности, включая сывороточную болезнь, васкулит, ангионевротический отек, сыпь, зуд, боль в мышцах, почечная недостаточность и ухудшение функции почек, понижение уровня гемоглобина, понижение гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения, повышение концентрации сывороточного натрия, включая повышение уровня билирубина, повышение уровня креатинина. Нежелательные явления, которые наблюдались во время клинических исследований независимо от их причинно-следственной связи: артралгия, астения, боль в спине, диарея, головокружение, головная боль, бессонница, понижение либидо, тошнота, отеки, фарингит, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции. Больные, получающие Диован в период после перенесенного инфаркта миокарда и/или при сердечной недостаточности: Часто – головокружение, постуральное головокружение, гипотензия, ортостатическая гипотензия, почечная недостаточность и ухудшение функции почек. Редко – гиперкалиемия, обморок, головная боль, вертиго, сердечная недостаточность, кашель, тошнота, диарея, ангионевротический отек, острая почечная недостаточность, повышение уровня креатинина, астения, чувство усталости. Частота неизвестна – реакции гиперчувствительности, включая сывороточную болезнь, васкулит, сыпь, зуд, боль в мышцах, тромбоцитопения, повышение концентрации сывороточного калия, повышение уровня показателей печени, повышения значения азота мочевины крови. Нежелательные явления, которые наблюдались во время клинических исследований независимо от их причинно-следственной связи: артралгия, боль в животе, боль в спине, бессонница, понижение либидо, нейтропения, отек, фарингит, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые оболочкой, 80 мг: 14 шт. в блистере; 2 блистера в картонной пачке. Таблетки, покрытые оболочкой, 160 мг: 14 шт. в блистере; 2 блистера в картонной пачке. Таблетки, покрытые оболочкой, 320 мг: 14 шт. в блистере; 2 блистера в картонной пачке. **Примечание для врача:** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

Регистрационное удостоверение: II N013991/01, ЛС-001232, ЛС-002588

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

ЛИТЕРАТУРА

1. Sawada, T. et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. Eur Heart J 2009 Oct;30(20):2461-9. Epub 2009 Aug 31. 2. Dusing R., et al. Effects of the Angiotensin II Antagonist Valsartan on Sexual Function in Hypertensive Men Blood Pressure 2003; 12 (Suppl. 2): 29-34. 3. Forgari, et al. Sexual Activity in Hypertensive Men Treated With Valsartan of Carvedilol A Crossover Study. Am J Hypertens 2001; 14:27-31.



ООО «Новartis Фарма»
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
Тел.: (495) 967 1270; Факс: (495) 967 1268
www.novartis.ru



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



ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АМЛОДИПИНА МАЛЕАТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Н.А. Кароли*, А.П. Ребров, А.А. Рощина, В.А. Сергеева, Е.Е. Архангельская

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

Эффективность и безопасность амлодипина малеата у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой с сопутствующей артериальной гипертонией

Н.А. Кароли*, А.П. Ребров, А.А. Рощина, В.А. Сергеева, Е.Е. Архангельская

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

Цель. Оценить эффективность и переносимость амлодипина малеата у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой с сопутствующей артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. Обследовано 20 пациентов с ХОБЛ и 20 пациентов с бронхиальной астмой в период ремиссии, страдающих АГ 1-2 степени. Для антигипертензивной терапии использовался препарат амлодипина малеат (Стамло М, Д-р Редди'с Лабораторис Лтд) в суточной дозе 5-10 мг. Исходно и через 6 мес лечения проводили оценку функции внешнего дыхания, суточное мониторирование артериального давления, исследование сосудодвигательной функции эндотелия и жесткости сосудистой стенки.

Результаты. Амлодипина малеат продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой с сопутствующей АГ вне зависимости от степени выраженности бронхообструктивного синдрома. Данные нашего исследования демонстрируют не только значимый гипотензивный эффект амлодипина малеата, но и его положительное влияние на показатели вазорегулирующей функции эндотелия и жесткости сосудистой стенки.

Заключение. Полученные данные подтверждают целесообразность применения амлодипина малеата у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой с сопутствующей АГ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, артериальная гипертония, амлодипин.

РФК 2010;6(2):173-178

Efficacy and safety of amlodipine maleate in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma with concomitant arterial hypertension

N.A. Karoli*, A.P. Rebrov, A.A. Roshchina, V.A. Sergeeva, E.E. Arkhangelskaya

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Chair of Hospital Therapy. Bolshaya Kazachya 112, Saratov, 410012 Russia

Aim. To evaluate efficacy and safety of amlodipine maleate in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchial asthma (BA) and concomitant arterial hypertension.

Methods. Patients (n=40) with COPD (n=20) or BA (n=20) and hypertension of 1-2 degree were examined. Amlodipine maleate was used as antihypertensive drug. The spirometry, ambulatory blood pressure monitoring, vascular oscillometry (evaluation of arterial stiffness), vascular Doppler imaging (evaluation of endothelial function) was performed initially and in 6 months of treatment.

Results. The high efficacy of amlodipine maleate as antihypertensive drug was found in patients with COPD or BA and hypertension without dependence on bronchial obstruction severity. The positive influence of amlodipine on endothelial function and vascular rigidity was also observed.

Conclusion: study results confirm the rationales of amlodipine use in patients with COPD or BA and hypertension.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, arterial hypertension, amlodipine.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(2):173-178

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

Полиморбидность является одной из особенностей современной клиники внутренних болезней, а артериальная гипертония (АГ) и хронические респираторные заболевания (хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма) остаются наиболее распространенными среди взрослого населения развитых стран. Ряд исследователей при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной

астме указывают на доминирующую тенденцию к развитию системной АГ. Частота ее возникновения у больных с хроническими бронхо-легочными заболеваниями варьирует от 0,4 до 76,3% [1-4].

До настоящего времени нет единой точки зрения на характер системной АГ, возникающей у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой. Есть точка зрения, согласно которой АГ у больных с заболеваниями легких является результатом гипоксии и гиперкапнии [2, 5]. Значительная роль в механизмах повышения АД принадлежит также нарушениям обмена адреналина, дофамина, серотонина, простагландинов, кинина и др., связанных с изменениями так называемой нереспираторной функции легких при хронических легочных заболеваниях [2, 5, 6].

Увеличение частоты возникновения системной АГ у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой коррелиру-

Сведения об авторах:

Кароли Нина Анатольевна, д. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Саратовского государственного медицинского университета

Ребров Андрей Петрович, д. м. н., профессор, заведующий той же кафедрой

Рощина Анна Алексеевна — ассистент той же кафедры

Сергеева Виктория Алексеевна — аспирант той же кафедры

Архангельская Елена Евгеньевна — к.м.н., ассистент той же кафедры

ет с нарастанием легочной гипертензии [1, 6, 7]. Это позволяет предположить, что развитие системной и легочной гипертензии при ХОБЛ и бронхиальной астме имеет общие патогенетические механизмы. Наличие АГ способствует более раннему развитию изменений правого и левого желудочков, утяжеляет течение и прогноз, приводит со временем к развитию сердечной недостаточности и ее более тяжелому течению.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что высокая частота сочетания ХОБЛ, бронхиальной астмы и АГ является не просто результатом все чаще диагностируемой поливалентной патологии, а отражением существования взаимосвязей между этими заболеваниями с общими звеньями патогенеза, требующими детального изучения и неоднозначного подхода к терапии. Проблема терапии АГ у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой актуальна, так как некоторые из препаратов, составляющих основу терапии АГ, ограничены к применению или противопоказаны при бронхообструктивных заболеваниях (например, бета-блокаторы). При лечении АГ у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой оправданно назначение препаратов, не только эффективно снижающих АД, но и совместимых с базисными средствами лечения этих респираторных заболеваний, с отсутствием негативного влияния на бронхиальную проходимость и бронхореактивность, оказывающих положительное действие на структурно-функциональное состояние миокарда и сосудистой стенки. Препаратами выбора в лечении АГ у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой считаются антагонисты кальция, поскольку наряду со способностью расширять артерии большого круга они оказывают дилатирующее действие на сосуды малого круга кровообращения, снижают легочную гипертензию, обладают свойствами бронходилататоров [8-11]. Сокращение гладкой мускулатуры бронхов, секреторная активность слизистых желез бронхиального дерева, хемотаксис эозинофилов — все это кальцийзависимые процессы. В настоящее время обсуждается способность антагонистов кальция воздействовать на такие патогенетические звенья бронхиальной обструкции, как бронхоспазм, гиперкриния, отек слизистой оболочки бронхов. Кроме того, препараты этой группы оказывают доказанное органопротективное действие: кардиопротективное (регресс гипертрофии левого желудочка), нефропротективное (регресс протеинурии, замедление прогрессирования хронической почечной недостаточности), антиатерогенное [8-11]. Среди антагонистов кальция амлодипин — один из наиболее популярных в мире и наиболее изученных препаратов с позиций доказательной медицины.

Цель исследования — оценка эффективности и переносимости амлодипина малеата у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой с сопутствующей АГ.

Материал и методы

Обследовано 20 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и 20 пациентов с бронхиальной астмой в период ремиссии, страдающих АГ 1-2 степени, определяемой в соответствии с общепринятой классификацией уровней АД [12]. Средний возраст пациентов составил $60,2 \pm 1,5$ лет. Все пациенты подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании. Проведение работы было одобрено Этическим Комитетом ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава». До включения в исследование пациенты регулярной антигипертензивной терапии не применяли.

Критериями исключения были наличие симптоматической АГ, тяжелые нарушения ритма, инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации ВНОК, непереносимость амлодипина в анамнезе.

Для антигипертензивной терапии использовался препарат амлодипина малеат (Стамло М, Д-р Редди'с Лаботорис Лтд) в суточной дозе 5-10 мг. Исходная доза составляла 5 мг. При неадекватном контроле АД ($АД > 140/90$ мм рт.ст.) через 4 недели проводилась коррекция дозы препарата (увеличение до 10 мг/сутки), при необходимости добавлялся гидрохлортиазид 12,5 мг/сутки. Продолжительность терапии составила 6 месяцев.

Суточное мониторирование артериального давления проводили с использованием аппарата АВРМ-02 (Meditech, Венгрия). Измерения АД начинали в 9.00-11.00 часов. Интервалы между измерениями АД составляли 20 минут в дневные часы и 30 минут в ночные часы, которые определялись индивидуально по дневнику самонаблюдения пациентов. Для количественной оценки использовались общепринятые величины: индекс времени артериального давления и индекс площади артериального давления отдельно для систолического и диастолического АД за сутки. Для оценки степени ночного снижения АД определялся суточный индекс АД. Для оценки вариабельности АД использовался упрощенный показатель — стандартное отклонение от среднего значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления за сутки.

Исследование сосудодвигательной функции эндотелия проводилось с использованием проб с реактивной гиперемией (РГ) и нитроглицерином (НТГ). Для получения изображения правой плечевой артерии (ПА), измерения ее диаметра и скорости кровотока использовали систему ACUSON 128 XP/10, оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. Использовалась модифицированная нами (рацпредложение № 2367 от 23.12.1999 г.) проба с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая дила-

тация) и пробы с нитроглицерином 0,05 мг (эндотелийнезависимая дилатация). Артерия лоцировалась в продольном сечении на 2-15 см выше локтевого сгиба. Исследование проводилось в триплексном режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот).

Исследование жесткости сосудистой стенки проводилось после 10-минутного отдыха в положении лежа в утренние часы осциллометрическим методом на плечевой артерии доминантной руки. Анализ пульсовой волны выполнялся с использованием оригинальной программы «Tensiomed». Определялись следующие характеристики артериального давления и пульсовой волны: систолическое и диастолическое АД, число сердечных сокращений (ЧСС), среднее АД, пульсовое АД, индекс аугментации (ИА) брахиальный и аортальный, скорость пульсовой волны в аорте (СПВА).

Функция внешнего дыхания оценивалась при помощи спирометрии с целью исключения отрицательного влияния проводимой антигипертензивной терапии. Определение скоростных объемов проводилось исходно и через 6 месяцев лечения.

Статистическая обработка производилась при помощи пакетов статистических программ «БИОСТАТИСТИКА», «Statistica 6.0» (Statsoft). Среди методов обработки использовались описательная статистика, t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, частотный критерий Пирсона (χ^2). Различия между изучаемыми параметрами признавались значимым при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

При изучении влияния терапии амлодипином на показатели функции внешнего дыхания (ФВД), по нашим данным (табл. 2), необходимо отметить отсутствие отрицательного влияния на оцениваемые показатели. Отмечено некоторое повышение ОФВ₁ (прежде всего, у больных астмой), а также уменьшение суточных разбросов ПСВ у больных астмой (снижение проявлений гиперреактивности дыхательных путей). Таким образом, амлодипин продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой с сопутствующей АГ вне зависимости от степени выраженности бронхообструктивного синдрома. Нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата, отмечено не было.

Эффективность антигипертензивной терапии контролировалась офисными измерениями АД в дневное время и СМАД (табл. 3). В результате титрации дозы препарата все больные достигли хорошей и удовлетворительной эффективности по данным СМАД и офисного измерения АД. Средняя суточная доза амлодипина составила $7,22 \pm 0,88$ мг. Дополнительное назначение гидрохлортиазида потребовалось у 2 пациентов.

Наше исследование подтвердило высокую антигипертензивную эффективность амлодипина малеата у больных ХОБЛ и астмой. У пациентов, принявших

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (М±m)

Показатель	ХОБЛ (n=20)	Бронхиальная астма (n=20)	Все пациенты (n=40)
Возраст, годы	61,0±2,1	59,1±2,3	60,3±1,6
Длительность АГ, годы	5,5±1,7	15,2±4,5	9,2±2,2
Длительность респираторного заболевания, годы	7,9±1,1	6,8±3,0	7,1±1,3
Индекс массы тела, кг/м ²	33,2±2,2	31,9±3,2	32,7±1,8
САД офисное, мм рт.ст.	146,1±4,4	141,3±5,0	144,3±2,3
ДАД офисное, мм рт.ст.	89,3±1,8	90,9±3,6	89,9±1,7
Тяжесть заболевания:			
Среднетяжелое, %	15	75	30
Тяжелое и крайне-тяжелое (для ХОБЛ), %	85	25	70

Таблица 2. Показатели ФВД у больных обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ и бронхиальная астма) и АГ и на фоне терапии амлодипина малеатом (М±m)

Показатель	ХОБЛ (n=20)		Бронхиальная астма (n=20)		Все пациенты (n=40)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
ОФВ ₁ (%)	34,07±2,95	34,27±2,58	65,67±4,77	76,78±5,74	42,0±4,18	49,6±5,11
ПСВ (%)	33,07±2,82	34,07±2,84	66,11±5,88	76,67±6,54	45,46±4,32	50,04±5,21
ФЖЕЛ (%)	40,40±2,28	41,07±2,25	66,56±5,14	79,22±4,67	50,21±3,52	55,38±4,43

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду, ПСВ – пиковая скорость выдоха, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

Таблица 3. Показатели СМАД у больных обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ и бронхиальная астма) и АГ на фоне терапии амлодипина малеатом (М±m)

Показатель	ХОБЛ (n=20)		Бронхиальная астма (n=20)		Все пациенты (n=40)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
САД, среднесут, мм рт.ст.	133,7±2,9	115,3±3,4***	131,9±6,4	122,7±3,2***	133,0±2,9	107,1±7,8***
САД дневное, мм рт.ст.	136,5±2,4	118,1±3,3***	134,9±5,8	125,8±3,5***	135,9±2,6	120,5±2,6***
САД ночное, мм рт.ст.	129,3±4,1	110,8±3,8***	121,4±5,4	116,0±2,9***	126,4±3,3	112,5±2,8***
ДАД среднесуточное, мм рт.ст.	81,8±2,4	70±1,7***	81,5±3,8	76,1±2,2**	81,7±2,0	71,9±1,5***
ДАД дневное, мм рт.ст.	84,6±2,1	72,5±1,9***	83,7±3,6	77,9±2,3*	84,3±1,8	74,2±7,4*
ДАД ночное, мм рт.ст.	77±3,0	66,4±1,8*	75,0±4,3	72,2±2,8	76,2±2,4	68,2±1,6**
СИ САД,	5,37±2,01	8,08±1,36*	9,17±1,84	10,9±1,4	6,20±1,51	8,34±1,01*
Вар САД, сутки	14,89±0,64	12,75±0,60*	14,55±1,18	12,62±0,79*	14,76±0,58	11,42±0,91*
Вар ДАД, сутки	12,31±0,64	10,72±0,70*	11,87±1,08	9,84±0,44*	12,17±0,54	10,44±0,50*
Пульсовое АД, мм рт.ст.	51,9±1,9	45,1±2,2*	48,9±4,1	46,8±4,2	50,9±1,8	45,6±1,9*
Вариабельность ПАД	11,6±1,9	8,95±0,59*	9,69±1,05	8,17±2,5	10,99±0,57	8,7±0,49*
ЧСС, уд/мин	72,7±2,6	74,2±3,3	69,2±4,1	74,9±1,6	71,6±2,2	74,4±2,3

САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ПАД – пульсовое АД. Статистическая значимость различий между исходными и повторными показателями:
* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001

Таблица 4. Показатели «нагрузки давлением» у больных обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ и бронхиальная астма) и АГ на фоне терапии амлодипина малеатом (М±m)

Показатель	ХОБЛ (n=20)		Бронхиальная астма (n=20)		Все пациенты (n=40)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Индекс времени САД, сутки	39,44±7,21	9,46±5,79***	31,28±8,06	17,34±7,00***	36,84±5,50	11,97±4,51***
Индекс времени ДАД, сутки	34,44±7,39	7,22±3,84***	34,91±9,18	4,83±4,61***	34,59±5,70	6,46±2,95***
Индекс площади САД, сутки	4,43±1,01	1,29±1,09***	29,63±14,08	11,24±6,35**	11,6±4,6	4,13±2,12***
Индекс площади ДАД, сутки	2,93±0,72	0,43±0,28***	34,81±20,22	4,65±4,32***	12,04±6,31	1,63±1,25***

САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД. Статистическая значимость различий между исходными и повторными показателями: ** – p<0,01; *** – p<0,001

Таблица 5. Показатели ЭХО-КГ у больных обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ и бронхиальная астма) и АГ на фоне терапии амлодипина малеатом (М±m)

Показатель	ХОБЛ (n=20)		Бронхиальная астма (n=20)		Все пациенты (n=40)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
СДЛА, мм рт.ст.	45,8±3,47	42,1±4,00	38,49±1,89	36,71±1,89	42,34±2,16	40,18±2,66
Передняя стенка ПЖ, мм	0,65±0,03	0,62±0,05	0,57±0,02	0,54±0,01	0,59±0,02	0,58±0,02
КДР ПЖ, см	2,75±0,24	2,71±0,26	2,94±0,12	2,83±0,13	2,87±0,11	2,80±0,11
КДР ПП, см	3,97±0,09	4,11±0,13	3,90±0,12	3,91±0,07	3,95±0,08	4,04±0,10
КДР ЛП, см	3,95±0,13	4,01±0,13	3,83±0,13	3,84±0,11	3,90±0,11	3,94±0,10
ФВ ЛЖ, %	62,86±1,29	60,40±1,43	63,96±0,90	62,64±1,18	63,01±0,92	60,97±1,11

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ПЖ – правый желудочек, КДР – конечный диастолический размер, ПП – правое предсердие, ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, ФВ – фракция выброса

участие в исследовании, отмечалось статистически значимое снижение показателей среднесуточного, среднедневного и средненочного систолического и диастолического АД, показателей вариабельности (табл. 4). Снижение среднесуточного систолического АД составило 14,4 мм рт.ст., среднесуточного диастолического АД – 9,16 мм рт.ст. При анализе суточного профиля АД до терапии обращало на себя вни-

мание преобладание пациентов с повышением АД в ночные часы или отсутствием ночного снижения АД (night-peakers – 13.6%, non-dippers -59.1%), что, вероятно, связано с усугублением бронхиальной обструкции в ночные часы, с активацией нейрогуморальных систем (САС, РААС) и повышением АД. В процессе терапии произошла полная коррекция типа night-peakers с увеличением количества пациентов с фи-

Таблица 6. Показатели вазорегулирующей функции эндотелия у больных обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ и бронхиальная астма) и АГ на фоне терапии амлодипина малеатом (М±m)

Показатель	ХОБЛ (n=20)		Бронхиальная астма (n=20)		Все пациенты (n=40)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Потокзависимая дилатация, %	10,29±4,26	15,19±2,76*	10,72±1,69	14,92±2,13*	11,40±2,81	14,40±1,93
Индекс ЭНВД/ЭЗВД, %	2,93±0,74	1,53±0,18*	1,93±0,64	1,03±0,17	2,42±0,41	1,22±0,88

ЭНВД – эндотелийнезависимая вазодилатация, ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация. Статистическая значимость различий между исходными и повторными показателями: * – p<0,05

Таблица 7. Показатели жесткости сосудистой стенки у больных обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ и бронхиальная астма) и АГ на фоне терапии амлодипина малеатом (М±m)

Показатель	ХОБЛ (n=20)		Бронхиальная астма (n=20)		Все пациенты (n=40)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
ИА брахиальный, %	-8,69±5,33	-10,96±6,76	-0,60±6,12	-6,54±6,91	-5,83±4,07	-10,4±4,9
ИА аортальный, %	29,01±2,3	25,97±2,86	32,31±2,59	27,79±2,93	30,69±2,13	28,51±1,7
СРПВ, м/с	10,71±0,58	8,56±0,6*	13,85±0,69	11,25±1,31	12,21±0,48	9,32±0,6*

ИА – индекс аугментации, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны. Статистическая значимость различий между исходными и повторными показателями: * – p<0,05

зиологическим ночным снижением АД с 27,3% до 50%. При этом отсутствовала значимая динамика ЧСС у больных обеих групп на фоне проводимой терапии амлодипином. Также отмечалось статистически значимое снижение показателей нагрузки САД и ДАД (индекс площади, индекс времени). Нагрузочное время (временной индекс) уменьшилось с 36,84±5,50 до 11,97±4,51% для САД (p<0,001) и с 34,59±5,70 до 6,46±2,95 для ДАД (p<0,001). Необходимо отметить более выраженное снижение показателей нагрузки у больных ХОБЛ по сравнению с бронхиальной астмой. Нагрузочная площадь (индекс площади) уменьшилась с 11,6±4,6 до 4,13±2,12 (p<0,001) для САД и с 12,04±6,31 до 1,63±1,25 (p<0,001) для ДАД. Обращает на себя внимание, что у больных ХОБЛ большую динамику претерпели показатели САД, в то время как у больных бронхиальной астмой более выраженные изменения коснулись ДАД.

Таким образом, амлодипина малеат улучшил характеристики исходно измененного суточного профиля АД, не нарушая нормального двухфазного ритма, не оказывает воздействия на нормальную вариабельность АД и снижает повышенную вариабельность, обеспечивает адекватный контроль АД в течение суток. То есть исследуемый препарат отвечает всем основным требованиям, предъявляемым к антигипертензивному препарату пролонгированного действия.

На фоне терапии амлодипином у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой отмечена тенденция к снижению систолического давления в легочной артерии (СДЛА), толщины передней стенки правого желудочка и конечного диастолического размера (КДР) правого желудочка (табл. 5). Отсутствие значимых изменений свя-

зано, по всей видимости, с длительностью проводимой терапии. Как известно, на прогноз больных с АГ существенное влияние оказывает тяжесть поражения органов-мишеней [12]. Основным проявлением поражения сердца при АГ является гипертрофия левого желудочка. В многочисленных исследованиях показано, что гипертрофия левого желудочка является независимым фактором риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности. По данным Фремингемского исследования, у больных с гипертрофией левого желудочка в 6-8 раз возрастает риск развития острого инфаркта миокарда, внезапной смерти и других кардиоваскулярных осложнений [13]. На фоне проводимой терапии амлодипином наметилась статистически незначимая тенденция к снижению индекса массы миокарда левого желудочка на 6,14±2,06 г/м² (p>0,05).

Также у больных основной группы на фоне применения амлодипина отмечена тенденция к улучшению диастолической функции левого и правого желудочка в виде увеличения соотношения Е/А левого желудочка на 2,24% и Е/А правого желудочка на 27,6%. Статистически значимой динамики объемов и размеров полостей сердца в фазы систолы и диастолы не наблюдалось, что, вероятнее всего, также связано с недостаточным для реализации органопро- тективных эффектов сроком наблюдения. В последние годы к факторам риска развития кардиоваскулярной патологии относят нарушения сосудодвигательной функции эндотелия и повышение жесткости сосудистой стенки. [12, 14-18]. В настоящее время доказано, что жесткость артерий является одним из на-

дежных критериев стратификации риска кардиоваскулярных осложнений [12, 14-18]. Однако влияние длительного приема амлодипина малеата на жесткость артерий у больных обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ и бронхиальная астма) в сочетании с АГ до настоящего времени не нашло должного отражения в научной литературе. Мы изучили изменения эндотелийзависимой вазодилатации и жесткости сосудистой стенки (индекс аугментации, скорость распространения пульсовой волны) на фоне терапии амлодипином малеатом. У пациентов с обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ и бронхиальная астма) установлено улучшение эндотелийзависимой функции сосудистой стенки (увеличение показателя на $28,4 \pm 19,4\%$), снижение показателей жесткости артерий (снижение ИА и скорости распространения пульсовой волны) (табл. 6 и 7).

Ограничением данного исследования является небольшое количество больных, отсутствие групп плацебо-контроля, сравнительно небольшой срок наблюдения.

Заключение

Актуальной задачей для кардиологов и терапевтов являются как профилактика и раннее выявление сердечно-сосудистой патологии пациентов с ХОБЛ и

бронхиальной астмой, так и подбор адекватной терапии на этапе сформировавшихся заболеваний. В связи с этим не вызывает сомнения, что в лечении АГ при обструктивных заболеваниях легких оправдано назначение препаратов, не только эффективно снижающих АД, но и обладающих эндотелий-протективными свойствами. Идеальный антигипертензивный препарат для лечения пациентов с респираторными заболеваниями должен обладать доказанным влиянием на конечные сердечно-сосудистые точки. Кроме того, он не должен иметь отрицательных вентиляционно-перфузионных эффектов, должен воздействовать на патогенетические звенья АГ и обладать целым рядом протективных свойств (кардио-, вазопротекция) с благоприятным воздействием на функцию сосудистой стенки. Данные нашего исследования демонстрируют не только значимый антигипертензивный эффект амлодипина малеата, но и его положительное влияние на выраженность эндотелиальной дисфункции и жесткость артерий, которые являются прогностически неблагоприятными факторами риска различных сердечно-сосудистых осложнений. Полученные данные определяют целесообразность применения амлодипина малеата - Стамло М (Д-р Реддис) – больными обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ и бронхиальная астма) и артериальной гипертензией.

Литература

1. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Погонченкова И.В. и др. Артериальная гипертензия у больных хроническими обструктивными болезнями легких: клинико-функциональные особенности, выбор терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004;5(3):33-42.
2. Кубышкин В.Ф., Солдатченко С.С., Коновалов В.И. Особенности течения хронических обструктивных заболеваний легких в сочетании с системной артериальной гипертензией. Тер арх 1985;57(2):114-6.
3. Dart R.A., Gollub S., Lazar J. et al. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease. Chest 2003;123(1):222-43.
4. Antonelli Incalzi R., Fusco L., De Rosa M. et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1997;10(12):2794-800.
5. Мухарьямов Н.М. Системная артериальная гипертензия и заболевания легких. Тер архив 1983;55(1):54-7.
6. Бобров В.А., Фуштей И.М., Поливода С.Н. Состояние регинарной гемодинамики при хроническом обструктивном бронхите с артериальной гипертензией. Тер арх 1986;58(12):20-4.
7. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. РМЖ 2003;11(9):535-538.
8. Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия у больных с сопутствующими состояниями и заболеваниями: как выбрать оптимальное лечение. РМЖ 2008;16(21):1445-57.
9. Латышева Е.А., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. и др. Гипотензивная терапия у больных с сочетанием гипертонической болезни и бронхиальной астмы. Артериальная гипертензия 2009;15(1):71-7.
10. Шилова Е.В., Марцевич С.Ю. Дигидропиридиновые антагонисты кальция: роль в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2008;4(2):53-7.
11. Cazzola M., Noschese P., D'Amato G., Matera M.G. The pharmacologic treatment of uncomplicated hypertension in patients with airway dysfunction. Chest 2002;121(1):230-41.
12. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6 приложение 2):3-32.
13. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М., 1999.
14. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor? Am J Epidemiol 1994;140:669-82.
15. Meaume S, Rudnichi A, Lynch A, et al. Aortic pulse wave velocity: an independent marker of cardiovascular risk. J Hypertens 2001;19:871-7.
16. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness as an independent predictor of all-cause mortality in hypertensive patients. Hypertension 2001;37:1236-41.
17. Nürnberg J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, et al. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. J Hypertens 2002;20:2407-14.
18. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. Eur Heart J. 1997;18 Suppl E:E19-29.

Поступила 23.03.2010

Принята в печать 05.04.2010

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНАЛАПРИЛА И ПЕРИНДОПРИЛА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Ю.И. Гринштейн¹, О.Л. Барбараш², Д.А.Яхонтов³, А.Э. Попельшева¹, В.В. Шабалин¹, Н.Б. Осетрова¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

² Кемеровская государственная медицинская академия

³ Новосибирский государственный медицинский университет

Сравнение эффективности эналаприла и периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией и систолической дисфункцией левого желудочка

Ю.И. Гринштейн¹*, О.Л. Барбараш², Д.А.Яхонтов³, А.Э. Попельшева¹, В.В. Шабалин¹, Н.Б. Осетрова¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660093, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Кемеровская государственная медицинская академия. 650023 Кемерово, ул. Ворошилова 22А

³ Новосибирский государственный медицинский университет. 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

Цель. Сравнить эффективность эналаприла и периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и систолической дисфункцией миокарда левого желудочка.

Материалы и методы. В проспективное открытое рандомизированное сравнительное исследование включен 51 пациент с АГ и систолической дисфункцией миокарда левого желудочка (фракция выброса <45%). После рандомизации на 2 группы в течение 24 нед проводили терапию эналаприлом 10-20 мг/сут (n=25) или периндоприлом 4-8 мг/сут (n=26). При неэффективности терапии добавляли гидрохлортиазид (12,5-25 мг/сут). До и после 24 нед лечения измеряли офисное артериальное давление (АД), выполняли суточное мониторирование АД (СМАД) и ЭХО-кардиографию.

Результаты. По данным СМАД выявлен более выраженный антигипертензивный эффект эналаприла как за сутки, так и в ночное время. Целевой уровень АД достигнут у 21 пациента (84%) в группе приема эналаприла и 20 пациентов (76,9%) в группе приема периндоприла. По данным СМАД, у 8 больных (30,8%) в группе периндоприла не удалось достичь целевого уровня ночного АД, по сравнению с 3 больными в группе эналаприла (12%). В обеих группах отмечено статистически значимое улучшение систолической функции левого желудочка.

Заключение. Эналаприл и периндоприл показали сравнимый достоверный антигипертензивный и кардиопротективный эффект.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, систолическая дисфункция левого желудочка, эналаприл, периндоприл, суточное мониторирование артериального давления.

РФК 2010;6(2):179-184

Comparison of enalapril and perindopril in patients with arterial hypertension and left ventricle systolic dysfunction

Yu.I. Grinshtein¹*, O.L. Barbarash², D.A. Yakhontov³, A.E. Popelysheva¹, V.V. Shabalin¹, N.B. Osetrova¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasensky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

² Kemerovo State Medical Academy. Voroshilova ul. 22A, Kemerovo, 650023 Russia

³ Novosibirsk State Medical University. Krasny Prospect 52, Novosibirsk, 630091 Russia

Aim. To compare efficacy of enalapril and perindopril in patients with arterial hypertension (HT) and left ventricle systolic dysfunction.

Material and methods. Patients (n=51) with HT and left ventricle systolic dysfunction (ejection fraction <45%) were included in the prospective open randomized comparative study. Patients were randomized into 2 groups of therapy with enalapril 10-20 mg BID (n=25) or with perindopril 4-8 mg OD (n=26). Hydrochlorothiazide (12,5-25 mg OD) was added in case of ineffective therapy. Routine clinical examination, ambulatory blood pressure (BP) monitoring, an electrocardiogram, an echocardiography were performed in all patients.

Results. The 24-hour and night antihypertensive effect of enalapril was more prominent than this of perindopril. Target BP level was reached in 21 patients (84%) of enalapril group and in 20 patients (76,9%) of perindopril group. 8 (30,8%) patients of perindopril group did not reach night target BP level vs 3 (12%) patients of enalapril group. Similar improvement of the left ventricle systolic function was observed in both groups.

Conclusion. Enalapril and perindopril demonstrated comparable antihypertensive and cardioprotective effect.

Key words: arterial hypertension, left ventricle systolic dysfunction, enalapril, perindopril, ambulatory blood pressure monitoring.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(2):179-184

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): grinst@online.ru

Сведения об авторах:

Гринштейн Юрий Исаевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии института последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф.

В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Барбараш Ольга Леонидовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Кемеровской государственной медицинской академии.

Яхонтов Давид Александрович – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета.

Попельшева Анна Эдуардовна – аспирант кафедры терапии института последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Шабалин Владимир Викторович – доцент той же кафедры **Осетрова Наталья Борисовна** – доцент кафедры внутренних болезней №2 Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из актуальных медико-социальных проблем в экономически развитых странах. В Российской Федерации около 40% взрослого населения имеет повышенный уровень артериального давления (АД) [1]. Несмотря на выросшую за последние годы до 77,9% осведомленность о наличии АГ, лечение осуществляется только у 59,4%, а целевой уровень АД достигается лишь у 21,5% больных [1]. Особую сложность для клинициста представляет ведение больных с артериальной гипертензией и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Известно, что применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) при лечении АГ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), особенно при исходно сниженных по-

казателях инотропной функции сердца, является базисной терапией. Это связано с благоприятным влиянием на ремоделирование миокарда ЛЖ и ангиопротективным эффектом [2,3]. Гемодинамические механизмы антигипертензивного действия ИАПФ состоят, прежде всего, в выраженном снижении общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) при незначительном повышении ударного и минутного объемов сердца без существенных изменений частоты сердечных сокращений (ЧСС). ИАПФ способны устранять 2 пусковых стимула гипертрофии миокарда: механический стресс — высокое АД (преимущественно циркулирующая ренин-ангиотензин-альдостероновая система — РААС) и воздействие на миокард ангиотензина II (тканевая РААС) [2]. Учитывая, что большинство ИАПФ примерно одинаково эффективны в снижении АД, то в плане уменьшения гипертрофии теоретическими преимуществами обладают те из них, которые подавляют активность миокардиальной (тканевой) РААС. Вместе с тем, установленная в многочисленных исследованиях клиническая эффективность ИАПФ рассматривается с позиции класс-эффекта, несмотря на разную молекулярную составляющую действующей субстанции препарата [4,5]. Поэтому представляет научный и практический интерес сравнение клинической эффективности разных ИАПФ, в том числе препаратов-дженериков, у больных с АГ и ХСН.

Цель нашего исследования — сравнение эффективности эналаприла и периндоприла у пациентов с АГ и систолической дисфункцией ЛЖ.

Материал и методы

В проспективное открытое рандомизированное сравнительное исследование включен 51 пациент с АГ

и систолической дисфункцией миокарда левого желудочка (ФВ < 45%) из трех клинических центров.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Критерии включения:

- эссенциальная артериальная гипертония 1-2 степени (АД 140-179/90-109 мм. рт.ст.);
- систолическая дисфункция миокарда ЛЖ (фракция выброса < 45%);
- возраст ≥ 40 лет;
- подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- эссенциальная гипертония 3 степени, вторичная АГ;
- острый коронарный синдром или острое нарушение мозгового кровообращения менее 6 месяцев до рандомизации;
- креатинин сыворотки крови ≥ 160 мкмоль/л, печеночная недостаточность;
- непереносимость ИАПФ.

Все пациенты, включенные в исследование, исходно получали антигипертензивную терапию ИАПФ (эналаприл, квинаприл), бета-блокатором (бисопролол) и диуретиком (индапамид), однако адекватного контроля АД не отмечалось.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Исходно всем пациентам проведено общеклиническое обследование. Оценивались степень и длительность АГ, наличие поражения органов мишеней, ассоциированных состояний (ОНМК, ИМ в анамнезе и т.д.), факторов риска, отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ). Проводили тест 6-минутной ходьбы. Определялись биохимические показатели плазмы крови (общий холестерин, липопротеиды высокой плотности, триглице-

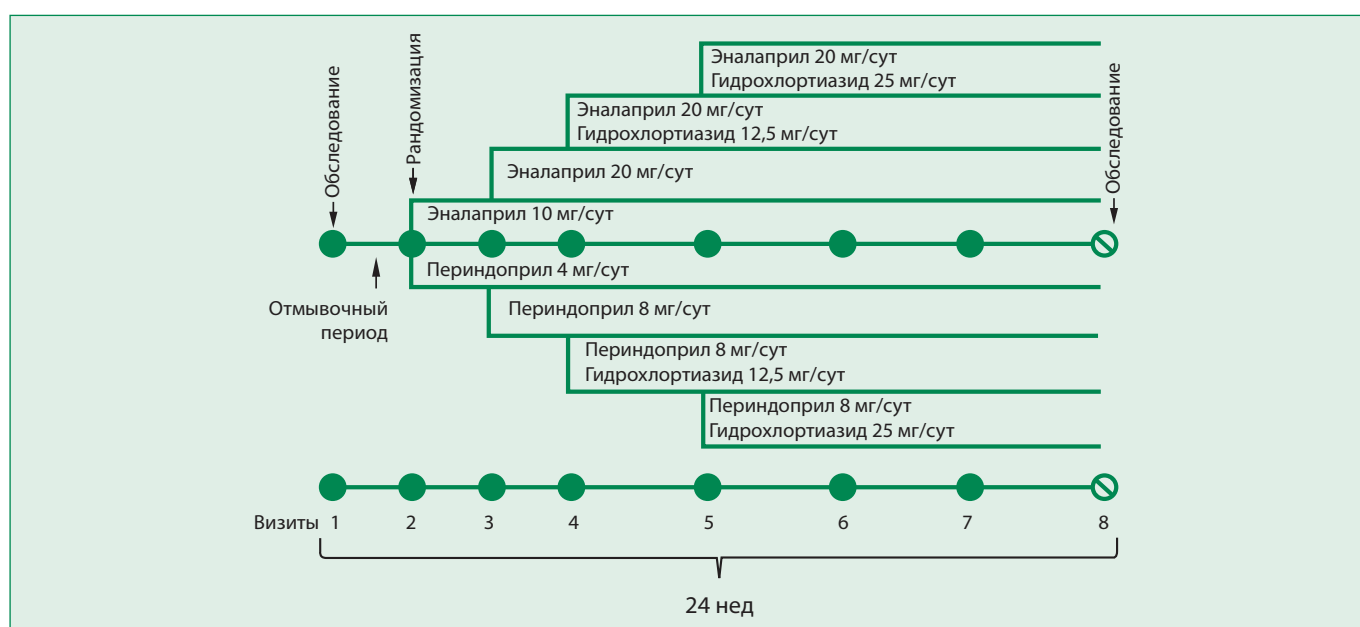


Рисунок 1. Дизайн исследования

риды, креатинин, мочевины). Кроме того, всем пациентам исходно и через 24 нед исследования выполнена эхокардиография (ЭХОКГ). Электрокардиография (ЭКГ) выполнялась исходно и в динамике для выявления признаков коронарной недостаточности, нарушений ритма и проводимости.

Исходно и после лечения проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием аппарата Мн-СДП-2 (BPLab) фирмы ООО «Петр Телегин» (Россия) в течение 24 ч с интервалами в дневное время — 15 мин, а в ночное время — 30 мин. В суточном профиле АД определяли средние значения систолического и диастолического АД (САД, ДАД) за 24 ч (день, ночь, сутки). Оценивались показатели: индекс времени (ИВ) гипертензии, то есть показателя воздействия повышенного АД в течение суток, вариабельность АД, величины и скорость утреннего подъема АД. Нарушения циркадного ритма АД оценивали по суточному индексу (СИ).

После отмывочного периода длительностью 7 дней и рандомизации методом случайных чисел на 2 группы на втором визите пациентам первой группы (n=25) начата терапия эналаприлом (Энам, Dr. Reddy's, Индия), второй группы (n=26) — периндоприлом (Servier, Франция). Эналаприл назначался в дозе 10 мг/сут, периндоприл — 4 мг/сут. Титрование дозы препаратов осуществлялось через 2 нед терапии, начиная с 3 визита, при этом доза эналаприла могла быть увеличена до 20 мг/сут, а периндоприла до 8 мг/сут. При недостижении целевого уровня АД (<140/90 мм. рт.ст.) или наличии отеков исследователи имели право добавлять к терапии гидрохлортиазид в дозе 12,5-25мг/сут начиная с пятого визита.

Визиты осуществлялись через каждые 2 нед наблюдения первые 2 мес, а затем 1 раз в мес в течение последующих 4 мес. Общая длительность наблюдения составила 6 мес (всего восемь визитов).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft). Для оценки значимости различий использовался t-критерий Стьюдента для рядов с нормальным распределением переменных. Проверка гипотезы о различии в независимых выборках проводилась по критериям Манна-Уитни, в связанных выборках — по критерию Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов с ХСН имело место стабильное течение АГ и ХСН, 1 и 2 функциональные классы стабильной стенокардии напряжения. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу и ряду других показателей (табл. 1).

Следует отметить, что в 1 группе больных было чет-

веро пациентов с СД 2 типа с проявлениями диабетической нефропатии без нарушения азотвыделительной функции почек (уровень креатинина <133 мкмоль/л). Отмечались также некоторые различия в группах по индексу массы тела: в первой группе ИМТ ≥ 30 кг/м² наблюдался у 57% пациентов, во второй — у 32% пациентов.

В результате проведенного лечения эналаприлом и периндоприлом в течение 24 нед получены сле-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 (эналаприл; n=25)	Группа 2 (периндоприл; n=26)
Мужчины/ женщины, n (%)	11 (44) / 14 (56)	12 (46,2) / 14 (53,8)
Средний возраст, лет (M±m)	56,2±2,1	61,0±2,1
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	13 (52)	10 (38,5)
Наличие СД или НТГ, n (%)	4 (16)	0 (0)
ИМ в анамнезе, n (%)	15 (60)	13 (50)
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (8)	2 (7,7)
Курение, n (%)	6 (24)	6 (23)
Прием алкоголя, n (%)	19 (76)	16 (61,5)
Длительность АГ, лет (M±m)	8,7±1,3	11,1±2,0
2 стадия АГ, n (%)	3 (12)	5 (19,2)
3 стадия АГ, n (%)	22 (88)	21 (80,8)
Высокий дополнительный риск по АГ, n (%)	3 (12)	5 (19,2)
Очень высокий дополнительный риск по АГ, n (%)	22 (88)	21 (80,8)
ГЛЖ (ЭХОКГ), n (%)	17(68)	18(69,2)
I ФК ХСН по NYHA, n (%)	5 (20)	5 (34,7)
II ФК ХСН по NYHA, n (%)	16 (64)	18 (53,8)
III ФК ХСН по NYHA, n (%)	4 (16)	3 (11,5)
ФВ, % (M±m)	41,4±3,0	42,6±2,6
ИМТ, кг/м ² (M±m)	30,8±1,1	29,1±1,4
ОТ, см (M±m)	98,1±3,0	95,1±2,7
Среднее пульсовое АД, мм рт.ст. (M±m)	58,4±12,1	58,5±11,1
Холестерин, ммоль/л (M±m)	4,82±0,18	4,62±0,16
ЛПВП, ммоль/л (M±m)	1,07±0,07	1,05±0,05
ЛПНП, ммоль/л (M±m)	4,86±1,26	4,66±1,14
ТГ, ммоль/л (M±m)	2,46±0,56	2,44±0,65
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л (M±m)	106±0,004	76±0,002

СД — сахарный диабет; НТГ — нарушение толерантности к углеводам;
ИМ — инфаркт миокарда более 6 месяцев до начала периода наблюдения;
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения более 6 месяцев до начала периода наблюдения; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка;
ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ФВ — фракция выброса по Тейхольцу; АГ — артериальная гипертензия; ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Таблица 2. Средние показатели АД на терапии эналаприлом и периндоприлом по данным СМАД ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 (n=25)		Группа 2 (n=26)	
	Исходно	Через 24 нед	Исходно	Через 24 нед
САД _{день}	154,2 ± 13,5	129,3 ± 13,9***	146,1 ± 14,0	125,5 ± 10,7***
ДАД _{день}	94,6 ± 11,0	82,1 ± 9,2***	87,8 ± 10,9	75,9 ± 12,0***
САД _{ночь}	140,0 ± 18,9	117,6 ± 14,6***	131,9 ± 14,2	119,8 ± 13,0***
ДАД _{ночь}	82,2 ± 12,0	73,2 ± 9,1**	76,3 ± 11,9	69,2 ± 8,6**
САД _{сутки}	150,6 ± 14,4	125,9 ± 13,9***	142,4 ± 12,4	125,5 ± 10,7***
ДАД _{сутки}	90,9 ± 10,5	79,7 ± 9,7***	83,8 ± 11,0	75,8 ± 8,9**

** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$

Таблица 3. Средние показатели индекса времени (ИВ) гипертензии на фоне 24-недельной терапии эналаприлом и периндоприлом ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 (n=25)		Группа 2 (n=26)	
	Исходно	Через 24 нед	Исходно	Через 24 нед
ИВ САД _{день}	80,0 ± 4,4	27,8 ± 6,9***	68,6 ± 5,4	22,9 ± 6,9***
ИВ ДАД _{день}	69,0 ± 6,6	30,4 ± 6,8***	59,7 ± 7,2	20,6 ± 6,2***
ИВ САД _{ночь}	76,9 ± 7,2	29,3 ± 7,3***	69,7 ± 6,7	35,5 ± 8,1**
ИВ ДАД _{ночь}	73,2 ± 7,3	30,4 ± 6,1***	62,3 ± 7,6	38,8 ± 8,0***

*** – $p \leq 0,0004$, ** – $p \leq 0,002$

дующие результаты (табл. 2). Достижение целевых уровней АД было получено у всех больных, причем снижение САД и ДАД в ночное время, а также в течение суток в группе эналаприла оказалось более выраженным (рис. 2).

Исходно суточный индекс (СИ) АД, характеризующий снижение ночных показателей САД и ДАД по отношению к дневным (в %), в обеих группах составил менее 10% (non-dippers), что свидетельствует в поль-

зу недостаточной степени снижения ночного АД и повышенного риска развития сердечно-сосудистых событий. Через 24 нед терапии средние значения СИ АД имели статистически незначимую тенденцию к улучшению. По данным С.Н. Терещенко и соавт. [6], изучавших клиническую эффективность эналаприла и периндоприла у 28 больных с АГ и ХСН, было выявлено равное уменьшение скорости утреннего подъема САД (15% и 15,2%, соответственно) и несколько более выраженное уменьшение скорости утреннего подъема ДАД для периндоприла (14,8% против 17,3%). В нашем исследовании на фоне терапии не было получено значимых улучшений показателей величины и скорости утреннего подъема АД ни в одной из групп. «Нагрузка давлением» в течение суток по индексу времени гипертензии (ИВ) до начала лечения превышала на 50% показатели по САД и ДАД в обеих группах. На фоне терапии цифры ИВ снизились до нормальных значений в обеих группах, причем более значимо в ночное время в группе эналаприла ($p < 0,04$) (табл. 3).

Достижение целевых уровней АД можно было наблюдать на дозе эналаприла 20 мг/сут (4 пациента) через 1 мес, а у 3 пациентов через 6 нед от начала наблюдения на фоне добавления гидрохлортиазида в дозе 12,5 мг/сут. У 18 больных тиазидный диуретик в дозе 25 мг/сут был добавлен через 8 нед терапии. Не достигли эффекта на комбинированной терапии эналаприлом (20 мг/сут) и гидрохлортиазидом (25 мг/сут) через 12 нед наблюдения 7 пациентов (2 из них имели сахарный диабет 2 типа). Несмотря на то, что в первой группе находились пациенты с исходно несколь-

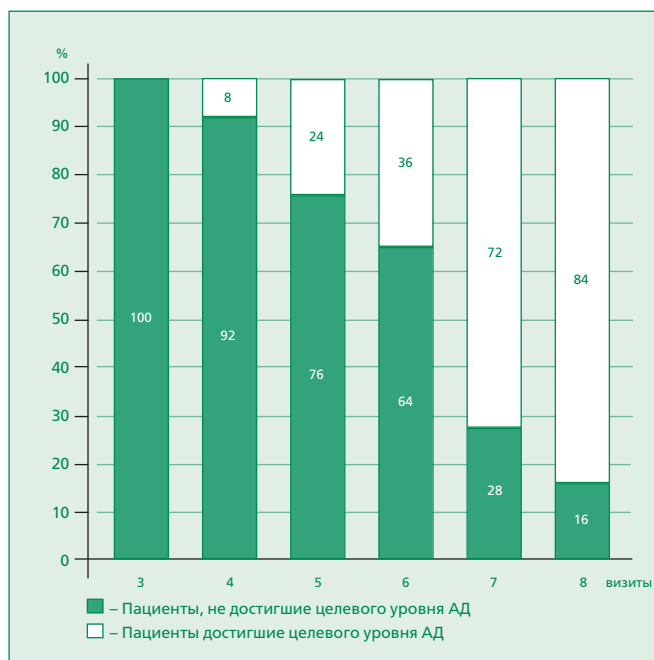


Рисунок 2. Достижение целевого АД на терапии эналаприлом за 24 нед наблюдения (%)

Таблица 4. Глобальная сократимость и толерантность к физической нагрузке в исследуемых группах на фоне терапии эналаприлом и периндоприлом ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 (n=25)		Группа 2 (n=26)	
	Исходно	Через 24 нед	Исходно	Через 24 нед
ФВ, %	41,4 $\pm$ 3,0	42,1 $\pm$ 3**	42,6 $\pm$ 2,6	43,1 $\pm$ 2,6*
Проходимая дистанция (тест 6-минутной ходьбы), м	335,5 $\pm$ 18	366,7 $\pm$ 15,1***	357,5 $\pm$ 13,1	366,2 $\pm$ 12,9**
I ФК ХСН по NYHA, n (%)	5 (20%)	5 (20%)	5 (34,7)	5 (34,7)
II ФК ХСН по NYHA, n (%)	16 (64%)	17 (68%)	18 (53,8)	18 (53,8)
III ФК ХСН по NYHA, n (%)	4 (16%)	3 (12%)	3 (11,5%)	3 (11,5%)

*— $p \leq 0,05$; **— $p \leq 0,05$; ***— $p \leq 0,001$

ко более высоким уровнем АД, к 8 визиту на комбинированной терапии эналаприлом 20 мг/сут и гидрохлортиазидом 12,5-25 мг/сут у подавляющего большинства пациентов ($n=21$) удалось снизить АД $<140/90$ мм рт.ст. Не достигли целевого уровня АД 4 (16%) пациента, один из которых был с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. Результат 12-недельной комбинированной терапии эналаприлом и гидрохлортиазидом у пациентов с АГ и систолической дисфункцией может быть признан успешным ввиду большой доли достижения целевого АД, равного 84%. У всех больных, достигших целевого уровня АД, отсутствовали клинические проявления декомпенсации сердечной недостаточности.

Результаты лечения периндоприлом выглядели следующим образом (рис. 3). Монотерапия периндоприлом в дозе 4 мг/сут позволила достичь целевых уровней АД у 4-х больных через 2 нед терапии, а на монотерапии в суточной дозе 8 мг еще четверым паци-

ентам удалось снизить АД $<140/90$ мм рт.ст. У оставшихся потребовалось добавление гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг/сут (3 пациента) и 25 мг/сут (15 пациентов). Не достигли эффекта от комбинированной терапии периндоприлом (8 мг/сут) и гидрохлортиазидом (25 мг/сут) через 12 нед наблюдения 8 пациентов.

В группе приема периндоприла, по данным СМАД, нами был отмечен недостаточный эффект ночного снижения АД при достижении целевых показателей дневного АД (8 пациентов). При этом у двух из них АД в ночное время оказалось даже выше, чем в дневное время (night peakers).

В группе эналаприла таких пациентов было значительно меньше (3 человека, $p < 0,05$). Возможно, это обстоятельство указывает на необходимость 2-кратного приема периндоприла.

В обеих группах отмечена положительная динамика как со стороны систолической функции левого желудочка, так и функционального резерва (переносимости физических нагрузок), что может быть связано как с антигипертензивным, так и кардиопротективным действием эналаприла и периндоприла (табл. 4). Проследить дозозависимый кардиопротективный эффект нам не удалось.

Таким образом, в результате 24-недельного лечения ИАПФ (эналаприлом или периндоприлом), в том числе в комбинации с гидрохлортиазидом, у пациентов с АГ и систолической дисфункцией миокарда левого желудочка, целевые значения АД были достигнуты у 21 пациента (84%) первой группы и у 20 пациентов (76,9%) второй группы.

В крупнейшем на сегодняшний день мета-анализе рандомизированных клинических исследований по лечению пациентов с АГ убедительно показано, что снижение систолического АД на 10 мм рт.ст. и диастолического АД на 5 мм рт.ст. с помощью любого класса антигипертензивных снижает риск фатальных и нефатальных коронарных событий примерно на четверть и инсульта — примерно на треть, независимо от наличия или отсутствия сердечно-сосудистого заболевания и ис-

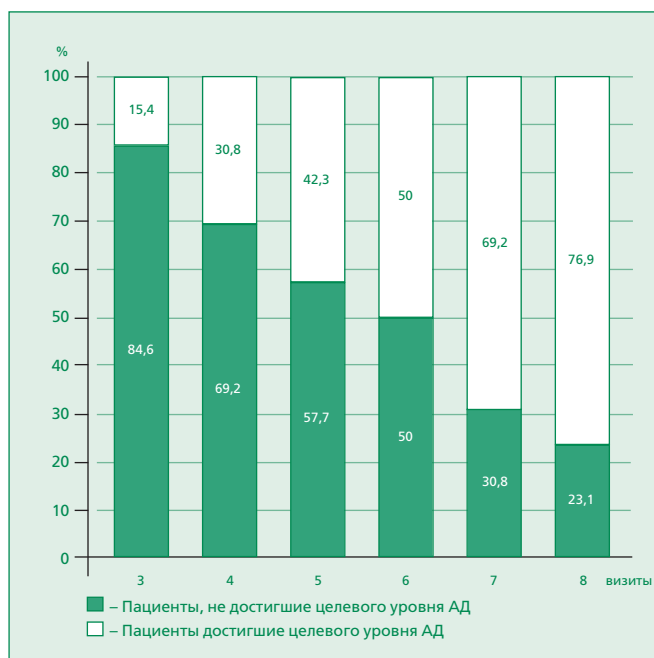


Рисунок 3. Достижение целевого АД на терапии периндоприлом за 24 нед наблюдения (%)

ходного уровня АД [7]. При этом также на четверть снижается частота сердечной недостаточности [7].

Поэтому полученный нами результат можно признать успешным. Согласно данным СМАД, у большинства пациентов нормализовалось систолическое и диастолическое АД, улучшился циркадный ритм АД, снизилась нагрузка повышенным АД в течение суток. Несмотря на наличие 4 пациентов с сахарным диабетом II типа и диабетической нефропатией, в первой группе был выявлен более выраженный, статистически значимый антигипертензивный эффект, особенно в ночное время. Отмечены кардиопротективное действие ИАПФ, высокая приверженность пациентов лечению и отсутствие нежелательных явлений в обеих группах. Следует отметить, что эналаприл более медленно снижал АД по сравнению с периндоприлом. До 6 визита включительно доля пациентов, достигших целевого АД как на монотерапии периндоприлом, так и в комбинации периндоприла с гидрохлортиазидом, была больше, чем в первой группе. Однако к 7 визиту ситуация изменилась в пользу комбинации эналаприла с гидрохлортиазидом, которая позволила достичь целевого АД у 84% паци-

ентов. Учитывая недостаточный эффект периндоприла в ночное время при однократном приеме, можно сделать предположение о целесообразности 2-кратного назначения препарата больным данной группы для профилактики неблагоприятных сосудистых событий.

Заключение

Нами были отмечены сравнимые антигипертензивный и кардиопротективный эффекты эналаприла и периндоприла. При этом доза первого не была максимальной терапевтической, рекомендуемой для лечения АГ. Эналаприл показал себя более эффективным в ночное время суток, что позволило нам думать о более выраженной профилактике сердечно-сосудистых осложнений в предутренние часы. Мы считаем возможным рекомендовать использование эналаприла у пациентов с АГ и систолической дисфункцией ЛЖ ввиду его эффективности и хорошей переносимости для лечения АГ на фоне систолической дисфункции миокарда левого желудочка.

Литература

1. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал 2006;(4):45-50.
2. Беленков Ю.И., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Инсайт; 2001.
3. Кудрявцева С.А., Ощепкова Е.В., Повх М.Е. и др. Сравнительная эффективность разных типов антигипертензивной комбинированной терапии в лечении больных с гипертонической болезнью мягкой и умеренной формы. Кардиология 2001;41(7):45-9.
4. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Стукалова О.В., Сеницын В.Е. Роль ингибитора АПФ в лечении сахарного диабета типа 2: фокус на аккупро. Артериальная гипертония 2002;8(6):209-11.
5. Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В. Гипертония. Красноярск: ИПК Платина; 2001.
6. Терещенко С.Н., Кобалава Ж.Д., Демидова И.В. Изменение суточного профиля артериального давления у больных с застойной сердечной недостаточностью при терапии периндоприлом. Тер арх 1997;69(12):40-3.
7. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009;338:b1665.

Поступила 05.04.2010
Принята в печать 14.04.2010

ЭНАМ[®] 
Эналаприла Малеат

2.5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг

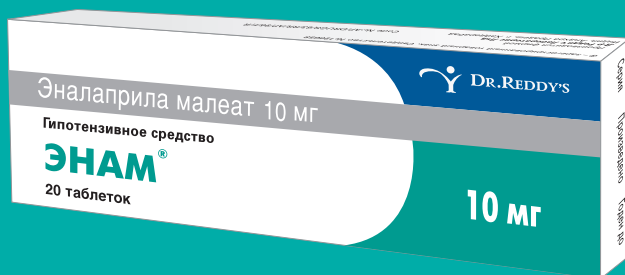
В гармонии с Вашим сердцем

Осуществляет эффективный контроль АД в течение суток

Защита органов-мишеней: сердца, сосудов, почек

Оказывает благоприятный эффект при метаболических нарушениях

Снижает риск сердечно-сосудистых осложнений





Сохраняя

течение жизни

Для уверенного
предупреждения
атеротромбоза
у Ваших пациентов



Зилт®

клопидогрел
таблетки, 75 мг

Показания

- Профилактика атеротромботических событий у пациентов:
- после инфаркта миокарда;
 - после ишемического инсульта;
 - с установленным заболеванием периферических артерий.

НОВЫЕ

Предотвращение атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом:

- без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без формирования зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве, в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК);
- с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда), в комбинации с АСК при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитической терапии.

Способ применения и дозы: После перенесенного инфаркта миокарда, ишемического инсульта, с установленным заболеванием периферических артерий препарат принимается по 75 мг один раз в сутки. При остром коронарном синдроме: 300 мг (однократно), затем – 75 мг один раз в сутки в сочетании с АСК (75-325 мг в сутки). **Форма отпуска:** По рецепту врача. **Упаковка:** 14 и 28 таблеток, покрытых оболочкой по 75 мг. **Регистрационное удостоверение:** ЛС-001229 от 25.11.2009.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

123022, Москва, ул. 2-ая Звенигородская, д.13, стр. 41, 5 этаж, стр. 43, 6 этаж.
Тел.: (495) 739 6600, факс: (495) 739 6601, e-mail: info@krka.ru, www.krka.ru



Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления, последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели – созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КЛОПИДОГРЕЛА

Е.Н. Данковцева, Д.А. Затеищиков

Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ.
121359 Москва, Маршала Тимошенко ул., 21

Современные аспекты применения клопидогрела

Е.Н. Данковцева, Д.А. Затеищиков*

Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ. 121359 Москва, Маршала Тимошенко ул., 21

Рассматриваются возможности и доказательная база применения клопидогрела в клинической практике. Приводятся данные основных исследований по изучению эффективности клопидогрела при лечении и вторичной профилактике последствий атеротромбоза. Отдельно обсуждаются результаты сравнительных исследований оригинального и дженерического препаратов клопидогрела.

Ключевые слова: клопидогрел, антитромбоцитарная терапия, инфаркт миокарда, дженерик.

РФК 2010;6(2):185-191

The modern aspects of clopidogrel use

E.N. Dankovtseva, D.A. Zateyshchikov*

Training and Research Medical Centre of Administrative Department of the President of the Russian Federation. Marshall Timoshenko ul. 21, Moscow, 121359 Russia

The possibilities and evidence base of clopidogrel use in clinical practice are discussed. Data about the main trails on clopidogrel efficacy in treatment and second prevention of atherothrombotic complications are presented. The results of the comparative trails of original and generic clopidogrel are also reviewed.

Key words: clopidogrel, antiplatelet therapy, myocardial infarction, generic.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(2):185-191

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dz@bk.ru

Введение

Антитромбоцитарные препараты являются одной из важнейших групп лекарственных средств, применяющихся для лечения и вторичной профилактики последствий атеротромбоза. Их эффективность установлена в большом количестве исследований.

Первым антитромбоцитарным препаратом была ацетилсалициловая кислота (АСК). Преимущества этого лекарства — невысокая стоимость и относительная безопасность. Антитромбоцитарный эффект АСК связан с необратимой активацией циклооксигеназы тромбоцитов, и как следствие — ингибированием тромбоксан A_2 -опосредованной активации тромбоцитов.

Клопидогрел и его предшественник тиклопидин относятся к группе тиенопиридинов и обладают отличным от АСК механизмом антитромбоцитарного действия. Они оказывают свой антитромбоцитарный эффект

посредством активных метаболитов, которые необратимо модифицируют рецептор к АДФ на тромбоцитах (P2Y₁₂), приводя к ингибированию АДФ-индуцированной активации тромбоцитов.

Клопидогрел был одобрен к применению в 1997 г. для предупреждения тромботических осложнений атеросклероза. Эффективность и безопасность клопидогрела сравнивалась с АСК в ряде клинических исследований, при этом было доказано не только превосходство клопидогрела над АСК в отношении способности к предупреждению атеротромбоза, но и польза от одновременной блокады активации тромбоцитов посредством воздействия на тромбоксан A_2 и АДФ.

Клопидогрел и стабильный атеротромбоз

В исследовании CAPRIE (Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) клопидогрел сравнивался с АСК на большой когорте больных с проявлениями атеротромбоза [1]. CAPRIE — рандомизированное двойное слепое исследование, проведенное в 384 центрах в 18 странах. Всего в нем приняли участие 19 185 больных с недавно перенесенным ишемическим инсультом (ИИ), инфарктом миокарда (ИМ) или атеросклерозом периферических артерий с клиническими проявле-

Сведения об авторах:

Данковцева Елена Николаевна, к.м.н.,

доцент кафедры кардиологии и общей терапии

Учебно-научного медицинского центра Управления делами
Президента РФ

Затеищиков Дмитрий Александрович, д.м.н.,

профессор кафедры кардиологии и общей терапии

Учебно-научного медицинского центра Управления делами
Президента РФ

ниями. Больные были рандомизированы для получения клопидогрела 75 мг/сут ($n=9599$) или АСК 325 мг/сут ($n=9586$). Период наблюдения составил от 1 до 3 лет (в среднем — 1,91 года). Частота развития первичной конечной точки (ИИ, ИМ или смерть от сердечно-сосудистых причин (ССС)) составила 5,32% в год в группе клопидогрела и 5,83% в год в группе АСК. Таким образом, на фоне терапии клопидогрелом было достигнуто снижение риска ИИ, ИМ и СССР в целом на 8,7% ($p=0,043$). При этом применение клопидогрела ассоциировалось со значительно более низкой частотой тяжелых желудочно-кишечных кровотечений, чем применение АСК ($p<0,05$) [1].

Анализ подгруппы пациентов высокого риска по развитию повторных ишемических эпизодов из исследования CAPRIE показал, что клопидогрел может быть особенно эффективным у этих больных. К группе высокого риска были отнесены больные, имеющие одно из нижеперечисленных состояний или их сочетание: сахарный диабет (СД), гиперхолестеринемия, перенесшие операцию коронарного шунтирования (КШ) или более чем 1 ишемический эпизод в течение жизни, имевшие многососудистое поражение. В частности, среди больных с СД частота развития первичной конечной точки (КТ) была 15,6% в группе больных, принимавших клопидогрел ($n=1914$), и 17,7% — в группе АСК ($n=1952$). Это соответствует абсолютному снижению риска на 2,1% ($p=0,042$). Кроме того, частота развития конечной точки была выше у больных, принимавших исходно (до начала исследования) инсулин ($n=1134$), — 17,7% в группе клопидогрела и 21,5% в группе АСК, абсолютное снижение риска 3,8% [2].

Среди больных, перенесших в анамнезе КШ ($n=1480$), число СССР, ИИ, ИМ или регоспитализаций по поводу ишемии и кровотечений в течение года при приеме АСК составило 22,3%, при приеме клопидогрела — 15,9%. Важно, что больные с КШ в анамнезе, получавшие клопидогрел, имели относительное снижение риска 28,9%, что существенно, чем общее относительное снижение риска в CAPRIE по сравнению с больными, получавшими АСК. Таким образом, данная подгруппа не только имела более высокий риск ишемических событий, но также получала большую пользу от применения клопидогрела, с абсолютным снижением риска 6,4% [2].

Клопидогрел при остром коронарном синдроме без стойких подъемов сегмента ST

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) было выполнено у больных с нестабильной стенокардией (НС) и ИМ без подъема сегмента ST (ИМБПST). В него было включено 12 562 больных,

которые были рандомизированы для лечения клопидогрелом (300 мг — нагрузочная доза, затем 75 мг/сут) или плацебо в течение 3-12 мес. Обе группы получали базовую терапию АСК [3]. Первичная конечная точка (ССС, нефатальный ИМ или ИИ) была зарегистрирована у 9,3% больных в группе клопидогрела и у 11,4% больных в группе плацебо, с относительным снижением риска 20% для больных из группы клопидогрела ($p<0,001$). Доля больных с рефрактерной или тяжелой ишемией, сердечной недостаточностью (СН) и потребовавших проведения коронарной реваскуляризации также была существенно ниже в группе клопидогрела. Однако у значительно большего числа больных, принимавших клопидогрел, по сравнению с группой плацебо, развились крупные кровотечения (3,7% и 2,7%, соответственно, $p=0,001$), при этом количество жизнеугрожающих кровотечений существенно не отличалось (2,1% и 1,8%, $p=0,13$) [3]. По результатам исследования был сделан вывод о целесообразности и высокой эффективности совместного применения АСК и клопидогрела у данной категории больных.

2 568 больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСБПST) из исследования CURE, которым было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), были включены в дополнительное исследование PCI-CURE [4]. Его целью было установить, является ли применение клопидогрела до вмешательства с последующей длительной терапией после ЧКВ предпочтительным перед другой тактикой — не принимать клопидогрел до вмешательства, а после ЧКВ — применять лишь в течение 4 недель. Все больные получали АСК и исследуемый препарат (ИП) (клопидогрел или плацебо) в среднем в течение 10 дней до ЧКВ. После ЧКВ большинство больных (>80%) в обеих группах получали неослепленный тиенопиридин в течение 4 недель, после чего прием ИП возобновлялся на срок в среднем около 8 месяцев. Первичной КТ было сочетание: СССР, ИМ или urgentная коронарная реваскуляризация в течение 30 дней после ЧКВ. У 59 (4,5%) больных в группе клопидогрела наступила первичная конечная точка, в группе плацебо этот показатель составил 86 (6,4%) (OR 0,70, $p=0,03$). Длительное применение клопидогрела после ЧКВ ассоциировалось с более низкой частотой СССР, ИМ или реваскуляризации по экстренным показаниям ($p=0,03$). Во время периода наблюдения также не было зафиксировано значимых различий по числу больших кровотечений между группами. Таким образом, был сделан вывод, что лечение клопидогрелом в дополнение к АСК приводит к 30% снижению относительного риска развития ишемических событий после 30 дней лечения и к 25% — после 12 месяцев лечения. Назначение комбинации АСК + клопидогрел за 10 дней

до вмешательства с последующим продолжением лечения после него приводит к 45% снижению риска ишемических событий через 30 дней терапии [4].

Клопидогрел и острый коронарный синдром со стойкими подъемами сегмента ST

Одним из первых исследований по применению клопидогрела при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ИМПСТ) было исследование CLARITY (Clopido[®] as Adjunctive Reperfusion Therapy). В этом исследовании была продемонстрирована эффективность добавления клопидогрела к тромболитическим препаратам и АСК у больных с ИМПСТ [5]. Оно проводилось в период с февраля 2003 по октябрь 2004 г. и включило в себя 3 491 больного из 319 центров в 23 странах. Включение в исследование проводилось в течение 12 часов от развития ИМПСТ; больные получали клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг с переходом на поддерживающую дозу 75 мг) или плацебо. Все больные получали тромболитическую терапию и АСК. Первичной КТ было отсутствие кровотока в инфаркт-связанной артерии по данным КАГ или повторный ИМ после ангиографии. Частота первичной КТ была 21,7% в группе плацебо и 15% в группе клопидогрела при абсолютном снижении риска на 6,7% и относительном — на 36% ($p < 0,001$). В течение 30 дней применение клопидогрела снижало риск развития смерти от СС причин, повторного ИМ или рецидивирующей ишемии, вызвавшей необходимость в экстренной реваскуляризации, на 20% ($p = 0,003$). При этом частота больших кровотечений и внутричерепных геморрагий была сходной в обеих группах.

В другом крупном исследовании, COMMIT (Clopido[®] and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial), приняли участие 45 852 больных из 1 250 стационаров. В течение 24 часов от развития ИМ в добавление к АСК 162 мг/сут больные были рандомизированы для приема клопидогрела 75 мг/сут или плацебо [6]. Лечение продолжалось до выписки или до 4 недель пребывания в стационаре (в среднем — 15 дней). По результатам исследования оказалось, что в группе клопидогрела отмечалось значительное (на 9%) снижение относительного риска смерти, повторных ИМ или инсультов (9,2% в группе клопидогрела против 10,1% в группе плацебо) [6].

Существующие в настоящий момент данные предлагают короткий курс комбинированной терапии (1–2 недели) для пациентов с ИМПСТ, которым не была выполнена установка стентов [5,6]. Большая длительность использования не показана у этих больных, хотя последние рекомендации позволяют рассматривать возможность применения комбинации клопидогрела и АСК на срок до 1 года [7].

Клопидогрел и чрескожное коронарное вмешательство

Исследование CREDO (Clopido[®] for the Reduction of Events During Observation) также включило больных, которым планировалось проведение ЧКВ [8]. Исследование было проведено в 99 центрах Северной Америки с июня 1999 по апрель 2001 г. Больные были разделены на 2 группы: за 3–24 ч до проведения ЧКВ в одной из них ($n = 1053$) использовалась нагрузочная доза клопидогрела 300 мг, в другой ($n = 1063$) — плацебо. Впоследствии все больные получали клопидогрел 75 мг/сут до 28-го дня. С 29-го дня до 12 месяцев больные из группы, в которой использовалась нагрузочная доза, принимали клопидогрел 75 мг/сут, в другой — плацебо. Больные из обеих групп принимали АСК. По истечении 1 года длительная терапия клопидогрелом ассоциировалась с относительным снижением риска смерти, ИМ или инсульта на 26,9% ($p = 0,02$), абсолютное снижение риска составило 3%. Применение же нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг до процедуры не влияло существенно на риск смерти, ИМ или экстренной реваскуляризации в течение 28 дней. Однако риск развития указанных состояний был несколько ниже у больных, принимавших клопидогрел, как минимум за 6 ч до ЧКВ — относительное снижение риска 38,6% ($p = 0,051$) [8].

С 2003 года в клиническую практику вошли стенты с лекарственным покрытием. Их появление осложнило дебаты относительно необходимости комбинированной антитромбоцитарной терапии, так как тот же самый механизм, который лежит в основе эффективности стентов с покрытием, также обуславливает развитие отдаленных осложнений. Несмотря на то, что имеется определенное число сообщений об очень позднем (> 1 года после процедуры) тромбозе таких стентов [9,10], четкой тенденции к увеличению числа ИМ или смертности у этих больных не выявлено. Учитывая этот факт, Food and Drug Administration [11] и American College of Cardiology/American Heart Association [12] выпустили рекомендации, предполагающие использование двойной антитромбоцитарной терапии в течение как минимум 1 года у пациентов со стентами с лекарственным покрытием.

В отношении длительного (более 1 года) применения двойной антитромбоцитарной терапии (клопидогрел + АСК) имеются довольно скудные сведения. В observationalном исследовании, проведенном в Duke Medical Center [13], большая часть больных, которые принимали комбинированную терапию в течение как минимум 12 месяцев и продолжали принимать ее по истечении этого срока не имели в последующие 12 месяцев смертей или нефатальных ИМ. Другая группа, в которой применение клопидогрела было прекращено до 12 месяцев, но продолжался прием АСК, имели ча-

стоту комбинированной КТ 4,5% в течение между 12 и 24 месяцами после установки стента. Не было различий в числе нежелательных событий в течение второго года у тех пациентов, кому были установлены металлические стенты (4,7% в первые 12 месяцев приема клопидогрела против 3,6% без него). В разрез с этими данными 2 крупномасштабных регистра больных со стентами с лекарственным покрытием показали, что позднее использование или отмена клопидогрела не оказывают влияния на частоту позднего тромбоза стентов. От 23% [14] до 50% [15] поздних тромбозов стентов наблюдалось при применении комбинированной анти-тромбоцитарной терапии. Таким образом, хотя и существует теоретическое обоснование, нет данных, которые бы поддержали применение двойной анти-тромбоцитарной терапии у пациентов со стентами с лекарственным покрытием. Данные относительно длительного использования такой терапии, полученные на больших группах больных, противоречивы. Исследование CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance trial) [16] показало, что нет пользы от длительного (в течение 28 месяцев) использования комбинированной терапии у больных высокого риска. Однако интересный контраст был описан по данным вторичного анализа данных [17]. Больные со стабильной ИБС, но без документированных тромботических событий во время монотерапии АСК не получили пользу в виде снижения числа комбинированных КТ (ССС, ИМ или инсульт), скорее, даже некоторый вред (частота событий 6,3% против 5,7%). В то же время, если больные ранее уже перенесли ИМ, комбинированная терапия снижала последующую частоту событий относительно монотерапии АСК (6,6% против 8,3%). Обе группы включали в себя значительное число больных, перенесших ЧКВ, хотя ни время от ЧКВ, ни пропорция того или иного вида стентов не были описаны.

В настоящее время с целью профилактики ранних тромбозов стентов с лекарственным покрытием перед ЧКВ рекомендуется применять нагрузочную дозу клопидогрела не 300, а 600 мг. J. Pache и соавт. [18] было проведено сопоставление судеб больных, получивших нагрузочную дозу 600 мг за 2-4 часа до процедуры (n=864), с больными, получившими традиционную терапию (n=870). Оказалось, что применение клопидогрела перед ЧКВ в более высокой нагрузочной дозе снижает риск смерти, ИМ и экстренной реваскуляризации на 35% по сравнению со стандартным лечением.

Клопидогрел. Эпоха дженериков

Успех клопидогрела предопределил тот факт, что после окончания патентной защиты на производство

оригинального препарата он немедленно стал выпускаться компаниями, занимающимися производством дженериков.

В последние годы на российском рынке появился дженерик клопидогрела, выпускаемый под коммерческим названием «Зилт» (КРКА, Словения). Зилт успел завоевать популярность среди врачей стационаров и поликлинического звена в силу умеренной стоимости, а следовательно, и большей доступности для пациентов, в нем нуждающихся. Клиническая и лабораторная эффективность зилта уже продемонстрирована в ряде отечественных исследований.

Т.М. Попониной и соавт. [19] проведено изучение сравнительной эффективности оригинального клопидогрела и его дженерика зилта у больных с ОКСБПСТ. В рандомизированное открытое сравнительное проспективное исследование были включены 160 пациентов с нестабильной стенокардией или ИМ без зубца Q. Все больные получали комбинированный препарат (АСК + магния гидроксид) в дозе 300 мг при поступлении, а затем по 75 мг/сут. Больные были рандомизированы на две лечебные группы методом случайной выборки: в 1-й группе дополнительно к АСК больные получали оригинальный клопидогрел, во 2-й группе — зилт (клопидогрел производства компании «КРКА»). Оба препарата клопидогрела назначались в нагрузочной дозе 300 мг с последующим переходом на 75 мг/сут. Лечебные группы статистически значимо не различались по клинико-демографическим характеристикам (возрасту, полу, диагнозу, изменениям на ЭКГ, факторам риска, предшествующим коронарным событиям). В течение первых 8 дней исследования летальных исходов не было ни в одной из групп. В 1-й группе ИМ с зубцом Q развился у 4 (4%) человек, во 2-й — у 3 (5%) больных. Рецидивы стенокардии в первые 8 суток зарегистрированы у 10 (10%) пациентов 1-й и у 3 (5%) больных из 2-й группы. Потребность в выполнении прямой реваскуляризации статистически значимо не различалась и была отмечена у 2 (2%) пациентов из 1-й и 3 (5%) пациентов из 2-й группы. Частота встречаемости «комбинированной конечной точки» (рецидив стенокардии, смерть, ИМ с зубцом Q, реваскуляризация посредством ЧКВ или операции КШ) составила 16 и 15% для 1-й и 2-й групп, соответственно. По частоте возникновения неблагоприятных исходов (сильное и малое кровотечение, тромбоцитопения, аллергические реакции) в обеих группах в первые 8 дней лечения статистически значимых различий не выявлено. Случаев смерти в течение 15 дней исследования не зарегистрировано ни в одной из групп. По частоте развития Q-позитивного ИМ, эпизодов рецидивирующей стенокардии, потребности проведения прямой реваскуляризации миокарда, а также по частоте комбинации

исходов к 15-м суткам статистически значимых различий не выявлено. К 30-м суткам в исследуемых группах также не было ни одного летального исхода. Частота развития крупноочагового ИМ к 30-м суткам в группах не изменилась. Рецидивирующая стенокардия отмечалась у 20 (20%) пациентов 1-й и 9 (15%) больных 2-й группы. Реваскуляризация была выполнена у 6 (6%) больных в 1-й и 3 (5%) пациентов во 2-й группе. Частота комбинированного критерия оценки в 1-й группе составила 30%, во 2-й — 25%, что статистически значимо не различалось. К 150-м суткам от момента рандомизации по разным причинам (например, переезд) из исследования выбыли 4 пациента (все пациенты из 1-й группы). В дальнейшем наблюдались 156 человек, что составило 97,5% от исходного числа пациентов (т.е. выборка была репрезентативной). В 1-й группе к 150-м суткам зарегистрированы 2 (2%) случая летального исхода, во 2-й группе смертей не было; статистически значимых различий по уровню летальности не выявлено. Следует отметить, что причиной всех случаев смерти в 1-й группе было развитие повторных ИМ. Частота возникновения Q-позитивных ИМ составила 6,25% в 1-й и 8,3% во 2-й группе. Однако данные различия были статистически незначимыми. Возникновение рецидивов стенокардии в 1-й группе отмечено у 22 (22,9%) пациентов и у 12 (20%) человек во 2-й группе. Частота операций реваскуляризации составила 8 (8,3%) в 1-й и 6 (10%) во 2-й группе (различия незначимы). Частота комбинированного критерия оценки к 150-м суткам составила 39,9% в 1-й группе, что статистически значимо не отличалось от частоты комбинированного критерия во 2-й группе (38,3%). Таким образом, за время наблюдения не выявлено статистически значимых различий по частоте развития неблагоприятных коронарных событий на 8, 15, 30 и 150 сутки после рандомизации, что свидетельствует о терапевтической эквивалентности зилта и оригинального клопидогрела.

В этой же работе было изучено влияние различных видов антиагрегантной терапии на состояние системы тромбоцитарного гемостаза у больных с ОКСБПST [19]. Для этого из 336 больных было сформировано 5 групп пациентов в зависимости от характера применяемых дезагрегантных препаратов. Больные 1-й группы (n=87) получали комбинированный препарат (АСК + магния гидроксид) в дозе 300 мг/сут при поступлении, а затем по 75 мг/сут; больные 2-й группы (n=43) — зилт в дозе 300 мг/сут при поступлении, а затем по 75 мг/сут; больные 3-й группы (n=46) — оригинальный клопидогрел в дозе 300 мг/сут при поступлении, а затем по 75 мг/сут; больные 4-й группы (n=100) — комбинацию оригинального клопидогрела в дозе 75 мг/сут и комбинированный препарат

(АСК + магния гидроксид) в дозе 75 мг/сут; больные 5-й группы (n=60) — комбинацию Зилта в дозе 75 мг/сут и комбинированный препарат (АСК + магния гидроксид) в дозе 75 мг/сут. На 7-е сутки после начала лечения у всех пациентов измеряли уровень агрегации тромбоцитов. Была взята выборка в количестве 50 больных (из числа тех, которые на догоспитальном этапе не получали дезагреганты), у которых агрегацию исследовали сразу после поступления в стационар. В итоге было проанализировано 386 агрегатграмм. Всем пациентам выполняли исследование тромбоцитарного гемостаза: изучали агрегацию тромбоцитов, индуцированную аденозиндифосфатом (АДФ) в концентрации 2,5 мкг/мл и адреналином в концентрации 5,0 мкг/мл. В группе пациентов до лечения дезагрегантами отмечена гиперагрегация тромбоцитов при индукции АДФ (степень агрегации 71,5% при норме 50–60%), а индуцированная адреналином агрегация соответствовала верхней границе нормы (66,6% при норме 50–68%). В группе пациентов с терапией комбинированным препаратом (АСК + магния гидроксид) АДФ-индуцированная агрегация оказалась незначительно сниженной, в то время как адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов была статистически значимо подавлена. Это может быть связано с механизмом действия комбинированного препарата (АСК + магния гидроксид) на агрегацию тромбоцитов (АСК необратимо ингибирует фермент циклооксигеназу, селективно снижая синтез тромбоксана А₂ и угнетая реакцию высвобождения тромбоцитов), что отражается в первую очередь на снижении адреналин-индуцированной агрегации. Ни у одного из обследованных, принимавших комбинированный препарат (АСК + магния гидроксид), не выявлено ни одного случая резистентности к АСК. В качестве антиагрегантной терапии 89 пациентов получали клопидогрел, из них 43 принимали зилт, а 46 — оригинальный препарат. Как оригинальный клопидогрел, так и зилт эффективно снижали АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов: светопропускание в среднем составляло 23 и 24%, соответственно, и было статистически значимо ниже исходного уровня ($p < 0,01$). При этом у части пациентов адреналин-индуцированная агрегация оставалась на довольно высоком уровне (светопропускание 52,0 и 50,3%, соответственно). Последнее можно объяснить механизмом действия клопидогрела, который селективно подавляет связывание АДФ с его рецептором на тромбоцитах и активацию комплекса GP IIb/IIIa под действием АДФ, ингибируя таким образом агрегацию тромбоцитов. Следует отметить, что показатели агрегации тромбоцитов в группе зилта сходны с показателями в группе оригинального клопидогрела: статистически значимых различий по ве-

личине максимальной степени агрегации в группах лечения зилтом или оригинальным клопидогрелом не выявлено [19].

Ю.И. Гринштейном и соавт. [20] было проведено исследование с целью изучения влияния клопидогрела (препарат зилт) в сравнении с АСК на сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз у больных ИБС после аорто-коронарного шунтирования (АКШ). В исследование были включены 94 пациента мужского пола с ИБС в возрасте 45-72 лет и исходно повышенной индуцированной агрегацией тромбоцитов с АДФ 5 мМ (иАТ_{АДФ}) и адреналином (иАТ_{Адр}) 10 мкг/мл. 44-м из них проводилась терапия Зилтом (75 мг/сут), 50 – АСК (75-100 мг/сут). У всех больных до АКШ, на 12-14 сутки и через 3 месяца после АКШ определяли показатели сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, а также частоту лабораторной резистентности к этим препаратам. Пациенты, не реагирующие на 2-недельную терапию одним из препаратов, были отнесены к группе резистентных к антиагреганту. Отмечена положительная динамика сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза в ответ на терапию зилтом или АСК: уровень фибриногена при лечении зилтом значимо ниже такового у больных, получающих АСК; на 12-14 сутки и спустя 3 месяца после АКШ у 100 % больных зилт значимо снизил интенсивность иАТ_{АДФ}; лабораторная резистентность не выявлена. При использовании АСК у 24 % (n=12) пациентов иАТ_{АДФ} через 12-14 дней и 3 месяца оставалась высокой (резистентные к АСК), а у 76 % (n=38) понижалась в 3 раза (чувствительные к АСК). Таким образом, при лечении зилтом не было случаев лабораторной резистентности к препарату после АКШ.

Индивидуальная чувствительность к клопидогрелу

Успехи современной фармакогенетики в полной мере проявились и в расшифровке механизма индивидуальной чувствительности к приему клопидогрела. Было обнаружено, что генетические варианты цитохрома 2C19, ответственного за трансформацию пролекарства в активный метаболит, дают разный результат как в отношении снижения агрегации тромбоцитов, так и в отношении влияния на выживаемость.

О.В. Сироткиной и соавт. [21] проведен анализ эффективности терапии клопидогрелом (зилт) у больных, перенесших инфаркт миокарда, в зависимости от генетических вариантов цитохромов P-450 3A и тромбоцитарных рецепторов для аденозиндифосфата

(АДФ), фибриногена, коллагена. В исследование были включены 34 пациента, перенесшие ИМПСТ. В качестве контроля эффективности антиагрегантной терапии была измерена АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов фотометрическим методом. Детекция полиморфных вариантов A-293G CYP3A4, G6986A CYP3A5, C18T и G36T P2Y12, Leu33Pro GPIIb, C-154T и T13254C GPVI, C807T GPIa проводилась методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом с использованием соответствующих эндонуклеаз. На фоне терапии средняя степень агрегации снижалась – $23,5 \pm 2,5$ %, $32,9 \pm 2,8$ %, $40,0 \pm 3,1$ % и $16,3 \pm 2,6$ %, $27,0 \pm 3,0$ %, $35,0 \pm 3,4$ % во 1-ой и 2-ой точках измерения для 2,5, 5 и 10 мкМ АДФ, соответственно ($p < 0,04$, $p < 0,1$). Носители мутаций G36TP2Y12, C-154T/T13254C GPVI, C807T GPIa и лица с отсутствием протективного аллеля T18 P2Y12, изначально показывая более высокую степень агрегации, более эффективно ее снижали. Исключение составила мутация Leu33Pro GPIIb, при которой не уменьшилась степень агрегации тромбоцитов. Была обнаружена более высокая эффективность клопидогрела у лиц с мутацией A-293G CYP3A4, для G6986A CYP3A5 статистически значимые зависимости отсутствовали. Полученные данные позволили сделать заключение о существенном снижении агрегации тромбоцитов у пациентов с ИМПСТ на фоне терапии зилтом, при этом только носительство Leu33Pro GPIIb уменьшало его эффективность.

Заключение

Таким образом, в настоящее время рекомендации по совместному применению клопидогрела и АСК следующие. Нецелесообразно использовать данную комбинацию для первичной профилактики ИБС или вторичной профилактики инсульта. Всем больным с ОКС уже на амбулаторном этапе рекомендуется назначение клопидогрела в нагрузочной дозе 300 мг с последующим переходом на поддерживающую дозу 75 мг/сут. Продолжительность лечения при ОКС без стентирования – от 1 до 12 месяцев, при установке металлических стентов – от 1 до 12 месяцев, а стентов с лекарственным покрытием – 12 месяцев. При этом более долговременная терапия в этой группе может быть проведена, если в анамнезе есть такие тромбоцистические эпизоды, как ИМ, а риск кровотечений низок [22]. Окончание патентной защиты лекарства сделало современное лечение доступным для значительного числа больных.

Литература

1. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). The CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348(9038):1329-39.
2. Bhatt D.L., Marso S.P., Hirsch A.T. et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with a history of diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90(6):625-8.
3. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al.; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345(7):494-502.
4. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J. et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358(9281):527-33.
5. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352(12):1179-89.
6. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P. et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9497):1607-21.
7. Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction, writing on behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008;117(2): 296-329.
8. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. 3rd et al. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation: early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(19):2411-20.
9. Lagerqvist B., James S.K., Stenestrand U. et al. Longterm outcomes with drug-eluting stents versus baremetal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007;356(10):1009-19.
10. Kastrati A., Mehilli J., Pache J. et al. Analysis of 14 trial comparing sirolimus-eluting stents with baremetal stents. *N Engl J Med* 2007;356(10):1030-9.
11. Fraker T.D. Jr., Fihn S.D., Gibbons R.J. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation* 2007;116(23):2762-72.
12. Grines C.L., Bonow R.O., Casey D.E. Jr. et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;115(6):813-8.
13. Eisenstein E.L., Anstrom K.J., Kong D.F. et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007;297(2):159-68.
14. Daemen J., Wenaweser P., Tsuchida K. et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institution cohort study. *Lancet* 2007;369(9562):667-78.
15. Airolidi F., Colombo A., Morici N. et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007;116(7):745-54.
16. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med* 2006;354(16):1706-17.
17. Bhatt D.L., Flather M.D., Hacke W. et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(19):1982-8.
18. Pache J., Kastrati A., Mehith J. et al. Clopidogrel therapy in patients undergoing coronary stenting: value of high-loading-dose regimen. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;55(4):436-41.
19. Попонина Т.М., Попонина Ю.С., Капилевич Н.А., Ефимова Е.В. Современные подходы к профилактике тромботических осложнений у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Болезни сердца и сосудов* 2009;(4):4-9.
20. Гринштейн Ю.И., Савченко Е.А., Филоненко И.В. и др. Зилт у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий после аортокоронарного шунтирования. Предварительные результаты открытого, рандомизированного, сравнительного исследования ЗЕВС. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008;7(6):43-9.
21. 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.
22. Terpening C. An appraisal of dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin for prevention of cardiovascular events. *J Am Board Fam Med* 2009;22(1):51-6.

Поступила 23.03.2010

Принята в печать 14.04.2010

РАЦИОНАЛЬНЫЕ КОМБИНАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНии

В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова*

Московская Медицинская Академия им. И.М.Сеченова. 119991 Москва, Большая Пироговская ул., 6

Рациональные комбинации в лечении артериальной гипертензии

В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова*

Московская Медицинская Академия им. И.М.Сеченова. 119991 Москва, Большая Пироговская ул., 6

Влияние различных схем комбинированной антигипертензивной терапии, в том числе сочетания ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и дигидропиридинового антагониста кальция (АК), на частоту сердечно-сосудистых осложнений изучено во многих исследованиях. Освещаются преимущества комбинации иАПФ и дигидропиридинового АК, которая является одной из наиболее рациональных. Оба компонента действуют как вазодилаторы и обладают синергизмом в отношении снижения артериального давления. Совместное применение иАПФ и АК позволяет «нейтрализовать» контррегуляторные механизмы, снижающие эффективность терапии. Представлены результаты клинических исследований, которые способствовали внедрению фиксированной комбинации лизиноприла (10 мг) и амлодипина (5 мг). По данным исследований, также продемонстрированы хорошая переносимость и органопротективные свойства компонентов этой комбинации.

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

РФК 2010;6(2):192–196

Rational combinations in hypertension treatment

V.I. Podzolkov, A.I. Tarzimanova*

Moscow Medical Academy named after I.M.Setchenov. Bolshaya Pirogovskaya ul. 6, Moscow, 119991 Russia

Influence of the combined antihypertensive therapy, including combination of ACE inhibitors and dihydropyridine calcium channel blocker (DCCB), on frequency of cardiovascular events is studied in many trials. Advantages of the combination of ACE inhibitor and DCCB which is one of the most rational are discussed. Both components are vasodilators and have synergistic mode of action in arterial hypertension. Combination of ACE inhibitor and DCCB allows neutralizing of antiregulatory mechanisms reducing drug efficacy. Results of clinical trials which promoted the fixed combination of lisinopril (10 mg) and amlodipine (5 mg) are presented. Safety and organoprotective properties of this combination are also shown according to the trial results.

Key words: arterial hypertension, combined therapy, lisinopril, amlodipine.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(2):192–196

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

До настоящего времени артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и важнейшим фактором риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ) [1]. Рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и низкая продолжительность жизни определяют высокую социальную значимость проблемы лечения АГ.

Существует линейная зависимость между уровнем артериального давления (АД) и риском развития осложнений: чем выше АД, тем больше вероятность развития ИМ, МИ, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической почечной недостаточности (ХПН). Поэтому первостепенной задачей в лечении АГ является снижение АД до целевых уровней. Фремингемское исследование показало, что снижение систолического АД на 12–13 мм рт.ст. приводит к достоверному уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений на 21–37% [2]. Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и

лечению АГ (2007 г.) и рекомендациям ВНОК (2008 г.), целевые значения АД для больных АГ составляют менее 140 и 80 мм.рт.ст., а у пациентов с высоким и очень высоким уровнем сердечно-сосудистого риска необходимо снижение АД менее 130 и 80 мм.рт.ст [1,3].

Комбинированная антигипертензивная терапия

Несмотря на широкий выбор антигипертензивных препаратов, лишь небольшая часть пациентов АГ лечится эффективно. Так, в России частота достижения целевого уровня АД составляет 21,5% [4]. Причины низкой эффективности антигипертензивной терапии – неправильный выбор тактики ведения больного и низкая приверженность пациентов лечению. Наиболее сложно подобрать адекватную терапию больным с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Результаты многоцентровых клинических исследований показали, что достижение целевых значений АД менее 130 и 80 мм.рт.ст. наблюдается у 10–12% больных с сахарным диабетом и не более чем у 17% пациентов с поражениями почек [5,6]. Такой низкий уровень целевого АД предъявляет особые требования к подбору антигипертензивной терапии.

Монотерапия АГ эффективна не более чем у половины пациентов даже с умеренным повышением АД.

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2 лечебного факультета ММА им. И.М.Сеченова

Тарзиманова Аида Ильгизовна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии №2 лечебного факультета ММА им. И.М.Сеченова

В исследовании ALLHAT было доказано, что только 60% больных с АГ 1-2 степени достигают целевых значений АД на монотерапии [6]. Частота применения комбинированной терапии у больных с 2-3 степенью АГ составляет от 45% до 93% [7,8]. Наиболее масштабное исследование HOT показало, что для достижения уровня диастолического АД (ДАД) менее 90 мм рт.ст. комбинированная терапия потребовалась в 63% случаев, а для достижения ДАД менее 80 мм рт.ст. — в 74% случаев [9].

Более выраженный эффект комбинированной терапии имеет рациональное объяснение, когда комбинируемые препараты обладают различными механизмами действия. Комбинированная антигипертензивная терапия в наибольшей степени решает проблему мультифакторности АГ. Применение препаратов разных классов позволяет воздействовать на несколько звеньев патогенеза АГ — активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, нарушение функции эндотелия и почек, гипертрофию миокарда и сосудистой стенки [1,3]. Комбинированная терапия позволяет обеспечивать эффективный контроль АД на фоне хорошей переносимости без увеличения доз препаратов. В исследовании STRATHE было показано, что использование комбинированной терапии с самого начала лечения АГ позволяет достичь максимального желаемого эффекта [10]. Европейские рекомендации по лечению АГ признают недостаточное применение комбинированной терапии одним из факторов, обуславливающих неудовлетворительный контроль АГ во всем мире [1].

Комбинированная терапия имеет следующие преимущества:

- усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия лекарств на патогенетические механизмы развития АГ;
- уменьшение частоты побочных эффектов. Это достигается за счет меньших доз комбинируемых препаратов, кроме того, большинство рациональных комбинаций обеспечивают взаимную нейтрализацию нежелательных эффектов;
- обеспечение наиболее эффективной защиты органов-мишеней и уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений;
- увеличение частоты достижения целевых уровней АД.

В настоящее время наиболее рациональными сочетаниями антигипертензивных препаратов считаются:

- ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) + диуретик;
- блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) + диуретик;
- иАПФ + антагонист кальция (АК);

- БРА + АК;
- дигидропиридиновый АК + бета-адреноблокатор (бета-АБ);
- недигидропиридиновый АК + диуретик.

Одним из недостатков комбинированной терапии АГ является усложнение режима и повышение стоимости лечения, так как пациент должен принимать как минимум два лекарственных препарата, кратность назначения которых может быть различной. Использование фиксированных комбинаций позволяет нивелировать эту проблему.

Фиксированные комбинации в современной практике

Фиксированные комбинации снижают количество принимаемых таблеток и способствуют повышению приверженности пациентов лечению. К несомненным достоинствам фиксированных комбинаций относятся простота назначения и титрования доз; уменьшение частоты нежелательных явлений; снижение стоимости лечения, так как фиксированные комбинации всегда дешевле, чем соответствующие лекарственные препараты, назначенные по отдельности [1].

Все это приводит к увеличению числа респондеров («ответчиков») и уменьшению частоты побочных эффектов. Однако сторонники «произвольных» комбинаций антигипертензивных препаратов считают, что использование фиксированных комбинаций не позволяет индивидуализировать фармакотерапию конкретного пациента и сужает возможность терапевтического маневра врача. Наличие фиксированных комбинаций с различными дозами составляющих позволяет решить и эту проблему.

Сравнительный анализ влияния различных схем комбинированной терапии АГ на частоту сердечно-сосудистых осложнений показал высокую эффективность сочетания иАПФ и дигидропиридинового АК. Результаты исследования ASCOT-BPLA, в котором приняли участие почти 20 тысяч больных АГ, обнаружили значительные преимущества в назначении комбинации дигидропиридинового АК и иАПФ перед комбинацией β-адреноблокатора и тиазидного диуретика [11]. В группе больных, получавших терапию иАПФ + АК, были отмечены снижение общей смертности — на 11%, сердечно-сосудистой смертности — на 24%, частоты МИ — на 23%, значительно реже регистрировались новые случаи сахарного диабета [11]. Многоцентровое исследование ACCOMPLISH доказало большую эффективность совместного назначения иАПФ и АК при сравнении с комбинацией иАПФ + диуретик [12].

Результаты клинических исследований способствовали разработке компанией «Гедеон Рихтер» нового препарата, представляющего собой фиксированную комбинацию иАПФ лизиноприла в дозе 10 мг

и дигидропиридинового АК амлодипина в дозе 5 мг, зарегистрированного под торговым названием «Экватор».

Комбинация иАПФ и дигидропиридинового АК является одной из наиболее рациональных, так как обе группы препаратов действуют как вазодилататоры и обладают синергизмом в отношении снижения АД. При этом механизмы антигипертензивного действия иАПФ и АК кардинально различаются, что определяет потенцирование действия данных классов препаратов при их совместном применении. Кроме того, совместное применение иАПФ и АК позволяет «нейтрализовать» контррегуляторные механизмы, снижающие эффективность препаратов.

При назначении иАПФ уменьшается уровень ангиотензина II и альдостерона в плазме крови и одновременно повышается уровень брадикинина, обладающего сосудорасширяющим эффектом. Дигидропиридиновые АК, обеспечивая достаточно выраженную вазодилатацию, зачастую приводят к рефлекторной активации симпатической нервной системы, проявляющейся повышением плазменных концентраций катехоламинов и тахикардией [13]. ИАПФ, напротив, снижают АД, не только не увеличивая плазменные концентрации катехоламинов, но и ингибируя симпатическую активность. Частично этот эффект иАПФ объясняется повышением тонуса *n. vagus*. Обладая слабовыраженным натрийуретическим действием, дигидропиридиновые АК могут способствовать компенсаторному повышению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Добавление иАПФ позволяет преодолеть активацию РААС, что усиливает эффективность АК.

Совместное применение иАПФ и АК обладает мощным органопротективным действием. Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) является независимым фактором риска у больных АГ. ИАПФ долгое время считались лидерами по способности вызывать регресс ГМЛЖ, поскольку именно активация тканевого звена РААС является центральным патогенетическим механизмом в развитии ГМЛЖ [1]. Дигидропиридиновые АК длительного действия, например амлодипин, также обладают кардиопротективными свойствами, однако уступают иАПФ по своему влиянию на регресс ГМЛЖ [14]. Следовательно, совместное применение лизиноприла и амлодипина является высокоэффективной комбинацией для лечения пациентов АГ с ГМЛЖ.

ИАПФ являются основной группой нефропротективных средств. У больных с АГ и СД 2-го типа при приеме лизиноприла наблюдалось снижение уровня гликозилированного гемоглобина и липидов крови. В исследовании EUCLID была доказана способность лизиноприла замедлять развитие и прогрессирование начальной стадии диабетической нефропатии у больных

СД 1-го типа. При этом наибольшие нефропротективные свойства препарата проявлялись на стадии микроальбуминурии (МАУ). По завершении 2-летнего периода наблюдения у больных, получавших лизиноприл, отмечалось достоверное снижение альбуминурии на 18,8%, а МАУ — на 49,7% [15].

Дигидропиридиновые АК обладают нефропротективными свойствами в меньшей мере, чем иАПФ. При этом если иАПФ действуют преимущественно на эфферентные артериолы клубочков почек, то дигидропиридиновые АК — на афферентные сосуды. Совместное применение иАПФ и дигидропиридиновых АК обладает значительным нефропротективным потенциалом, что позволяет назначать их фиксированную комбинацию для лечения АГ пациентам с диабетической нефропатией.

ИАПФ и АК относятся к «метаболически нейтральным» антигипертензивным препаратам, что делает эту комбинацию привлекательной для пациентов с нарушенным липидным, углеводным и пуриновым обменом, в том числе для больных с метаболическим синдромом [3].

Важным аспектом органопротективного действия комбинации иАПФ и АК является предупреждение и замедление ремоделирования сосудов и уменьшение эндотелиальной дисфункции. Совместное применение амлодипина и лизиноприла сопровождается снижением жесткости сосудистой стенки, улучшением эндотелий-зависимой вазодилатации за счет возрастания продукции NO [16]. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют об антиатеросклеротическом эффекте амлодипина, что является важным моментом в лечении больных АГ и ИБС [16, 17]. Антиатерогенное действие АК обусловлено их антиоксидантными и антипролиферативными свойствами, что препятствует проникновению и депонированию эфиров холестерина в сосудистой стенке. Амлодипин, как и другие АК, обладает способностью замедлять агрегацию тромбоцитов. В исследовании PREVENT у 825 больных с ангиографическими признаками стенозирующего атеросклероза амлодипин достоверно уменьшал толщину интимы сонных артерий [16]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CAPARES назначение амлодипина больным, перенесшим ангиопластику коронарной артерии, снижало суммарный риск неблагоприятных исходов на 35% [17]. В рамках сравнительного рандомизированного исследования CAMELOT с помощью внутрисосудистой эхокардиографии изучено влияние амлодипина на прогрессирование коронарного атеросклероза. У больных ИБС при приеме амлодипина отмечалась достоверная тенденция к снижению прогрессирования атеросклеротического процесса [18]. Имеющиеся органопротективные свойства комбинации

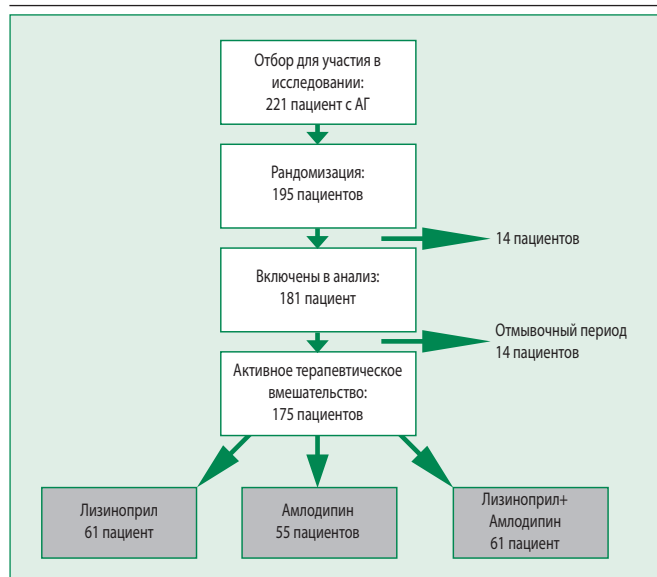


Рисунок 1. Дизайн исследования HAMLET (адаптировано из[20])

иАПФ и АК позволяют назначать ее широкому кругу пациентов.

Применение комбинации иАПФ и АК позволяет снизить частоту побочного действия препаратов. Как известно, отечность голеней является наиболее частым дозозависимым побочным эффектом применения АК дигидропиридиновой группы [1,3]. В основе развития этого побочного эффекта лежит артериолярная дилатация, приводящая к повышению внутрикапиллярного давления (внутрикапиллярной гипертензии) и усилению экссудации жидкости из капилляров в интерстициальное пространство. При этом не происходит повышения объема циркулирующей плазмы и задержки натрия, поскольку дигидропиридиновые АК обладают собственным натрийуретическим действием. иАПФ вызывают вазодилатацию посткапиллярных венул и снижают повышенное гидростатическое давление в капиллярах, таким образом препятствуя развитию отеков голеней. Кроме того, совместное применение иАПФ и АК уменьшает частоту развития рефлекторной тахикардии, приливов и покраснения лица, так как доза амлодипина в составе фиксированной комбинации составляет всего 5 мг. Уменьшение частоты побочных эффектов при совместном приеме иАПФ и АК было продемонстрировано в исследовании LOGIC [19]. Назначение фиксированной комбинации амлодипина и бензаприла позволяло уменьшить отеки голеней у 80% пациентов, принимавших монотерапию амлодипином до включения в исследование.

Эффективность и безопасность фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина была изучена в многоцентровом клиническом исследовании HAMLET (Hungarian multicenter study) [20]. В исследование были включены 229 больных в возрасте 18-65

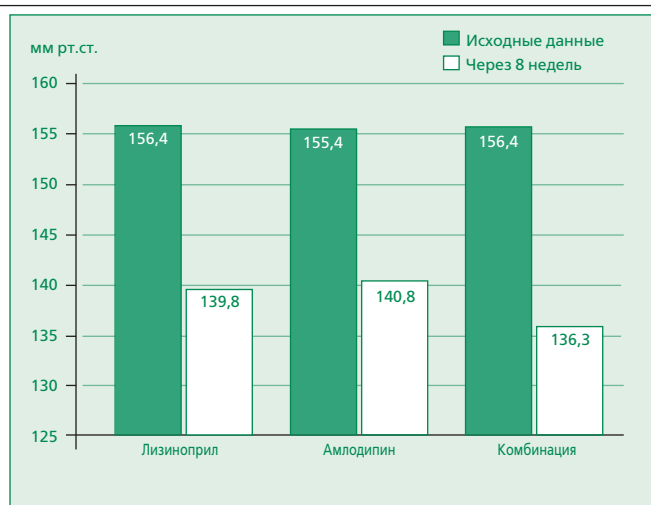


Рисунок 2. Динамика систолического АД в исследовании HAMLET (адаптировано из[20])

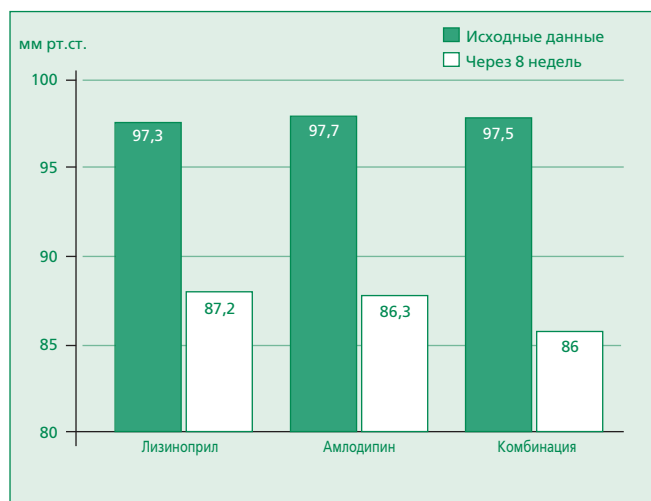


Рисунок 3. Динамика диастолического АД в исследовании HAMLET (адаптировано из[20])

лет с нелеченой или плохо контролируемой АГ 1-2 степени. Через 14 дней отмывочного периода, когда все больные получали плацебо, были рандомизированы 3 группы пациентов. Больные I группы получали лизиноприл 10 мг, пациенты II группы использовали амлодипин 5 мг, больные III группы принимали комбинированную терапию (лизиноприл 10 мг и амлодипин 5 мг). Контроль АД проводился в конце 2-й и 8-й нед приема препаратов [20]. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Через 8 недель лечения было отмечено снижение АД во всех трех группах больных. Максимальное снижение систолического АД с $156,4 \pm 9,6$ до $136,3 \pm 11,9$ мм рт.ст. и диастолического с $97,5 \pm 5,0$ до $86,0 \pm 6,6$ мм рт.ст. наблюдалось у пациентов, принимающих комбинацию препаратов, при этом снижение систолического АД было статистически значимым при сравнении с аналогичным показателем других групп (рис. 2, рис. 3). Значимых различий в снижении АД между

пациентами I и II группы не было [20].

Число пациентов, достигших целевых значений АД, составило 90,1% в группе комбинированной терапии по сравнению с 75,8% ($p=0,008$) в группе лизиноприла и 79,3% ($p=0,0333$) в группе амлодипина [20]. Статистически значимых различий между двумя группами больных, получавших монотерапию, выявлено не было.

Переносимость терапии во всех трех группах была хорошей, тяжелых побочных эффектов, явившихся причиной прекращения лечения не наблюдалось. Результаты работы доказали высокую эффективность и без-

опасность комбинации лизиноприла в дозе 10 мг и амлодипина в дозе 5 мг для лечения больных АГ [20].

Заключение

Таким образом, фиксированная комбинация лизиноприла и амлодипина представляет собой рациональное сочетание антигипертензивных средств. Хорошая переносимость и органопротективные свойства компонентов препарата позволяют рекомендовать данную комбинацию для лечения широкого круга пациентов АГ.

Литература

1. 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.
2. Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001;358(9294):1682-6.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6 приложение 2):3-32.
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. Morgan T.O., Anderson A.I., MacInnis R.J. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14(3):241-7.
6. 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.
7. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265(24):3255-64.
8. 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 randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):995-1003.
9. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351(9118):1755-62.
10. Waeber B. Managing hypertension in high-risk patients: lessons and promises from the STRATHE and ADVANCE trials. *J Hypertens Suppl* 2006;24(3):S19-27.
11. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906.
12. Jamerson K.A., Bakris G.L., Wun C.C. et al. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17(9):793-801.
13. Подзолков В.И., Осадчий К.К. Новые горизонты комбинированной терапии артериальной гипертензии. *Лечащий врач* 2008;(6):31-9.
14. Zanchetti A., Ruilope L.M., Cuspidi C. et al. Comparative effects of the ACE inhibitor fosinopril and the calcium antagonist amlodipine on left ventricular hypertrophy and urinary albumin excretion in hypertensive patients. Results of FOAM, a multicenter European study [Abstract]. *J Hypertens* 2001;19(Suppl 2):S92.
15. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997;349(9068):1787-92.
16. Hernández R.H., Armas-Hernández M.J., Velasco M. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. *Am J Ther* 2003;10(6):409-14.
17. Jørgensen B., Thaulow E.; Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis Study. Effects of amlodipine on ischemia after percutaneous transluminal coronary angioplasty: secondary results of the Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis (CAPARES) Study. *Am Heart J* 2003;145(6):1030-5.
18. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al, CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(18):2217-25.
19. McCarty M.F. Concurrent treatment with an ACE inhibitor may amplify the utility of calcium supplementation for control of hypertension. *Med Hypotheses* 2004;63(5):818-22.
20. Farsang, C., a HAMLET vizsgálók nevében: A lisinopril és az amlodipin kombinációjának elonyei az antihypertenzív terápiában. *Hypertonia és Nephrologia* 2004;8:72-8.

Поступила 28.02.2010

Принята в печать 30.03.2010

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ВЫСОКИМИ ДОЗАМИ АТОРВАСТАТИНА

А.Н. Мешков*

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

Эффективность и безопасность терапии высокими дозами atorvastatina

А.Н. Мешков*

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

Крупные эпидемиологические исследования убедительно показали, что гиперхолестеринемия — один из основных факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС). Коррекция гиперхолестеринемии посредством приема ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (статинов) как для первичной, так и для вторичной профилактики ИБС существенно снижает частоту осложнений и смерти от данного заболевания. При этом, чем ниже уровень липопротеинов низкой плотности крови, тем ниже риск сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Рассмотрены эффективность и безопасность терапии высокими дозами atorvastatina. Показано, что терапия высокими дозами atorvastatina у больных с дислипидемией и ИБС более эффективна в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений, чем стандартная терапия. Эта эффективность сохраняется и у пациентов с повторными сердечно-сосудистыми событиями. Atorvastatin в высокой дозе является безопасным и хорошо переносится. Наиболее серьезные побочные эффекты, связанные с использованием atorvastatina, — миопатии и рабдомиолиз — крайне редки. Применение одного из дженериков atorvastatina в дозе 80 мг/сут в исследовании АТЛАНТИКА было эффективно и безопасно. Однако данных по профилю эффективности и безопасности других дженериков atorvastatina в дозе 80 мг/сут недостаточно, и этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, ишемическая болезнь сердца, atorvastatin.

РФК 2010;6(2):197-200

Efficacy and safety of therapy with atorvastatin in high doses

A.N. Meshkov*

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

Large epidemiological trials shown that hypercholesterolemia is one of the main risk factor of ischemic heart disease (IHD). Correction of the hypercholesterolemia with GmG-CoA reductase inhibitors (statins) essentially reduces IHD morbidity and mortality. The lower serum level of low density lipoprotein is - the lower risk of cardiovascular diseases and their complications are. Efficacy and safety of atorvastatin therapy in high doses is discussed in patients with IHD and dyslipidemia. Atorvastatin in high doses is more effective than standard therapy for prevention of cardiovascular complications. Atorvastatin is also effective in patients with recurrent cardiovascular events. Atorvastatin in high doses is safe and well tolerated. Serious side effects due to atorvastatin use (myopathy and rhabdomyolysis) are very rare. Generic atorvastatin 80 mg OD in ATLANTIC study was effective and safe. However efficacy and safety of other atorvastatin generics in dose of 80 mg OD is not well studied and it is necessary further studies.

Key words: hypercholesterolemia, ischemic heart disease, atorvastatin.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(2):197-200

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): meshkov@cardio.ru

Крупные эпидемиологические исследования убедительно показали, что гиперхолестеринемия (ГХС) является одним из основных факторов риска развития ишемической болезни сердца [1, 2]. Коррекция гиперхолестеринемии посредством приема ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (статинов) как для первичной, так и для вторичной профилактики ИБС существенно снижает частоту осложнений и смерти при данном состоянии [3-5]. При этом чем ниже уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) крови, тем ниже риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений. В современных Российских рекомендациях по профилактике атеросклероза целевой уровень ХС ЛПНП для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и группы высокого риска развития ССЗ составляет менее 2,5 ммоль/л и еще более жесткий — менее 1,8 ммоль/л — для пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Достижение целевого уровня ХС ЛПНП

у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией является трудноразрешимой задачей. Так, в российской популяции больных ИБС средние значения ХС ЛПНП до лечения, по данным ряда исследований, составляют: Moscow Statin Survey (MSS, 2005; n=1000, ХС ЛПНП=4,17 ммоль/л) [6]; Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006 гг. (ОСКАР, 2006, n=6168, ХС ЛПНП=4,4 ммоль/л) [7]; Крестор: Эффективность и Безопасность (КЭБ, 2007, n=709, ХС ЛПНП=4,30 ммоль/л) [8] и АТЛАНТИКА (2008; n=632, ХС ЛПНП =4,22 ммоль/л) [9]. У этих пациентов необходимо снижать уровень ХС ЛПНП на 40-45%, а в ряде случаев и до 60%, для достижения целевого уровня ХС ЛПНП. К сожалению, комбинированная терапия статинами и эзетимибом не обладает в настоящий момент доказательной базой по твердым конечным точкам. Наиболее доказанным подходом в настоящее время является применение максимальных доз статинов. Atorvastatin является одним из наиболее эффективных, изученных, употребляемых и продаваемых препаратов из группы статинов в мире. В данном обзоре будут рассмотрены аспекты эффективности и безопасности терапии высокими дозами atorvastatina.

Сведения об авторах:

Мешков Алексей Николаевич, к. м. н., научный сотрудник отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Институт клинической кардиологии им А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс

Эффективность терапии высокими дозами аторвастатина

Эффективность терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут изучена в контролируемых клинических исследованиях у пациентов со стабильной ИБС и после инфаркта миокарда (TNT, IDEAL) [10–12], у пациентов с ОКС (PROVE-IT TIMI-22) [13], в исследовании по регрессии коронарного атеросклероза (REVERSAL) [14]

Исследование Treating to New Targets (TNT)

Двойное слепое рандомизированное исследование эффективности и безопасности выраженного снижения ХС ЛПНП ($< 2,6$ ммоль/л) у пациентов с ИБС [11]. В исследование были включены 10 001 пациент с ИБС и ХС ЛПНП $< 3,4$ ммоль/л, продолжительность наблюдения составила 4,9 года. Пациентам назначался аторвастатин 10 или 80 мг/сут. Первичной конечной точкой было возникновение первого сердечно-сосудистого события, определенного как смерть от ИБС, нефатальный и не связанный с инвазивной процедурой инфаркт миокарда (ИМ), оживление после остановки сердца и фатальный или нефатальный инсульт. Частота регистрации первичной конечной точки составила, соответственно, 10,9% и 8,7% — снижение относительного риска на 22% ($p < 0,001$). Прием большей дозы статина сочетался со снижением относительного риска нефатального инфаркта на 22% (4,9% против 6,2%, $p = 0,004$) и с уменьшением относительного риска фатального и нефатального инсульта на 25% (2,3% против 3,1%; $p = 0,02$). Объем TNT не позволил выявить статистически значимую разницу между двумя группами лечения по общей смертности. Смертность от ИБС в обеих группах была очень низкой (в сравнении с предшествовавшими исследованиями эффективности статинов во вторичной профилактике) и коронарные смерти составили только одну треть от всех случаев смерти. Вследствие этого 20-процентное уменьшение риска смерти от ИБС в группе рандомизированных к 80 мг аторвастатина оказалось недостаточным для изменения риска смерти от любой причины.

Дополнительный post-hoc анализ, определяющий относительный риск развития повторных сердечно-сосудистых событий в группах больных, принимавших аторвастатин 10 мг/сутки и аторвастатин 80 мг/сут, также показал преимущества высокодозовой терапии [15].

Исследование Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL)

Рандомизированное открытое сравнительное исследование эффективности аторвастатина в дозе 80 мг/сут и симвастатина в дозе 20–40 мг/сут для про-

филактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с гиперлипидемией и ИБС, перенесших ИМ, проживающих в Северной Европе [12]. В исследование были включены 8 888 больных. За 4,8 года наблюдения средние уровни ХС ЛПНП достигли 2,7 ммоль/л в группе симвастатина и 2,1 ммоль/л в группе аторвастатина (снижение ХС ЛПНП на 14,3% и 33,3% в группах симвастатина и аторвастатина, соответственно). Значимых различий по частоте наступления первичной конечной точки (фатальных случаев ИБС, нефатального ИМ, остановки сердца с реанимационными мероприятиями) в группах аторвастатина и симвастатина отмечено не было: 9,3% против 10,4% (отношение рисков (ОР) 0,89; $p = 0,07$). В группе аторвастатина была ниже частота нефатального ИМ (6,0% против 7,2%; ОР 0,83; $p = 0,02$), но не других составляющих первичной конечной точки. Частота основных сердечно-сосудистых событий (коронарные события и инсульт) была ниже в группе интенсивной терапии статинами (ОР 0,84; $p = 0,02$), как и частота всех коронарных событий (основные коронарные события плюс реваскуляризация и госпитализация по поводу нестабильной стенокардии; ОР 0,84; $p < 0,001$). Частота смерти не от сердечно-сосудистых причин и общая смертность статистически значимо не различались в обеих группах [12].

При проведении дополнительного post-hoc анализа было показано, что пациенты, принимавшие аторвастатин 80 мг/сутки, имели снижение относительного риска развития повторных сердечно-сосудистых событий в сравнении с группой симвастатина: первого — на 17% ($p < 0,0001$), второго — на 24% ($p < 0,0001$), третьего — на 19% ($p = 0,035$), четвертого — на 24% ($p = 0,058$), и пятого — на 28% ($p = 0,117$) [16].

Исследование Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL)

Двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование влияния правастатина в дозе 40 мг/сутки и аторвастатина в дозе 80 мг/сутки на уровень ХС ЛПНП, С-реактивного белка (СРБ) и размер атеромы коронарной артерии с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования у пациентов со стенозом коронарной артерии не менее 20% просвета и гиперхолестеринемией [14]. В исследование были включены 654 пациента. Основным критерий оценки эффективности — изменение объема атеромы через 18 мес по отношению к исходному объему. За 18 мес уровень ХС ЛПНП снизился до 2,8 ммоль/л ($-25,2\%$) в группе правастатина и до 2,0 ммоль/л ($-46,3\%$) в группе аторвастатина ($p < 0,0001$). Целевого значения (ниже 2,6 ммоль/л) достигли 67% пациентов группы правастатина и 97% группы аторвастатина. Существенное различие между группами отмечено в степени снижения СРБ — на 5,2% в группе правастатина и на 36,4% в группе

аторвастатина ($p < 0,0001$). Основным результатом исследования — у больных, получавших правастатин, объем атеромы увеличился на 2,7% ($p = 0,001$) в сравнении с исходным, тогда как в группе аторвастатина значимых изменений этого показателя не произошло ($-0,4\%$; $p = 0,98$). Таким образом, применение аторвастатина в максимальной дозе остановило прогрессирование атеросклеротических изменений коронарной артерии. Гиполипидемическое лечение в группе правастатина таким эффектом не сопровождалось [14].

Исследование Pravastatin or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE-IT)

Двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование эффективности правастатина в дозе 40 мг/сут и аторвастатина в дозе 80 мг/сут [13]. В исследование были включены 4 162 больных в первые 10 дней (медиана — 7 дней) госпитализации из-за развития острого коронарного синдрома (ОКС) как с подъемом, так и без подъема сегмента ST на ЭКГ после стабилизации состояния и выполнения (если оно планировалось) чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Первичная конечная точка включала в себя случаи смерти от любой причины, инфаркт миокарда, документированную нестабильную стенокардию, требовавшую госпитализации, процедуры реваскуляризации миокарда (выполненные в пределах 30 дней от рандомизации) и инсульты. Наблюдение продолжалось от 18 до 36 мес (в среднем 24 мес). События, входившие в первичную конечную точку, за 2 г произошли, соответственно, у 26,3% больных в группе правастатина и у 22,4% — в группе аторвастатина, отражая уменьшение риска на 16% в пользу аторвастатина ($p = 0,005$). По сумме таких конечных точек, как смерть, инфаркт миокарда и срочная реваскуляризация миокарда, различие составило 25% ($p < 0,001$). Таким образом, у больных, недавно перенесших ОКС, более интенсивное снижение уровней липидов в группе, принимавшей аторвастатин 80 мг/сут, обеспечило большую защиту от основных сердечно-сосудистых событий и смертельных исходов, чем в группе правастатина 40 мг/сут [13].

Безопасность терапии высокими дозами аторвастатина

Ранее приведенные данные показывают, что высокие дозы аторвастатина являются эффективными в снижении сердечно-сосудистых исходов у пациентов со стабильной ИБС и/или острым коронарным синдромом. Тем не менее, клиническая ценность статинов зависит не только от потенциала в снижении ХС ЛПНП, но и от их профиля переносимости и безопасности. Если препарат хорошо переносится, соблюдение его приема и

эффективность лечения будет возрастать [17]. Первый статин — ловастатин — был введен в клиническую практику в 1987 г [18]. В многочисленных исследованиях проанализированы заболеваемость и распространенность побочных эффектов, связанных со статинами. Хотя в этих исследованиях отмечалась низкая частота неблагоприятных событий, один представитель класса — церивастатин — был изъят из обращения в 2001 г в связи с существенным риском рабдомиолиза при высоких дозах его применения [19]. Поэтому не все статины имеют одинаковый профиль побочных эффектов, так что полученные результаты для одного статина в клинических испытаниях не могут быть экстраполированы на другие. Наиболее существенными побочными эффектами статинов являются мышечная токсичность и воздействие на ферменты печени (АСТ, АЛТ) [17, 20].

Три крупных исследования с высокими дозами аторвастатина при ИБС и ОКС, в которых было достигнуто и поддерживалось на протяжении длительного времени выраженное снижение ХС ЛПНП, дали огромный материал для характеристики безопасности данного препарата. Единственным отличием групп больных, в которых проводилось агрессивное гиполипидемическое лечение аторвастатином 80 мг/сут, была несколько большая частота (но малая по абсолютной величине) случаев повышения активности печеночных ферментов [10, 12, 13].

Применение высоких доз дженериков аторвастатина

Под дженериком подразумевают воспроизведенный лекарственный препарат, обладающий доказанной био- и терапевтической эквивалентностью с оригинальным лекарственным препаратом. Одним из преимуществ дженериков статинов является их более низкая стоимость по сравнению с оригинальными препаратами, что особенно актуально для терапии высокими дозами. В связи с этим встают вопросы эффективности и безопасности высоких доз дженерических форм аторвастатина, однако для большинства дженериков аторвастатина, зарегистрированных в РФ, крупных рандомизированных исследований с дозами 80 мг/сут для оценки эффективности и безопасности не проводилось. Имеются данные по применению дозы 80 мг/сут только для препарата аторис (в рамках проведенного в 2008 г в России исследования АТЛАНТИКА) [9].

Исследование АТЛАНТИКА «АТорис в Лечении пАциеНТов с ИБС И дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности»

Исследование АТЛАНТИКА — многоцентровое от-

крытое рандомизированное сравнительное контролируемое проспективное исследование, в которое были включены 655 пациентов, средний возраст которых незначительно превышал 60 лет, в 26 центрах (8 в Москве и 18 в других городах России) [9]. Продолжительность исследования составила 24 нед. Все пациенты были рандомизированы в 3 группы: в группе А пациенты получали аторис в дозе 10 мг в течение 6 мес; в группе В начальная доза аториса 10 мг титровалась до 20-40-80 мг с учетом достижения целевого уровня ХС-ЛНП на протяжении 6 мес; группа С была контрольной: в ней проводилась обычная терапия, которая была назначена пациентам после рандомизации, включая липидснижающие препараты. В группе А больные получали терапию стабильной дозой аторвастатина 10 мг/сут на протяжении всего периода. В группе В больные начинали лечение с дозы 10 мг/сут и на каждом визите при недостижении целевых уровней ХС ЛНП (<2,5 ммоль/л при вторичной и <3,0 ммоль/л при первичной профилактике), а на 4-й, 8-й и 12-й нед, соответственно, доза аторвастатина удваивалась. Дозу 80 мг/сут принимали 13% пациентов из группы В. В результате исследования было показано, что фиксированная доза аториса (10 мг) снижала уровень ХС-ЛНП на 31,1%, в группе титрования дозы ХС-ЛНП снизился на 38,6%, в контрольной группе (другие статины) — на 24,8%. Большинство больных (73%) в группе титрования достигли целевого уровня ХС-ЛНП, в то время как в группе контроля лишь 39%. Общее число нежелательных явлений (НЯ) составило 0,5% (у 1 пациента) в группе обычной

терапии (группа С); 4,1% (у 9 пациентов) в группе лечения в стабильной дозе аторвастатина 10 мг/сут (группа А) и 1,9% (у 4 больных) в группе титрования доз аторвастатина (группа В). Среднее число побочных эффектов достигло 2,1%. Частота серьезных НЯ, которые могли быть связаны с проводимым лечением, составила 1,8% (4 больных) в группе лечения аторвастатином в дозе 10 мг/сут и 0,5% (1 пациент) в группе увеличения доз аторвастатина. Значимых различий по динамике активности печеночных трансаминаз (АсАТ и АлАТ), а также КФК и побочных эффектов в виде миопатии за весь период наблюдения выявлено не было. Ни одного случая клинически выраженной миопатии на протяжении всего исследования зарегистрировано не было [9].

Заключение

В заключение можно отметить, что терапия высокими дозами аторвастатина у больных с дислипидемией и ИБС более эффективна в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений, чем стандартная терапия. Эта эффективность сохраняется и у пациентов с повторными сердечно-сосудистыми событиями. Высокие дозы аторвастатина являются безопасными и хорошо переносятся. Наиболее серьезные побочные эффекты, связанные с использованием аторвастатина, — миопатии и рабдомиолиз — крайне редки. В исследовании АТЛАНТИКА, единственном проведенном на настоящее время в России исследовании с дженериком аторвастатина в дозе 80 мг/сут, применение аториса было эффективным и безопасным.

Литература

1. Kannel W.B. Contributions of the Framingham Study to the conquest of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988;62(16):1109-12.
2. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D. et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97(18):1837-47.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-9.
4. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335(14):1001-9.
5. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998;279(20):1615-22.
6. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д. и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). *Сердце* 2006;5(6):324-8.
7. Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006;5(5):58-63.
8. Мареев В.Ю., Даниелян М. О. Крестор: Эффективность и Безопасность у больных ишемической болезнью сердца (дизайн и основные результаты исследования КЭБ). *Сердце* 2008;7(1):65-70.
9. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., Барбик-Жагар Б.. Аторвастатин в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности. Дизайн и основные результаты исследования АТЛАНТИКА. *Кардиология* 2008;48(11):4-13.
10. 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.
11. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425-35.
12. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study. *JAMA* 2005;294(19):2437-45.
13. Ray K.K., Cannon C.P., McCabe C.H. et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(8):1405-10.
14. Nissen S.E., Tuzcu E., Schoenhagen P. et al. for REVERSAL Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352(1):29-38.
15. LaRosa J.C., Deedwania P.C., Shepherd J. et al. Comparison of 80 versus 10 mg of atorvastatin on occurrence of cardiovascular events after the first event (from the Treating to New Targets [TNT] trial). *Am J Cardiol* 2010;105(3):283-7.
16. Tikkanen M.J., Szarek M., Fayyad R. et al. Total cardiovascular disease burden: comparing intensive with moderate statin therapy insights from the IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(25):2353-7.
17. Davidson M.H., Robinson J.G. Safety of aggressive lipid management. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(17):1753-62.
18. Downs J.R., Clearfield D.O., Weis S. et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*. *JAMA* 1998;279(20):1615-22.
19. Davidson M.H. Controversy surrounding the safety of cerivastatin. *Expert Opin Drug Saf* 2002;1(3):207-12.
20. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007;370(9601):1781-90.

Поступила 29.03.2010

Принята в печать 30.03.2010



Надежный путь к цели

АТОРИС®

таблетки по 10 мг, 20 мг и 40 мг

аторвастатин

Показания: Гиперлипидемия (первичная гиперхолестеринемия типов IIa и IIb, включая полигенную гиперхолестеринемию, гетерозиготную наследственную гиперхолестеринемию, смешанную гиперлипидемию, гомозиготную наследственную гиперхолестеринемию). **Способ применения и**

дозы: Аторис принимается один раз в сутки, независимо от приема пищи, в одно и то же время. Начальная доза – 10 мг, максимальная доза 80 мг.

Форма отпуска: Только по рецепту врача. **Упаковка:** 10 и 30 таблеток, покрытых оболочкой, по 10 мг, 20 мг и 40 мг.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

123022, Москва, ул. 2-ая Звенигородская, д. 13, стр. 41, 5 этаж, стр. 43, 6 этаж
Тел.: (495) 739 6600, факс: (495) 739 6601, e-mail: info@krka.ru, www.krka.ru



Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления, последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели – созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.

БИДОП®

бисопролол

ТРАЕКТОРИЯ АКТИВНОЙ ЖИЗНИ



 **ОБЛАДАЕТ ВЫСОКОЙ КАРДИОСЕЛЕКТИВНОСТЬЮ**

 **УДОБЕН В ПРИМЕНЕНИИ: 1 РАЗ В СУТКИ**

 **ПРЕДОТВРАЩАЕТ РАЗВИТИЕ ПРИСТУПОВ
СТЕНОКАРДИИ**

 **УВЕЛИЧИВАЕТ ТОЛЕРАНТНОСТЬ
К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ**

 **ОБЛАДАЕТ ВЫСОКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ
ЛЕЧЕНИЯ АГ**



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия) г. Москва
119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8,
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ БЕТА-БЛОКАТОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

С.Р. Гиляревский*, И.М. Кузьмина

Отделение неотложной кардиологии для больных острым инфарктом миокарда, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. 129090 Москва, Б. Сухаревская пл., 3

Клинические подходы к интерпретации результатов клинических исследований бета-блокаторов при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью

С.Р. Гиляревский*, И.М. Кузьмина

Отделение неотложной кардиологии для больных острым инфарктом миокарда, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. 129090 Москва, Б. Сухаревская пл., 3

Рассматриваются современные подходы к выбору бета-блокаторов при лечении больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от статистической и клинической значимости результатов рандомизированных клинических исследований. Обсуждается понятие «класс эффекта» и правомочность его использования при определении тактики применения бета-блокаторов. Приводятся данные о применении бисопролола для профилактики внезапной смерти у больных с систолической дисфункцией левого желудочка.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, бисопролол.

РФК 2010;6(2):201–205

Clinical approaches to interpretation of clinical trials results on beta-blockers for the treatment of patients with chronic heart failure

S.R. Giljarevskiy*, I.M. Kuzmina

Emergency cardiac care unit for the patients with acute myocardial infarction, Research Institute for Emergency Medical Care named after N.V. Sklifosovsky. Bolshaya Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129090 Russia

Modern approaches to a choice of beta-blockers for treatment of patients with chronic heart failure depending on the statistical and clinical significance of randomized clinical trials results are considered. Beta-blocker «class-effect» is discussed in context of beta-blocker therapeutic tactics. Data about bisoprolol usage for prevention of sudden death in patients with left ventricle systolic dysfunction is also presented.

Key words: chronic heart failure, bisoprolol.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(2):201–205

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sgilarevsky@rambler.ru

Введение

Понятие «класс эффект» стало достаточно распространенной концепцией в современном здравоохранении. Концепция «класс эффекта» стала популярна на относительно раннем этапе развития доказательной кардиологии, когда в ходе выполнения рандомизированных клинических исследований (РКИ) удалось продемонстрировать улучшение прогноза с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной систолической функцией левого желудочка за счет применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и бета-блокаторов. Однако вскоре становится очевидным, что далеко не все препараты, относящиеся к классу бета-блокаторов, одинаково эффективны для профилактики развития неблагоприятных клинических исходов у таких больных [1].

Сведения об авторах:

Гиляревский Сергей Руджерович, д. м. н., профессор, руководитель отделения неотложной кардиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Кузьмина Ирина Михайловна, к. м. н., вед. н. с. отделения неотложной кардиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Бета-блокаторы: доказательная база

Необходимость соблюдения формальных критериев при выборе препарата для лечения кардиологического больного касается препаратов любых классов, но возможно, бета-блокаторов в несколько большей степени. В связи с этим, по-видимому, не вполне обоснованным можно считать включение небиволола в некоторых клинических рекомендациях в перечень бета-блокаторов для лечения больных ХСН на фоне сниженной систолической функцией ЛЖ. Следует напомнить, что результаты лишь трех крупных и хорошо организованных РКИ (MERIT-HF – Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure, CIBIS II – Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study и COPENICUS – Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) по оценке применения бета-блокаторов (метопролола сукцината, бисопролола и карведилола) по сравнению с плацебо свидетельствовали о снижении смертности, которое достигало примерно 35%.

В то же время, в ходе выполнения исследования SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with heart failure) [2] применение небиволола по сравнению с плацебо у больных ХСН старше 70 лет приводило не к стати-

стически значимому снижению общей смертности, а лишь к снижению основного комбинированного показателя общей смертности или частоты госпитализаций по поводу ССЗ. Кроме того, снижение риска неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной комбинированный показатель общей смертности и частоты госпитализаций по поводу ССЗ, в целом достигало пограничной статистической значимости (отношение риска 0,86 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,74 до 0,99; $p=0,039$).

Следует отметить, что важным показателем клинической значимости полученных результатов считается разница между предполагаемым до начала исследования снижением основного показателя и реальным его снижением в ходе выполнения исследования. При планировании исследования SENIORS авторы рассчитывали объем выборки, исходя из предположения о том, что прием небиволола по сравнению с плацебо приведет к снижению риска развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель, на 25%. Однако реальное снижение основного показателя достигало лишь 14%. Причем верхняя граница 95% ДИ приближалась к 1, а нижняя граница ДИ практически не отличалась от границы предполагаемого снижения риска. Такие характеристики ДИ, с одной стороны, свидетельствуют лишь о пограничной статистической значимости полученных в ходе исследования SENIORS результатов, а с другой — об их невысокой клинической значимости [3].

В то же время, в ходе выполнения исследований MERIT-HF, CIBIS II и COPENICUS отмечалась не только высокая статистическая, но и клиническая значимость полученных доказательств эффективности применения метопролола сукцината, бисопролола и карведилола, соответственно. Причем, в отличие от исследования SENIORS, в исследованиях MERIT-HF, CIBIS II и COPENICUS для определения эффективности терапии использовали не комбинированный показатель, а общую смертность, которая считается «золотым стандартом» для оценки результатов вмешательств у больных ХСН.

При планировании исследования CIBIS II авторы предполагали, что применение бисопролола по сравнению с плацебо у больных ХСН, соответствующей III-IV функциональному классу (ФК) по классификации NYHA, приведет к снижению общей смертности на 25%. Результаты исследования свидетельствовали о снижении смертности на 34% (отношение риска 0,66 при 95% ДИ от 0,54 до 0,81; $p<0,0001$), т.е. эффект был выше предполагаемого. Более того, верхняя граница ДИ отношения риска была очень близка к границе предполагаемой эффективности, что свидетельствует о высокой клинической значимости полученных результатов.

В ходе выполнения клинических исследований по клинической оценке эффективности применения метопролола сукцината, бисопролола и карведилола были получены данные, которые определяют особое место этих препаратов в лечении больных ХСН. В частности, результаты исследования MERIT-HF свидетельствовали об эффективности применения метопролола сукцината у широкого круга больных ХСН, относящейся ко II-IV ФК по классификации NYHA. В ходе выполнения исследования COPENICUS эффективность применения карведилола отмечалась у больных с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 25%. Наконец, эффективность применения бисопролола была доказана не только в ходе выполнения исследования CIBIS II, результаты которого, как указывалось выше, свидетельствовали о снижении смертности на 34% за счет применения бисопролола, но и в ходе выполнения исследования CIBIS III [4].

Целью этого исследования было сравнение влияния начальной монотерапии бисопрололом или эналаприлом в течение 6 мес с последующим сочетанным применением обоих препаратов в течение еще 18 мес на смертность и частоту госпитализаций больных ХСН, относящейся ко II или III ФК по классификации NYHA, и снижением ФВ ЛЖ до 35% и менее. Дело в том, что в современных рекомендациях по лечению ХСН предлагается начинать терапию с применения ингибиторов АПФ, а бета-блокаторы использовать в дополнение к ним [5, 6]. Однако такая последовательность применения препаратов в основном обусловлена тем, что первыми были получены доказательства эффективности ингибиторов АПФ [7-10]. После этого считалось неэтичным отказываться от использования ингибиторов АПФ при лечении ХСН, поэтому оценку эффективности любых новых лекарственных средств для лечения ХСН, включая бета-блокаторы, проводили на фоне применения ингибиторов АПФ. Современная стандартная терапия ХСН подразумевает использование препаратов обоих классов. Однако может иметь значение последовательность начальной терапии. Часто препараты обоих классов применяют в недостаточно эффективных дозах; кроме того, в течение длительного периода больные принимают лишь один препарат [11, 12]. Вероятность достижения желаемой дозы выше при использовании того препарата, с которого начинают лечение, т.е. доза ингибитора АПФ обычно в большей степени приближается к желаемой, чем доза бета-блокатора, если он вообще применяется [11, 12]. Более того, теоретически начальная терапия бета-блокатором может быть эффективнее, чем ингибиторами АПФ. При развитии ХСН активация симпатической нервной системы возникает на более ранних стадиях, чем активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [13]. Ранняя активация сим-

патической нервной системы, вероятно, играет основную роль в развитии внезапной смерти на ранних стадиях ХСН, а также у больных со слабо или умеренно выраженными симптомами ХСН. Например, в ходе выполнения исследований CIBIS II, MERIT-HF US и Carvedilol Program добавление бета-блокатора к стандартной терапии ингибитором АПФ и диуретиком приводило к дополнительному снижению риска внезапной смерти на 44, 41 и 54%, соответственно.

Бета-блокаторы эффективно подавляют не только повышенную активность симпатической нервной системы, но и РААС, в то время как ингибиторы АПФ оказывают менее выраженное влияние на симпатическую нервную систему [14, 15]. На ранних стадиях и при слабовыраженных симптомах ХСН смерть от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) обычно наступает внезапно [16-18].

Вернемся опять к исследованию CIBIS III [4]. Результаты анализа данных, полученных в ходе выполнения исследования CIBIS III, проводимого в зависимости от реально применявшегося лечения, не подтвердили гипотезу о том, что начальная терапия бисопрололом у больных ХСН и сниженной ФВ ЛЖ не менее эффективна, чем начальная терапия эналаприлом. Однако в целом полученные результаты могут свидетельствовать об одинаковой эффективности и безопасности начальной терапии бисопрололом или эналаприлом у таких пациентов.

Именно поэтому, с клинической точки зрения, особое внимание привлекают те результаты исследования CIBIS III, которые свидетельствовали о том, что начальная (в течение первых 6 мес) монотерапия бисопрололом по сравнению с начальной монотерапией эналаприлом в течение первого года наблюдения приводила к статистически значимому снижению риска внезапной смерти (на 46%, $p < 0,05$). Так, в течение первых 5,3 мес монотерапии в группе бисопролола лишь 8 из 23 (34,8%) смертельных исходов наступали внезапно, в то время как в группе начальной терапии эналаприлом 16 из 32 (50%) смертельных исходов были обусловлены внезапной смертью (отношение риска 0,50 при 95% ДИ от 0,21 до 1,16; $p = 0,107$) [19]. В течение первого года наблюдения в группе начальной терапии бисопрололом только 16 из 42 (38,1%) случаев смерти были обусловлены внезапной смертью, в то время как в группе начальной терапии эналаприлом внезапно умерли 29 из 60 умерших больных (отношение риска 0,54 при 95% ДИ от 0,29 до 1,00; $p = 0,049$). Таким образом, результаты исследования CIBIS III свидетельствовали о том, что у больных 65 лет и старше со слабо или умеренно выраженными симптомами ХСН и ФВ ЛЖ 35% и менее начальная терапия бисопрололом сопровождалась более эффективным снижением риска внезапной смерти по сравнению с начальной терапией

ей эналаприлом в течение первого года наблюдения. Следует отметить, что снижение риска внезапной смерти за счет начального применения бисопролола по сравнению с эналаприлом сопровождалось сходной тенденцией к снижению и общей смертности. Такие результаты свидетельствуют о том, что применение бисопролола не просто изменяло структуру смертности в сторону уменьшения доли внезапной смерти за счет увеличения смертности от прогрессирования ХСН или других механизмов смерти, а обуславливало тенденцию к снижению смертности в целом.

Полученные данные представляются важными, поскольку в настоящее время внезапная смерть занимает очень большое место в структуре механизмов смерти больных ХСН. Так, в ходе выполнения исследования ATLAS (Assessment of treatment with lisinopril and survival) [20], включавшего 3164 больных ХСН, соответствующей II-IV ФК по классификации NYHA, в 48% случаев смерти она наступала внезапно.

Значимость дозы бета-блокаторов

В ходе выполнения исследования CIBIS III было установлено, что чем больше дозы исследуемых препаратов приближались к желаемым, тем более выраженным было снижение смертности и частоты госпитализаций. Причем такая связь между дозой исследуемого препарата и снижением смертности в большей степени отмечалась для бисопролола, а не эналаприла. Так, при использовании дозы бисопролола, которая составляла не менее 50% от желаемой, риск смерти был на 66% меньше по сравнению с применением менее высоких доз. Такое различие в частоте развития неблагоприятных клинических исходов нельзя было объяснить более тяжелым состоянием больных, у которых могли использовать менее высокие дозы бисопролола, поскольку наличие указанной связи подтверждалось и результатами анализа, выполненного с учетом 19 исходных характеристик больных, включая ФК NYHA, ФВ ЛЖ, возраст, пол, применение препаратов других классов и сопутствующие заболевания. Эти данные отличаются от результатов исследования CIBIS II, в ходе которого снижение смертности статистически значимо не различалось при использовании доз бисопролола, соответствующих разным терциям [21]. Возможно, дело даже не столько в достижении более высокой дозы бета-блокатора, сколько в достаточном снижении ЧСС за счет его применения. По крайней мере, об этом свидетельствовали результаты вторичного анализа данных об участниках исследования MERIT-HF [22] и данные, полученные в ходе недавно выполнения мета-анализа РКИ [23]. Ответная реакция ЧСС отражает полноту бета-блокирующего эффекта, который у разных больных достигается за счет использования разных доз бета-блокаторов. Как бы там ни

было, считается, что при подборе доз бета-блокаторов следует стремиться достигать тех доз, которые применяли в ходе выполнения РКИ, естественно, с учетом их переносимости. Следует отметить, что в ходе выполнения исследования CIBIS-ELD [24], специально организованного для сравнения переносимости применения карведилола и бисопролола у больных пожилого возраста, не отмечалось различий в переносимости двух бета-блокаторов, но дозы обоих препаратов, к сожалению, существенно отличались от желаемых.

Данные об эффективности применения более высоких доз бисопролола для улучшения выживаемости больных ХСН, которые были получены в ходе исследования CIBIS III, представляются очень важными. В реальной клинической практике одним из главных недостатков в тактике применения бета-блокаторов продолжает оставаться использование недостаточно высоких доз. В ходе выполнения обсервационного исследования Impact-Reco [25], посвященного оценке качества лечения больных ХСН в Европе, было установлено, что лишь у 18% больных ХСН применяют желаемые дозы бета-блокаторов и только у 47% больных доза бета-блокатора соответствовала хотя бы 50% от желаемой дозы. Данные, полученные при повторном обследовании, выполненном в рамках программы Impact-Reco, свидетельствовали об отсутствии существенного увеличения применяемых доз бета-блокаторов. Так, по сравнению с результатами первого обследования, выполненного в 2007 г., частота достижения желаемых доз к 2009 г. возрастала лишь с 18 до 23%, а частота применения доз, которые хотя бы на 50% соответствовали желаемым, увеличивалась лишь с 41 до 54% [26].

Применение бисопролола для улучшения прогноза больных с высоким риском развития осложнений сосудистых заболеваний

Следует отметить, что применение бисопролола приводило к снижению смертности не только у больных ХСН (в ходе выполнения исследований CIBIS II и CIBIS III), но и у больных со средним риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которым выполняли хирургические операции, не связанные с вмешательством на сердце и сосудах. В исследование DECREASE-IV [27], открытое рандомизированное исследование с использованием факторного протокола 2х2, были включены 1066 больных со средним риском развития осложнений ССЗ, у которых выполнялись хирургические операции, не связанные с вмешательством на сердце и сосудах. Средний риск определяли

как риск смерти или развития инфаркта миокарда (ИМ) в периоперационный период в диапазоне от 1 до 6%, который в каждом случае рассчитывали с использованием клинических данных и типа операции. В соответствии с факторным проколом до хирургического вмешательства больных распределяли в группы приема бисопролола, флувастатина, сочетанной терапии этими препаратами и группу контроля. Медиана продолжительности наблюдения за больными достигала 34 дней. Начальная доза бисопролола составляла 2,5 мг/сут и далее подбиралась с учетом ЧСС в периоперационный период до достижения ЧСС от 50 до 70 уд/мин. Флувастатин применяли в постоянной дозе 80 мг/сут. Эффективность терапии оценивали с помощью комбинированного показателя смертности от заболевания сердца и частоты развития ИМ в течение 30 дней после хирургического вмешательства. В группе приема бисопролола по сравнению с группой контроля отмечалось статистически значимое снижение на 66% частоты развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной комбинированный показатель: такие исходы развились у 2,1 и 6,0% больных, соответственно (отношение риска 0,34 при 95% ДИ от 0,17 до 0,67; $p=0,002$). В то же время, хотя прием флувастатина приводил к снижению основного показателя, его выраженность не достигала статистической значимости ($p=0,17$). Следует отметить, что в ходе выполнения более крупного исследования POISE (Perioperative ischemic evaluation study) [28] использование метопролола сукцината для профилактики осложнений ССЗ у больных, которым выполнялись операции, не связанные с вмешательством на сердце, были получены не столь однозначные результаты.

Заключение

Таким образом, при выборе бета-блокатора для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или профилактики развития осложнений ССЗ следует ориентироваться, прежде всего, на доказательную базу применения определенного препарата. В ходе выполнения исследований по оценке эффективности бета-блокатора должно быть установлено не только статистически значимое снижение риска развития соответствующих осложнений ССЗ, но и достаточно высокая клиническая значимость полученных результатов. Вместо концепции «класс эффекта» все более обоснованной становится концепция «использования соответствующего препарата у больного с определенными характеристиками», которая в наибольшей степени согласуется с принципами доказательной медицины.

Литература

1. Anderson J.L., Krause-Steinrauf H., Goldman S. et al. Failure of benefit and early hazard of bucindolol for Class IV heart failure. *J Card Fail* 2003;9(4):266-77.
2. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26(3):215-25.
3. Kaul S., Diamond G.A. Trial and Error. How to Avoid Commonly Encountered Limitations of Published Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(5):415-27.
4. Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silke B. et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. Results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112(16):2426-35.
5. Swedberg K., Cleland J., Dargie H. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005;26(11):1115-40.
6. Hunt S.A., Baker D.W., Chin M.H. et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001;104(24):2996-3007.
7. Garg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273(18):1450-6.
8. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353(9146):9-13.
9. MERIT-HF Study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353(9169):2001-7.
10. Packer M., Coats A.J., Fowler M.B. et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344(2):1651-8.
11. Cleland J.G., Cohen-Solal A., Aguilar J.C. et al; IMPROVEMENT of Heart Failure Programme Committees and Investigators. Improvement programme in evaluation and management; Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of The European Society of Cardiology. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet* 2002;360(9346):1631-9.
12. Davies M., Hobbs F., Davis R. et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet* 2001;358(9280):439-44.
13. Packer M. Pathophysiology of heart failure. *Lancet* 1992;340(8811):88-95.
14. Campbell D.J., Aggarwal A., Esler M., Kaye D. Beta-blockers, angiotensin II, and ACE inhibitors in patients with heart failure. *Lancet* 2001;358(9293):1609-10.
15. Teisman A.C., van Veldhuisen D.J., Boomsma F. et al. Chronic beta-blocker treatment in patients with advanced heart failure: effects on neurohormones. *Int J Cardiol* 2000;73(1):7-14.
16. Uretsky B.F., Sheahan R.G. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking? *J Am Coll Cardiol* 1997;30(7):1589-97.
17. Huikuri H.V., Castellanos A., Myerburg R.J. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345(20):1473-82.
18. Lane R.E., Cowie M.R., Chow A.W. Prediction and prevention of sudden cardiac death in heart failure. *Heart* 2005(5);91:674-80.
19. Dobre D., van Veldhuisen D.J., Goulder M.A. et al. Clinical effects of initial 6 months monotherapy with bisoprolol versus enalapril in the treatment of patients with mild to moderate chronic heart failure. Data from the CIBIS III Trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008;22(5):399-405.
20. Poole-Wilson P.A., Uretsky B.F., Thygesen K. et al. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. *Heart* 2003;89(1):42-8.
21. Simon T., Mary-Krause M., Funck-Brentano C. et al. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *Eur Heart J* 2003;24(6):552-9.
22. Wikstrand J., Hjalmarsen A., Waagstein F. et al. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2002;40(3):491-8.
23. McAlister F.A., Wiebe N., Ezekowitz J.A. et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150(11):784-94.
24. Cleland J.G., Coletta A.P., Torabi A., Clark A.L. Clinical trials update from the European Society of Cardiology heart failure meeting 2009: CHANCE, B-Convinced, CHAT, CIBIS-ELD, and Signal-HF. *Eur J Heart Fail* 2009;11(8):802-5.
25. de Groote P., Isnard R., Assayag P. et al. Is the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment being filled? Insights from the IMPACT RECO survey. *Eur J Heart Fail* 2007;9(12):1205-11.
26. de Groote P., Isnard R., Clerson P. et al. Improvement in the management of chronic heart failure since the publication of the updated guidelines of the European Society of Cardiology. The Impact-Reco Programme. *Eur J Heart Fail* 2009;11(1):85-91.
27. Dunkelgrun M., Boersma E., Schouten O. et al. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg* 2009;249(6):921-926.
28. POISE Study Group, Devereaux P.J., Yang H., Yusuf S. et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9627):1839-47.

Поступила 06.04.2010

Принята в печать 07.04.2010

РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

А.Н. Бритов, М.М. Быстрова*

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

Резистентная артериальная гипертензия: современные подходы к диагностике и лечению

А.Н. Бритов, М.М. Быстрова*

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

Резистентную артериальную гипертензию (АГ) диагностируют, если при приеме трех антигипертензивных препаратов разных классов (включая диуретик) в оптимальных дозах не удается достичь целевого артериального давления (АД). Распространенность резистентной АГ высока и достигает 10-30% у больных АГ. Однако зачастую отсутствие контроля АД связано с невыполнением пациентами врачебных рекомендаций, неадекватной оценкой уровня АД либо эффектом «белого халата», что относится к случаям псевдорезистентности. Ожирение, избыточное употребление соли, алкоголя и прием некоторых лекарственных препаратов ухудшает контроль АД. У больных резистентной АГ чаще выявляют вторичные причины АГ - синдром ночного апноэ, заболевания почек, стеноз почечной артерии, первичный альдостеронизм. Специфическое лечение этих заболеваний улучшает контроль АД и отдаленный прогноз. Успешное лечение резистентной АГ требует выявления и коррекции обратимых факторов риска и причин вторичной АГ, использования эффективной комбинированной терапии, включающей антагонисты альдостерона. Повышение приверженности больных является одним из ключевых факторов эффективного лечения.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, диагностика, лечение.

РФК 2010;6(2):206-211

Refractory hypertension – modern approaches to diagnostics and treatment

A.N. Britov, M.M. Bystrova*

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

The refractory arterial hypertension (HT) is diagnosed, if therapy with three antihypertensive drugs from different classes (including a diuretic) in optimal doses did not provide target blood pressure (BP) level. Prevalence of a refractory HT is high and reaches up 10-30% among hypertensive patients. However, poor BP control is often caused by patient non-compliance with the medical recommendations, an inadequate estimation of BP level, and "white coat" HT. It is classified as a pseudo resistance. Obesity, salt and alcohol over-consumption, taking some drugs worsen BP control. Secondary HT causes (sleep apnea syndrome, kidney diseases, renal artery stenosis, and primary hyperaldosteronism) are more possible in patients with refractory HT. Specific treatment of these diseases improves BP control and long-term prognosis. Successful treatment of refractory HT includes detection and correction of reversible risk factors and reasons of the secondary HT, use of the effective combined therapy with the aldosterone antagonist. Improvement of patient compliance is one of key factors of effective treatment.

Key words: refractory arterial hypertension, diagnostics, treatment.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(2):206-211

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drbystrova@hotmail.com

Проблема контроля артериальной гипертензии (АГ) не теряет своей актуальности в настоящее время. Несмотря на современные возможности фармакотерапии АГ, наряду с немедикаментозными методами и повышением уровня знаний об АГ как врачей, так и самих пациентов, процент достижения целевого уровня АД в популяции остается недостаточным. Особый интерес для клиницистов представляет резистентная артериальная гипертензия, которая диагностируется, если при приеме трех антигипертензивных препаратов разных классов (включая диуретик) в оптимальных дозах не удается достичь целевого артериального давления (АД) [1]. При этом пациенты, у которых АД контролируется приемом 4-х и более препаратов, также должны расцениваться как резистентные (рефрактерные) к лечению [2].

Целевым АД для большинства больных является уровень ниже 140/90 мм рт.ст., а для больных сахарным

диабетом и высоким или очень высоким риском (инсульт, инфаркт миокарда, протеинурия, хроническая почечная недостаточность) — ниже 130/80 мм рт.ст. Распространенность резистентной АГ достаточно высока и достигает 10-30% среди больных АГ [2,3], хотя исследований с учетом более низких уровней целевого АД не проводилось. У лиц с резистентной АГ более высока вероятность выявления вторичных, потенциально обратимых причин АГ. Однако зачастую отсутствие контроля АД связано с неадекватным подбором антигипертензивной терапии, невыполнением пациентами врачебных рекомендаций либо неадекватной оценкой уровня АД. При этом необходимо помнить, что возможно сочетание ассоциированных факторов и вторичных форм АГ. В связи с этим перед началом углубленного диагностического поиска необходимо последовательно оценить адекватность получаемой пациентом терапии, что заложено в самом определении резистентной АГ, а также исключить псевдорезистентность и псевдогипертензию.

Псевдорезистентность

Неправильная техника измерения АД может сопровождаться «завышением» уровня АД. Наиболее ча-

Сведения об авторах:

Бритов Анатолий Николаевич, д.м.н., профессор, вед.н.с. отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Быстрова Мария Михайловна, к.м.н., с.н.с. отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ (до 2006 г)

сто встречаемые ошибки: измерение АД без предварительного отдыха, а также использование стандартной манжеты у пациентов с окружностью предплечья > 35 см.

Для правильного измерения АД необходимо придерживаться следующих рекомендаций:

- использовать откалиброванные приборы;
- пациент должен сидеть в удобной позе, рука расположена на столе на уровне сердца;
- исключается употребление кофе и крепкого чая в течение 1 ч перед исследованием;
- рекомендуется не курить в течение 30 мин до измерения АД;
- АД измеряется в покое после 5 мин отдыха; в случае, если процедуре измерения АД предшествовала значительная физическая или эмоциональная нагрузка, период отдыха продлить до 15-30 мин;
- размер манжеты должен соответствовать размеру руки: резиновая раздуваемая часть манжеты должна охватывать не менее 80% окружности плеча; середина манжеты находится над плечевой артерией, нижний край манжеты должен быть на 2,5 см выше локтевого сгиба; между манжетой и поверхностью плеча должен проходить палец;
- нагнетание воздуха в манжету до уровня давления, на 20 мм рт.ст. превышающего САД (по исчезновению пульса), должно быть быстрым, выпускание медленным (2 мм рт.ст. в 1 с);
- при первичном осмотре следует измерить АД на обеих руках; в дальнейшем измерения проводят на той руке, где АД выше;
- измерение АД на каждой руке следует выполнить не менее 2 раз с интервалом не менее минуты; при разнице > 5 мм рт.ст. производят дополнительное измерение; оценивают среднее значение двух последних измерений.

Низкая приверженность лечению является одной из основных причин недостаточного контроля АД. С пациентом необходимо обсудить успешность соблюдения предписанной терапии, включая обсуждение побочных эффектов, стоимости терапии, неудобств приема, что может снижать приверженность больных. Иногда более объективную информацию о том, как пациент придерживается врачебных рекомендаций, могут предоставить родственники, однако разговор с ними рекомендуется проводить в присутствии самого пациента.

Эффект «белого халата» — явление, известное как повышение АД на приеме у врача при более низких значениях АД вне клиники, — может привести к ошибочному мнению о резистентности к лечению. При измерении АД пациентом в домашних условиях большое значение имеет правильная техника измерения, а также использование валидированных откалиброванных тонометров. Принято считать, что величина АД, рав-

ная 140/90 мм рт.ст., измеренная на приеме у врача, примерно соответствует уровням АД 130-135/80-85 мм рт.ст. при самостоятельном измерении дома.

Псевдогипертензия

Феномен псевдогипертензии чаще всего наблюдается у пожилых пациентов. Вследствие выраженных атеросклеротических изменений ригидной сосудистой стенки показатели АД, измеренного по методу Короткова, не соответствуют истинному (внутриартериальному) уровню. Таким образом, для достижения компрессии ригидной артерии плечевой артерии требуется более высокий (выше внутриартериального) уровень давления в манжете, что приводит к ложному завышению АД.

Псевдогипертензию у пациента можно заподозрить при наличии следующих признаков:

- стабильная АГ при отсутствии поражения органов-мишеней;
- появление симптомов гипотонии (головокружение, утомляемость) на фоне лечения при отсутствии выраженного снижения АД;
- кальцификация плечевой или других артерий по данным рентгенологического исследования;
- более высокий уровень АД в плечевой артерии по сравнению с АД на нижних конечностях.

Псевдогипертензию можно выявить при положительной пробе Ослера: пальпаторно контролируют пульсацию лучевой артерий при нагнетании воздуха в манжету выше уровня САД, определенного аускультативно. Если лучевая артерия пальпируется при более высоком САД, пробу считают положительной. Внутриартериальное измерение АД позволяет подтвердить диагноз, однако мало применимо в клинической практике.

Факторы, связанные с образом жизни

Ожирение, особенно абдоминальное ожирение (АО), ассоциируется с более тяжелой АГ, большим количеством лекарственных препаратов и меньшей вероятностью достижения целевых значений АД. Оценить избыточную массу тела можно путем расчета индекса массы тела (ИМТ) — отношения веса к площади поверхности тела ($\text{кг}/\text{м}^2$). Нормальный ИМТ равен 19-25 $\text{кг}/\text{м}^2$. При ИМТ $> 25 \text{ кг}/\text{м}^2$ говорят об избыточной массе тела, а при ИМТ $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ — об ожирении. Для оценки АО рекомендуется измерять окружность талии, которая у мужчин не должна превышать 102 см, а у женщин — 88 см. Пациенты с ожирением или с избыточной массой тела чаще страдают резистентной АГ.

Избыточное потребление натрия с пищей повышает АД, а также снижает эффективность многих классов антигипертензивных препаратов. Этот эффект более выражен у пожилых, а также у пациентов с хроническими заболеваниями почек. При подозрении на перегрузку объемом проводится определение натрия в суточной

моче. При этом часто обнаруживается неадекватность в выполнении диетических рекомендаций. У пациентов, не соблюдающих низкосолевую диету, экскреция натрия с мочой повышена.

Злоупотребление алкоголем также является фактором риска как самой АГ, так и резистентности к антигипертензивному лечению.

Лекарственные взаимодействия

Некоторые классы лекарственных препаратов могут повышать АД и вносить вклад в развитие резистентной АГ (табл.).

Таблица. Препараты, уменьшающие эффективность антигипертензивной терапии

Ненаркотические анальгетики:
– нестероидные противовоспалительные средства (НПВС);
– селективные ингибиторы циклооксигеназы-2
Симпатомиметические средства (в т.ч. для местного применения)
Стероиды (оральные контрацептивы, глюкокортикостероиды, анаболики)
Циклоспорин
Эритропоэтин
Трициклические антидепрессанты
Лакрица
Наркотические вещества, а также синдром их отмены

Наибольшее значение в клинической практике имеет сопутствующий прием НПВС, учитывающий широкую распространенность использования этих препаратов. НПВС снижают эффективность практически всех классов антигипертензивных препаратов. При этом прием НПВС *per se* вызывает, как правило, небольшое, но предсказуемое повышение АД. У чувствительных лиц могут наблюдаться выраженное повышение АД, значимая задержка жидкости, острая почечная недостаточность. При длительном приеме может развиваться тубулоинтерстициальная нефропатия и хроническая почечная недостаточность (ХПН). Риск развития побочных эффектов выше у пожилых, а также у пациентов с сахарным диабетом и хроническими заболеваниями почек.

Вторичные причины АГ

У пациентов с резистентной АГ нередко могут быть выявлены заболевания, приводящие к развитию вторичной АГ. К ним относятся синдром ночного апноэ, заболевания почек, стеноз почечной артерии, первичный альдостеронизм. Значительно более редкими причинами являются синдром Иценко-Кушинга, феохромоцитома, гиперпаратиреоз, коарктация аорты, внутримозговые опухоли. Направление к специалистам и специфическое лечение этих заболеваний позволяют улучшить контроль АД и отдаленный прогноз.

Синдром ночного апноэ тесно связан с повышением АД и является прогностическим фактором развития АГ у лиц с нормотонией. У мужчин синдром ночного апноэ встречается чаще и имеет более тяжелый характер. Механизмы повышения АД у пациентов с синдромом ночного апноэ полностью неясны. Очевидно, преходящая гипоксемия и повышение сопротивления верхних дыхательных путей приводит к активации симпатико-адреналовой системы, что вызывает увеличение сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления, а также задержку жидкости. Дневная сонливость, храп в ночное время и эпизоды остановки дыхания во сне, по словам очевидца, позволяют заподозрить синдром ночного апноэ. «Золотым» стандартом остается полисомнографическое исследование. Основным методом лечения — создание постоянного положительного давления воздуха в дыхательных путях — CPAP (Continuous Positive Airways Pressure).

Заболевания почек — наиболее частая причина вторичной АГ. ХПН одновременно является как частой причиной, так и осложнением плохо контролируемой АГ. В исследовании ALLHAT уровень креатинина >1,5 мг/дл был предиктором невозможности достижения целевого АД [4].

Резистентность к лечению у больных с ХПН в значительной степени связана с задержкой натрия и жидкости, что сопровождается повышением внутрисосудистого объема. В качестве скринингового метода всем больным рекомендуется проведение УЗИ почек, которое позволяет диагностировать поликистоз, опухоли, изменения в чашечно-лоханочной системе, а также анализа мочи. В случае патологических изменений показано более детальное обследование (бактериологическое исследование мочи, ренография, компьютерная и магнитно-резонансная томография). По показаниям выполняется биопсия почки.

Реноваскулярная (или вазоренальная АГ) — вторая по распространенности причина вторичной АГ, которая вызвана стенозирующим поражением почечных артерий. Стеноз почечной артерии в большинстве случаев (75-90%) является атеросклеротическим и чаще выявляется у лиц пожилого возраста, курильщиков, пациентов с другими атеросклеротическими заболеваниями, особенно облитерирующим атеросклерозом, при необъяснимой почечной недостаточности. Двусторонний стеноз почечных артерий должен быть заподозрен у пациентов с эпизодами отека легких при сохраненной систолической функции левого желудочка. Менее чем 25% реноваскулярной гипертонии связаны с фибромышечной дисплазией, чаще наблюдается у женщин моложе 50 лет. Важное диагностическое значение имеет выявление разницы в размере почек, превышающей 1,5 см, однако указанную асимметрию можно обнаружить только у 60-70% больных.

Использование различных неинвазивных методов диагностики стеноза (дуплексное сканирование, магнитно-резонансная ангиография, сцинтиграфия почек, компьютерная томографическая ангиография) не всегда позволяет исключить диагноз, так как зависит от особенностей пациента и уровня квалификации медицинского персонала. Хирургическое лечение стеноза у некоторых пациентов сопровождается улучшением контроля АД, однако, по данным рандомизированных клинических исследований, не всегда положительно влияет на контроль АД и почечную функцию [5].

Первичный альдостеронизм, по результатам недавних исследований, является более частой причиной АГ, чем было принято считать раньше. При обследовании 1 616 пациентов с резистентной АГ у 11% больных был диагностирован первичный альдостеронизм [6], а по данным других авторов — распространенность этой патологии составляет около 20% [7].

Характерными клиническими проявлениями являются: мышечная слабость, парестезии, судороги, никтурия. У части пациентов течение заболевания может быть малосимптомным. Было выявлено, что гипокалиемия, которая традиционно считается одним из классических симптомов заболевания, наблюдалась лишь у небольшой части больных. Отсутствие гипокалиемии у многих пациентов с подтвержденным первичным альдостеронизмом является важным для клинической практики аспектом. Ценным скрининговым методом является выявление повышенного соотношения альдостерон/ренин в плазме крови, даже на фоне проводимого лечения [8]. При положительном результате скринингового метода в специализированных стационарах проводятся провокационные тесты (тест с натриевой нагрузкой, с физиологическим раствором, супрессивный тест с флюдрокортизоном, тест с каптоприлом). Для визуализации изменений в надпочечниках проводится КТ, для решения вопроса о возможности оперативного лечения — сравнительный венозный забор крови, который осуществляется из надпочечниковых вен и в этот же момент из периферической вены [8].

Тактика лечения зависит от формы гиперальдостеронизма: больным с альдостеромой проводится хирургическое лечение, а при двусторонней гиперплазии коры надпочечников операция не показана, назначают антагонисты альдостерона в сочетании с антигипертензивными препаратами практически любых классов.

Синдром Иценко-Кушинга у подавляющего большинства пациентов сопровождается АГ. У пациентов с синдромом Кушинга риск сердечно-сосудистых осложнений значительно выше, так как АГ сочетается с метаболическим синдромом, синдромом ночного апноэ, ожирением и дислипидемией. Антигипертензивные препараты основных классов неэффективны. Диагноз можно заподозрить на основании характерного внеш-

него вида больного и дополнительных лабораторных исследований. Исследуют экскрецию суммарных 17-оксикортикостероидов в суточной моче, суточный ритм секреции кортизола и адренокортикотропного гормона. Для дифференциальной диагностики опухоли (кортикостеромы) или гиперплазии коры надпочечников, опухоли гипофиза решающее значение имеют различные функциональные пробы. Наиболее эффективными препаратами являются антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Хирургическое лечение кортикостеромы позволяет снизить АД.

Феохромоцитома (хромаффинома) — опухоль из хромафинной ткани, вырабатывающая биологически активные вещества (опухоль мозгового слоя надпочечников и внемозгочечниковые параганглиомы). Наблюдается феохромоцитома достаточно редко. У пациентов с АГ в общей практике ее распространенность составляет 0,1-0,6% [9]. У некоторых больных феохромоцитома является частью наследственного синдрома с высоким риском злокачественности. Хотя клиническая картина феохромоцитомы вариабельна, у 95% больных имеет место АГ. Наиболее типичным проявлением является гипертонический криз, развивающийся внезапно, с очень высокими цифрами АД, профузным потом, акроцианозом, бледностью, тахикардией [10]. Однако у половины пациентов наблюдается стойкая АГ. Степень вариабельности АД и появление стойкой АГ зависит от продукции норадреналина опухолью, особенностей рецепторного аппарата. Несмотря на современные диагностические методы, окончательный диагноз устанавливается в среднем через 3 года с момента появления первых симптомов. При подозрении на феохромоцитому показано определение метилированных производных катехоламинов (метанефрин и норметанефрин) в плазме и суточной моче. При этом нет необходимости отменять лечение. Исследования катехоламинов в суточной моче, а также после приступа обладают гораздо меньшей ценностью. Визуализация опухоли проводится с помощью КТ или МРТ, для подтверждения определения тактики лечения используются радиоизотопные методы. Лечение хирургическое.

Оценка и клинический осмотр

Клиническая оценка пациентов с резистентной АГ направлена на подтверждение факта резистентности к лечению; оценку факторов, приводящих к резистентности; выявление поражения органов-мишеней. Аккуратная оценка приверженности лечению и правильная техника измерения АД позволяют исключить псевдорезистентность. В большинстве случаев в основе резистентности к лечению лежат множество факторов, наиболее частыми из которых являются ожирение, избыточное потребление натрия, синдром ночного апноэ и ХПН. Поражения органов-мишеней (ретино-

патия, гипертрофия левого желудочка, ХПН) подтверждают диагноз неконтролируемой АГ, а выявление ХПН диктует необходимость достижения более низкого целевого АД (<130/80 мм рт.ст.) и назначения петлевых диуретиков.

У следующих категорий пациентов рекомендуется проведение суточного мониторирования АД:

- у пациентов со стабильно повышенным АД на приеме у врача по сравнению с измерениями дома;
- у пациентов с повторными симптомами избыточного антигипертензивного эффекта, особенно ортостатической гипотонии;
- у пациентов с хронически повышенным уровнем АД при отсутствии поражения органов-мишеней. Уровень АД в дневное время >130/85 мм рт.ст. расценивается как повышенный. При выявлении выраженного эффекта «белого халата» оценка антигипертензивной эффективности лечения должна основываться на уровне АД вне клиники.

Нередко за феноменом резистентности скрывается вторичный характер АГ. Заподозрить вторичный характер АГ по данным осмотра можно по следующим признакам:

- симптомы болезни или синдрома Иценко-Кушинга (лунообразное лицо, центральное ожирение с характерным распределением жира между лопатками, стрии на коже живота);
- при пальпации выявляются увеличенные почки (поликистоз почек, объемные образования);
- шумы над областью брюшного отдела аорты, почечных артерий при аускультации области живота (стеноз почечных артерий);
- ослабленный или запаздывающий пульс на бедренной артерии и сниженный уровень АД на бедренной артерии, систолический шум (коарктация аорты, атеросклероз, неспецифический аортоартериит).

Согласно рекомендациям комитета по изучению высокого артериального давления Американской кардиологической ассоциации [2], подходы к ведению пациентов с резистентной АГ могут быть представлены в виде схемы (рис.).

Рекомендации по лечению

Больные с резистентной АГ относятся к категории высокого риска осложнений и требуют проведения активных терапевтических мероприятий. Резистентная АГ — это всегда многофакторная патология. Успешное лечение требует выявления и коррекции обратимых факторов риска, таких как избыточный вес, употребление повышенного количества соли и др., лечения выявленных вторичных форм АГ, использования эффективной комбинированной терапии.

Повышение приверженности лечению является одним из ключевых аспектов эффективной терапии. Из-

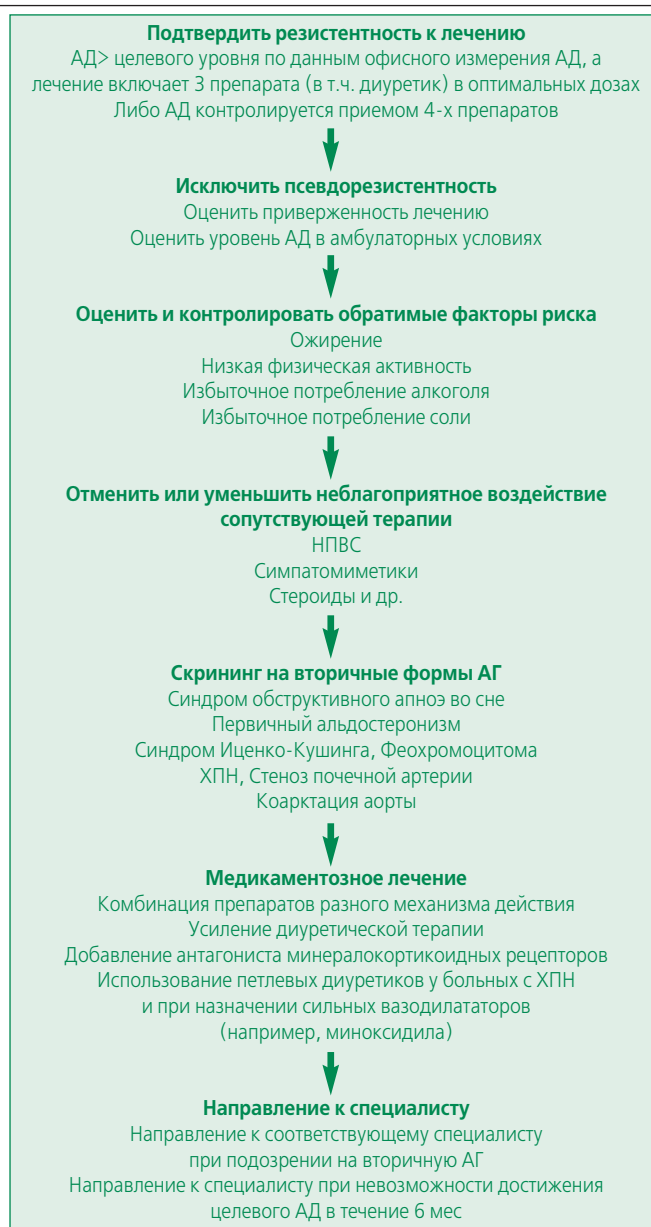


Рисунок. Ведение пациента с резистентной АГ
(адаптировано из [2])

вестно, что с увеличением количества принимаемых препаратов приверженность больных снижается. Для упрощения схемы лечения целесообразно использовать препараты с длительным действием, обеспечивающие однократный прием в сутки, а также фиксированные комбинации. Повышает приверженность лечению и проведение пациентом домашних измерений АД с ведением записей. Врачу эта информация позволит проанализировать уровень АД вне клиники и более объективно оценить эффективность лечения.

Следует информировать пациента о целях лечения АГ, согласовывать с ним немедикаментозные и медикаментозные методы. Способность следовать рекомендациям врача по приему лекарственных препаратов и модификации образа жизни значительно возрастает при построении доверительных отношений с

пациентом, вовлечении членов семьи.

Немедикаментозные методы рекомендуются всем пациентам с АГ, в том числе получающим медикаментозную терапию. Мероприятия по изменению образа жизни позволяют снизить АД, уменьшить потребность в антигипертензивных препаратах и повысить их эффективность; оказывают благоприятное влияние на имеющиеся факторы риска. Нормализация массы тела; снижение потребления алкогольных напитков (< 30 г алкоголя в сут для мужчин и 20 г/сут для женщин); регулярная аэробная (динамическая) физическая нагрузка по 30-40 мин не менее 4 раз в нед; отказ от курения; снижение потребления поваренной соли до 5 г/сут улучшают контроль АД. Диета, богатая фруктами и овощами, а также молочными продуктами низкой жирности (DASH diet), продемонстрировала свою эффективность в снижении АД по результатам крупного клинического исследования [11].

Врач должен устанавливать реалистичные краткосрочные цели для всех аспектов немедикаментозного лечения и индивидуализировать рекомендации, исходя из их конкретной клинической картины, социальных и семейных особенностей пациента.

Лечение вторичных форм АГ, если они были выявлены, проводится специалистом.

Медикаментозное лечение

Лекарственные препараты, которые ухудшают контроль АД, должны быть отменены, если это возможно. В противном случае необходимо использовать минимальную эффективную дозу.

Диуретики

У значительной части больных резистентность к лечению вызвана повышенным внутрисосудистым объемом. В большинстве случаев эффективным является назначение тиазидного диуретика. У больных с ХПН (клиренс креатинина <30 мл/мин) требуется использование петлевых диуретиков.

Комбинированная антигипертензивная терапия

В многочисленных клинических исследованиях было выявлено, что при использовании 2-х препара-

тов разных классов наблюдается усиление антигипертензивного эффекта. Что касается эффективности комбинированного лечения 3-мя и более препаратами, то она изучена недостаточно.

К рекомендуемым комбинациям трех антигипертензивных препаратов относятся:

- ингибитор АПФ (или блокатор рецепторов к ангиотензину) + антагонист кальция + диуретик;
- ингибитор АПФ (или блокатор рецепторов к ангиотензину) + дигидропиридиновый антагонист кальция + бета-блокатор;
- ингибитор АПФ (или блокатор рецепторов к ангиотензину) + диуретик + бета-блокатор;
- дигидропиридиновый антагонист кальция + диуретик + бета-блокатор.

Таким образом, диуретики улучшают контроль АД при сочетании с препаратом различных классов. В любом случае, лечение должно быть подобрано индивидуально с учетом сопутствующих заболеваний, оценки эффективности предшествующего лечения и побочных эффектов.

Включение спиронолактона и амилорида, обладающих антиминералокортикоидной активностью, в 3-х или 4-компонентную схему лечения обеспечивает дополнительное снижение АД у больных с резистентной АГ. Значение блокады минералокортикоидных рецепторов в лечении АГ до конца не определено. Было выявлено, что степень снижения не зависит от исходного уровня альдостерона плазмы, соотношения альдостерон/ренин плазмы, активности ренина. Одним из побочных эффектов является риск гиперкалиемии, который выше при сочетании с ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов к ангиотензину, НПВП, у пожилых пациентов и при ХПН.

Имеются данные, указывающие на целесообразность использования хотя бы одного из антигипертензивных препаратов в вечернее время, что позволит улучшить контроль АД у пациентов с резистентной АГ [12]. Однако необходимо учитывать возможное неудобство для пациента и вероятность связанного с этим снижения приверженности.

Литература

1. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007;28(12):1462-536
2. Calhoun D., Jones D., Textor S. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional educational committee of the Council for high blood pressure research. Hypertension 2008;51(6):1403-19.
3. Garg J.P., Elliott W.J., Folkner A. et al. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. Am J Hypertens 2005;18(5 Pt 1):619-26.
4. Cushman W.C., Ford C.E., Cutler J.A. et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). J Clin Hypertens (Greenwich) 2002;4(6):393-404.
5. Ives N.J., Wheatley K., Stowe R.L. et al. Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. Nephrol Dial Transplant 2003;18(2):298-304.
6. Douma S., Petidis K., Doumas M. et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. Lancet 2008;371(9628):1921-6.
7. Eide I.K., Torjesen P.A., Drolsum A. et al. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. J Hypertens 2004;22(11):2217-26.
8. Funder J.W., Carey R.M., Fardella C. et al. Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(9):3266-81.
9. Omura M., Saito J., Yamaguchi K. et al. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. Hypertens Res 2004;27(3):193-202.
10. Симоненко В.Б. Нейрогормональные опухоли. М., 2003.
11. Appel L.J., Moore T.J., Obarzanek E. et al. A clinical trial of dietary pattern on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. N Engl J Med 1997;336(16):1117-24.
12. Hermida R.C., Ayala D.E., Calvo C. et al. Effects of time of the day of treatment on ambulatory blood pressure pattern of patient with resistant hypertension. Hypertension 2005;46(4):1053-9.

Поступила 01.03.2010
Принята в печать 10.03.2010

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

В.Н.Дроздов*, В.А.Ким

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии.
111123 Москва, Шоссе Энтузиастов, 86

Эффективность и безопасность применения ацетилсалициловой кислоты

В.Н.Дроздов*, В.А.Ким

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии. 111123 Москва, Шоссе Энтузиастов, 86

Представлены сведения об эффективности и безопасности применения ацетилсалициловой кислоты как антиагрегантной терапии и с целью профилактики онкологических заболеваний.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, антиагрегантная терапия, гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами, метикаментозная онкопрофилактика.

РФК 2010;6(2):212–215

Efficacy and safety of *Acidum acetylsalicylicum* usage

V.N. Drozdov*, V.A. Kim

Central Research Institute of Gastroenterology. Entuziastov shosse 86, Moscow, 111123 Russia

Data about efficacy and safety of acetylsalicylic acid usage as antiplatelet drug and for cancer prevention are presented.

Key words: acetylsalicylic acid, antiplatelet therapy, NSAID gastropathy induced non-steroid anti-inflammatory drugs, cancer pharmacoprevention.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(2):212–215

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

С 1899 г ацетилсалициловая кислота (АСК) под торговым названием «Аспирин» начала применяться в медицинской практике и за 110 лет применения не только не утратила своего клинического значения, но и расширила и продолжает расширять свои возможности в клиническом применении [1, 2]. До настоящего времени АСК сохраняет свои позиции противовоспалительного и жаропонижающего препарата. Несмотря на разработку новых антиагрегантных препаратов, до настоящего времени она остается самым широко распространенным препаратом для профилактики тромбозов. Кроме того, в последнее время активно обсуждается возможность применения АСК для профилактики новообразований. Высокая эффективность АСК и невысокая стоимость сделали ее одним из самых популярных препаратов. Именно широкое применение препаратов на основе АСК заострило основную проблему, связанную с развитием нежелательных явлений. Длительное применение АСК привело к накоплению большого количества сведений о возможных нежелательных явлениях при ее применении. Наибольшее беспокойство вызывают поражения

органов желудочно-кишечного тракта в связи с их высокой распространенностью и риском тяжелых осложнений — желудочно-кишечных кровотечений. Все это заставляет все чаще и чаще задавать вопрос: чего же больше от применения АСК — риска или пользы? На этот вопрос авторы отвечают по-разному, но большинство из них отдают предпочтение пользе препарата. Но можно переформулировать вопрос и изменить цель исследований, связанных с этой проблемой. Более продуктивной будет постановка вопроса следующим образом — как применять АСК с пользой, но без риска?

Эффективность АСК и развитие нежелательных явлений при ее применении связаны с основными механизмами действия препарата. Это:

- дозозависимое ингибирование циклооксигеназы 1-го и/или 2-го типа (ЦОГ), вследствие чего происходит угнетение синтеза простагландинов Е, F, тромбоксана, простациклина;
- повышение активации липооксигеназного пути синтеза арахидоновой кислоты, ведущей к усилению синтеза лейкотриенов.

В небольших дозах (до 300 мг в сут) происходит преимущественное ингибирование ЦОГ-1, а при более высоких дозах — дополнительное ингибирование ЦОГ-2, что и определяет клинические и побочные эффекты при приеме АСК (рис. 1).

Сведения об авторах:

Дроздов Владимир Николаевич, д. м. н., профессор,
заведующий отделом ЦНИИ гастроэнтерологии

Ким Виктория Анатольевна, мл. н. с. ЦНИИ гастроэнтерологии

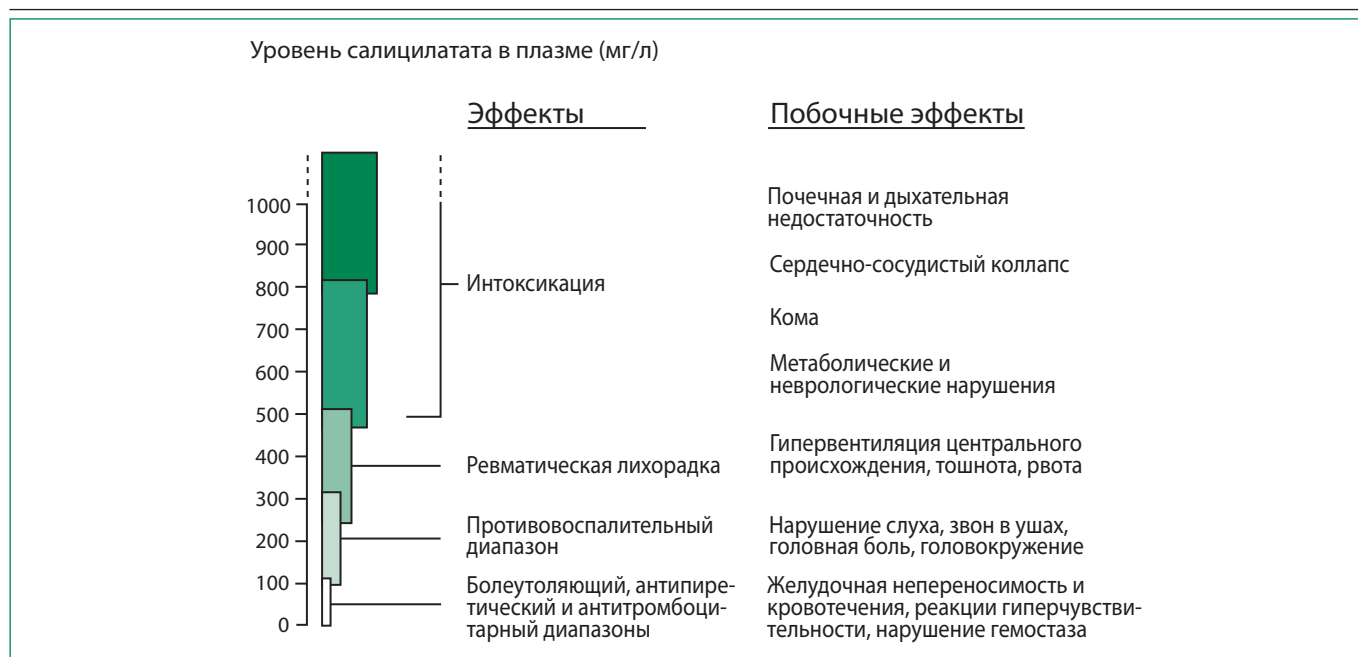


Рисунок 1. Зависимость основных и побочных эффектов ацетилсалициловой кислоты от концентрации салицилата в плазме (с изменениями по Cohen, 1976 [3])

Антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты

Антиагрегантный эффект АСК связан не только с ее влиянием на синтез тромбоксана, но и с особенностями физиологии тромбоцитов. Ингибирование синтеза ЦОГ в тромбоцитах не только полное, но и необратимое, поскольку тромбоцит как безъядерная клетка не может синтезировать новую ЦОГ, и только синтез новых тромбоцитов восстанавливает агрегационную активность крови. Именно сочетание особенностей фармакодинамики АСК и физиологии тромбоцитов обеспечивает ее высокую эффективность в предотвращении тромбозов. Применение АСК как антиагрегантного средства включено в рекомендации большинства профессиональных сообществ кардиологов, неврологов и врачей других специальностей (Европейское общество по артериальной гипертензии, Американская диабетологическая ассоциация, Американская коллегия кардиологов/Американская кардиологическая ассоциация, Европейское общество кардиологов, Американская коллегия торакальных врачей, Всероссийское научное общество кардиологов и др.). Эти рекомендации основаны на результатах большого количества исследований, выполненных по строгим требованиям доказательной медицины. Большинство исследований показали эффективность применения АСК, в частности:

- назначение АСК в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) уменьшает сердечно-сосудистую смертность на 23%, частоту повторных ИМ — на 49%, частоту ишемических инсультов — на 46% [4,5];
- прием АСК при нестабильной стенокардии, по результатам исследований, уменьшает риск смерти и ИМ

более чем на 50% [6,7];

- назначение АСК после коронарного шунтирования снижает частоту тромбоза шунтов на 50% [7];
- назначение АСК в раннем послеоперационном периоде (до 48 часов) уменьшает частоту послеоперационной смерти, риск ИМ, инсульта, почечной недостаточности и инфаркта кишечника [8];
- назначение АСК при стабильной стенокардии снижает риск ИМ и внезапной смерти на 34%, а сосудистой смерти, инсульта и общей смертности — на 22-32% [9].

Плейотропные эффекты ацетилсалициловой кислоты

В последнее время опубликованы результаты проспективных исследований и мета-анализа, свидетельствующие о возможности профилактики злокачественных новообразований при помощи АСК. По данным двойного слепого рандомизированного исследования, включающего 635 пациентов с подтвержденным диагнозом аденоматозного рака толстой кишки, получавших АСК в дозе 325 мг/сут или плацебо, рецидивы опухоли зарегистрированы у 17% пациентов, принимавших АСК, и у 27% в группе плацебо [10]. J. Baron и соавт., по результатам двойного слепого рандомизированного исследования по профилактике колоректального рака у 1 121 больных с аденомами толстой кишки, отметили снижение риска развития колоректального рака среди принимавших АСК на 41% [11]. По результатам исследования Cancer Prevention Study, у 662 424 пациентов, регулярно принимающих АСК, отмечено снижение риска смерти от колоректального рака (у 40% мужчин и 42% женщин) [12].

По результатам Health Professionals Follow-up Study, у 47 900 американских мужчин, принимающих АСК, наблюдалось снижение риска колоректального рака (у 32%) [13]. Основными механизмами онкопротективного действия АСК, возможно, является ингибирование синтеза простагландина Е и тромбксана, которые играют важную роль в стимуляции пролиферации и ангиогенеза.

Безопасность применения ацетилсалициловой кислоты

Таким образом, польза от применения АСК безусловна, а каков же риск? Наибольшее медико-социальное значение имеют нежелательные явления, развивающиеся со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, т.е. развитие гастропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Механизмы ее развития складываются из непосредственного токсического воздействия АСК на слизистую желудка, снижение ее защитных свойств в связи со снижением синтеза простагландинов Е и F, возникновение нарушений микроциркуляций, связанных с нарушением синтеза тромбксана и простаглицлина.

Развитие эрозивно-язвенных повреждений слизистой может наблюдаться и при использовании низких доз АСК (75 мг в сут). В исследовании SALT (SALT Collaborative Group, 1991) в группе приема АСК (n=676) желудочно-кишечные кровотечения отмечались у 1,6% больных против 0,6% в группе плацебо (n=684) [14]. Аналогичные результаты были получены в исследовании SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial), в котором больные также принимали АСК в дозе 75 мг в сут [9]. Более значимый риск связан с одновременным назначением АСК и других НПВП — такое сочетание может привести к возрастанию риска кровотечений более чем в 2 раза. Риск развития эрозивно-язвенных повреждений и желудочно-кишечных кровотечений также возрастает при наличии язвенной болезни в анамнезе, особенно осложнившейся кровотечением, в возрасте старше 65 лет, при приеме других антиагрегантов (дипиридамола, клопидогрела), антикоагулянтов (гепарин, варфарин), а также глюкокортикостероидов [15].

Уменьшение числа осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта возможно как за счет рационального приема препаратов, содержащих АСК, так и за счет применения гастропротективной терапии в группах риска [15].

Рациональное применение АСК заключается в выделении групп риска, в постоянном контроле над больными, принимающими данные препараты (целевой опрос больных для выявления симптомов диспепсии),

проведение контрольной эзофагостроуденоскопии, ограничение одновременного приема препаратов АСК и других НПВП.

Гастропротективная терапия заключается в одновременном приеме с АСК препаратов, подавляющих кислотную секрецию в желудке. Наиболее эффективными из них в настоящее время являются различные ингибиторы протонной помпы.

Одним из направлений в снижении риска эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка является создание препаратов, препятствующих контакту слизистой оболочки желудка с АСК, т.е. создание кишечнорастворимых форм препаратов. Такие препараты уменьшают непосредственный токсический эффект, связанный с приемом АСК, но практически не влияют на системный эффект, обусловленный ингибированием ЦОГ.

Другим перспективным направлением является создание комбинированных препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту и препарат, обладающий гастропротективной функцией. Таким препаратом ацетилсалициловой кислоты является кардиомагнил (Никомед, Дания), выпускаемый в виде покрытых пленочной оболочкой таблеток, содержащих 75 мг ацетилсалициловой кислоты и 15,2 мг неабсорбируемого антацида — гидроксида магния. Особенностью препарата кардиомагнил является инаktivация гидроксидом магния главного повреждающего при НПВП-гастропатии фактора — кислотного компонента желудочного сока. Кроме того, гидроксид магния обладает обволакивающим действием, нейтрализует лизолейцин и желчные кислоты, оказывающие неблагоприятное воздействие на слизистую ЖКТ. Таким образом, кардиомагнил уменьшает не только непосредственное токсическое воздействие АСК на слизистую желудка, но и компенсирует потери защитного потенциала слизистой желудка, возникающие вследствие снижения синтеза простагландинов при приеме ацетилсалициловой кислоты. Гидроксид магния обладает выраженными антацидными свойствами, не вызывает вторичной гиперсекреции желудочного сока, его отличают быстрота наступления эффекта, а также безопасность при длительном применении в отличие от алюминий-содержащих антацидных препаратов. Гидроксид магния не влияет на всасываемость АСК, при этом защитное действие антацида на слизистую оболочку желудка способно улучшить переносимость препарата при длительном применении. Эффект от быстродействующего антацида, содержащегося в кардиомагниле, позволяет преодолеть диспепсические явления и тем самым увеличить приверженность больных терапии. Это является актуальным, так как важно не только назначить пациенту адекватную терапию, но и добиться того, чтобы он ее принимал постоянно. Преимущества применения кардиомагнила убе-

дительно показаны и в фармакоэкономических исследованиях. По данным А.Ю. Куликова и соавт. [16], применение кардиомагнила форте у пациентов с ИБС и высоким риском НПВП-гастропатии позволяет снизить затраты на антиагрегантную терапию по сравнению с другими препаратами АСК (на 990 рублей на одного пациента в течение 3 месяцев). Обусловлено это меньшей стоимостью самой антиагрегантной терапии и экономией затрат на коррекцию побочных эффектов. В исследовании А.Л. Веткина и соавт. [17] проводилось сравнение безопасности кардиомагнила форте с другим препаратом АСК у пациентов с ИБС при высоком риске НПВП-гастропатии. Авторы отметили снижение частоты эрозивного поражения желудка и уменьшение длительности диспепсии в течение трех месяцев приема кардиомагнила по сравнению с препаратом сравнения [17]. В другом исследовании сравнивались влияние обычной кишечнорастворимой формы АСК и кардиомагнила на

агрегационную функцию тромбоцитов, а также безопасность их применения. Полученные данные свидетельствовали, что кардиомагнил оказывает сравнимое с другими препаратами АСК антиагрегантное действие. При этом нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта в первом случае отмечались значительно реже [18].

Заключение

Суммируя все «за» и «против», известные в настоящее время в отношении АСК, мы каждый раз убеждаемся, что аргументов в ее пользу все больше и больше. Результаты последних исследований, особенно в области профилактики онкологических заболеваний, свидетельствуют, что их количество будет возрастать. С другой стороны, современные препараты АСК, такие как кардиомагнил, позволяют применять АСК с минимальным риском нежелательных явлений.

Литература

1. Кропачева Е.С. Аспирин как безопасная основа антитромботической терапии. Атмосфера. Новости кардиологии 2008;(1):8-12.
2. Карпов Ю.А. Ацетилсалициловая кислота — ключевая позиция в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. PMJ 2008;16(11):1554-8.
3. Cohen L.S. Clinical pharmacology of acetylsalicylic acid. Semin Thromb Hemost 1976;2(3):146-75.
4. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (1ST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke. Lancet 1997;349(9065):1569-81.
5. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. Lancet 1997;349(9066):1641-9.
6. Collaborative meta-analysis 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. 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.
8. Mangano D.T., Miao Y., Vuytsteke A. et al. Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery. JAMA 2007;297(5):471-9.
9. 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.
10. Sandler R.S., Halabi S., Baron J.A. et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. N Engl J Med 2003;348(10):883-90.
11. Baron J.A., Cole B.F., Sandler R.S. et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. N Engl J Med 2003;348(10):891-9.
12. Flossmann E., Rothwell P.M. British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. Lancet 2007;369(9573):1603-13.
13. Chan A.T., Giovannucci E.L., Meyerhardt J.A. et al. Aspirin dose and duration of use and risk of colorectal cancer in men. Gastroenterology 2008;134(1):21-8.
14. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. The SALT Collaborative Group. Lancet 1991;338(8779):1345-9.
15. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Мареев В.Ю. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.; 2006.
16. Куликов А.Ю., Крысанова И.С. Фармакоэкономический анализ антиагрегантной терапии у пациентов с ИБС и высоким риском гастропатии. Клиническая фармакология и терапия 2007;16(1):62-5.
17. Вёрткин А.Л., Аристархова О.Ю., Адонина Е.В. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС. PMJ 2009;17(8):570-6.
18. Баркаган З.С., Момот А.П., Котовщикова Е.Ф., Шилова А.Н. Выбор препаратов и мониторинг эффективности антитромботических средств. Материалы научно-практической конференции «Острый коронарный синдром: проблемы патогенеза, профилактики, диагностики, классификации, терапии» 22-23 марта 2001. Томск; 2001. С.192-194.

Поступила 01.04.2010

Принята в печать 13.04.2010

ИЗМЕНЕНИЕ БАЛАНСА МЕЖДУ АКТИВНОСТЬЮ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТОЙ И СОДЕРЖАНИЕМ ЖЕЛЕЗА У КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Л.Д. Хидирова*

Новосибирский государственный медицинский университет. 630091 Новосибирск, Красный проспект, 52

Изменение баланса между активностью перекисного окисления липидов, антиоксидантной защитой и содержанием железа у крыс при экспериментальном инфаркте миокарда

Л.Д. Хидирова*

Новосибирский государственный медицинский университет. 630091 Новосибирск, Красный проспект, 52

Цель. Изучить баланс между интенсивностью перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной активностью (АОА) крови и распределением железа в плазме крови, лимфе и миокарде у крыс в динамике экспериментального метаболического инфаркта миокарда (ЭМИМ).

Материал и методы. Эксперименты выполнены на 116 крысах-самцах линии Вистар массой 200–220 г. ЭМИМ у крыс вызывали подкожным введением 0,1% раствора адреналина (0,2 мг/100 г массы животного) и верифицировали электрокардиографически и гистологически. Плазменно-лимфатический индекс (ПЛИ) железа рассчитывали как отношение содержания данного микроэлемента в плазме крови к его содержанию в лимфе. Измеряли интенсивность хемилюминесценции (ХМЛ) нейтрофилов крови. Интенсивность ПОЛ оценивали по концентрации в крови малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК) и diketонов. В гемолизате эритроцитов определяли активность каталазы и содержание восстановленного глутатиона, в сыворотке крови измеряли активность супероксиддисмутазы (СОД), а общую (суммарную) антиоксидантную активность крови измеряли хемилюминесцентным методом.

Результаты. Выявлены повышение активности нейтрофилов крови у экспериментальных животных, продукции активных форм кислорода, продуктов ПОЛ: МДА, ДК и diketонов, а также значительное снижение суммарной антиоксидантной активности (в 2,5–5 раз) и активности каталазы, СОД, содержания восстановленного глутатиона.

Заключение. Нарушение баланса между перекисным окислением липидов и активностью антиоксидантной защиты вызывает повреждение миокарда. В динамике развития ЭМИМ и его восстановительного периода происходит перераспределение железа из плазмы крови в лимфу.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, перекисное окисление липидов, антиоксидантная активность крови, содержание железа в плазме крови.

РФК 2010;6(2):216–219

Change in balance between activity of lipid peroxidation, antioxidant system and ferrum content in rats with experimental myocardial infarction

L.D. Hidirova*

Novosibirsk State Medical University. Krasny Prospect 52, Novosibirsk, 630091 Russia

Aim. To study the balance between activity of lipid peroxidation, antioxidant system and ferrum content in blood, lymph and myocardium of rats with experimental myocardial infarction (EMI).

Material and methods. Experimental study included 116 Wistar male rats (200–220 g of body mass). The EMI was caused by subcutaneous adrenaline injection (0.2 mg/100 g of body mass). The EMI was confirmed by electrocardiography and histopathologic data. The plasma/lymph ferrum index was calculated as blood/lymph ferrum content ratio. The neutrophil chemiluminescence analysis was also performed. Intensity of lipid peroxidation was evaluated by levels of malonic dialdehyde, the diene conjugates and diketones. The catalase activity and recovered glutathione was assessed in the erythrocyte hemolysate. Activity of superoxide dismutase was determined in serum; total blood antioxidant activity was assessed by chemoluminescent method.

Results. The neutrophil activity and lipid peroxidation intensity was increased. The total blood antioxidant activity was reduced (in 2.5–5 times) as well as catalase activity and recovered glutathione level.

Conclusion. The balance disorders between lipid peroxidation and antioxidant activity can result in myocardial injury. The ferrum redistribution from serum to lymph is observed in clinical course of myocardial infarction.

Key words: myocardial infarction, lipid peroxidation, blood antioxidant activity, plasma ferrum level.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(2):216–219

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): h_ludmila73@mail.ru

В изучении вопросов этиологии и патогенеза инфаркта миокарда (ИМ) с развитием медицинской науки постоянно появляются новые вопросы. Доказано, что такие микроэлементы (МЭ), как железо, медь, цинк, марганец и селен, являясь неотъемлемыми частями самых различных ферментных систем, могут оказывать существенное влияние на течение ИМ. При этом

основной точкой приложения действия МЭ считается их активное влияние на функционирование про- и антиоксидантных систем. Малоизученным остается вопрос об особенностях обмена МЭ, в том числе и железа, при ишемическом повреждении миокарда [1,2].

Цель настоящей работы – проанализировать нарушения баланса между интенсивностью ПОЛ, антиоксидантной активностью и распределением железа в плазме крови, лимфе и миокарде у крыс в динамике экспериментального метаболического инфаркта миокарда (ЭМИМ) [3].

Сведения об авторах:

Хидирова Людмила Даудовна, доцент кафедры биохимии НГМУ

Материал и методы исследования

Эксперименты выполнены на 116 крысах-самцах линии Вистар массой 200–220 г. Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР от 12.08.1977 г. №755).

ЭМИМ у крыс вызывался подкожным введением 0,1% раствора адреналина (0,2 мг/100 г массы животного) и верифицировался электрокардиографически и гистологически. Изменения на ЭКГ появлялись уже через 24 часа после введения адреналина. Через неделю после ежедневного введения адреналина на ЭКГ отмечалась депрессия сегмента ST и появлялся отрицательный зубец T. Морфологические изменения, начинаясь через сутки после введения адреналина, постепенно нарастали, а уже через неделю было выявлено поражение кардиомиоцитов, которое носило островковый характер, отмечалась частичная потеря поперечно-полосатой исчерченности, то есть появлялись изменения, характерные для метаболического инфаркта миокарда.

После декапитации предварительно наркотизированных эфиром крыс на 1-е, 2-е, 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки ЭМИМ производился забор крови, сердечной мышцы и лимфы для анализа. Забор лимфы осуществлялся из цистерны Хиля грудного протока, которая пунктировалась с помощью аспирационного насоса после пересечения реберной дуги с m. erector spinae. Лимфа немедленно центрифугировалась при 900 g (3000 об/мин) в течение 10 минут. До момента определения лимфа хранилась при -20°C в морозильной камере. Из желудочков сердца брали сырые навески в 300 мг (с точностью + 10 мг) и высушивали при +105°C в течение 48 часов. В сухих навесках желудочков, в плазме крови и лимфе определяли содержание железа на атомно-абсорбционном спектрофотометре «Uniscam-939». Плазменно-лимфатический индекс (ПЛИ) железа рассчитывали как отношение содержания данного микроэлемента в плазме крови к его содержанию в лимфе. В крови измеряли интенсивность хемилюминесценции (ХМЛ) нейтрофилов на биохемилюминиметре «СКИФ-0301 (СКТБ «Наука», Красноярск, Россия) с люминалом (5-амино-2,3-дигидрофталазиндион-1,4) в качестве люминофора. Интенсивность ПОЛ оценивали по концентрации в крови малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК) и дикетонов. В гемолизате эритроцитов определяли активность каталазы и содержание восстановленного глутатиона, в сыворотке крови измеряли активность супероксиддисмутазы (СОД). Кроме того, хемилюминесцентным методом измеряли общую (суммарную) АОА крови [4]. В качестве контроля исполь-

зовали интактных животных.

Статистический анализ результатов был произведен с помощью пакетов программ Statistica 6.0, MS Excel 2003. Выборочные данные проверялись на нормальность распределения по критерию Шапиро-Уилка для применения параметрических методов вариационного анализа с использованием t-критерия Стьюдента. Результаты представлены в виде среднего арифметического + стандартная ошибка среднего (n), где n – количество измерений. Уровень $p < 0,05$ принимался за статистически значимый.

Результаты

Начиная с первых суток развития ЭМИМ обнаруживалось повышение активности нейтрофилов крови у экспериментальных животных, при этом значимо увеличивались и величины количества импульсов на пике ХМЛ, и время достижения максимума ХМЛ-ответа (табл. 1). Соответственно, увеличивалось производство активных форм кислорода (АФК). Результаты исследования интенсивности ПОЛ и АОЗ (табл. 2) показали, что у животных с МИМ уже с первых суток обнаруживалось повышение накопления продуктов ПОЛ: МДА, ДК и дикетонов. Этот процесс нарастал параллельно с увеличением размеров повреждения миокарда. Одновременно на фоне повышенной продукции липоперекисей наблюдалось снижение активности каталазы, СОД, содержания восстановленного глутатиона. Определение суммарной антиоксидантной активности также показало ее значительное (в 2,5–5 раз) снижение, которое держалось вплоть до 21 суток эксперимента (табл. 3).

У экспериментальных животных на всем протяжении ЭМИМ отмечались более высокие показатели уровня железа, плазмы и лимфы (табл. 4).

Эффект ионов железа связывается с его активным влиянием на процессы ПОЛ. Так, при повышении концентрации железа в плазме резко интенсифицируются процессы ПОЛ в самых различных тканях: сердце, печени, селезенке, самой плазме и т.д. Показано, что

Таблица 1. Изменение ХМЛ активности лейкоцитов у крыс в динамике ЭМИМ

Условия опыта	I max (имп/100 Нф\мин)	T max (мин)
Контроль	4,8±0,06	5,3±0,37
ЭМИМ 1-е сут	7,1±0,09*	9,2±0,75*
ЭМИМ 3-е сут	8,4±0,10*	10,18±0,67*
ЭМИМ 7-е сут	12,0±0,11*	11,3±0,78*
ЭМИМ 14-е сут	6,4±0,07	8,8±0,72*

I max - количество импульсов на пике ХМЛ-ответа в минуту на 100 нейтрофилов; T max – время достижения максимума (мин);
* - статистически значимые различия между показателями у крыс с ЭМИМ и у контрольных животных, $p < 0,05$

Таблица 2. Изменение показателей ПОЛ, активности каталазы, концентрации восстановленного глутатиона (GSH) и активности супероксиддисмутазы (СОД) в крови в динамике метаболического инфаркта миокарда ($M \pm m$; $n=10$)

Условия опытов	МДА (Ммоль/л)	ДК (Ед опт. пл./мл)	Дикетоны (мг%)	Каталаза (моль/л/мин)	GSH (мг%)	СОД (усл.ед/л)
Контроль	8,9±0,36	1,2±0,07	0,25±0,03	8,3±0,32	10,6±0,57	4,0±0,32
ЭМИМ 1-е сут	10,2±0,32*	1,3±0,06	0,37±0,04*	5,8±0,13*	4,3±0,35*	3,5±0,30
ЭМИМ 3-и сут	14,3±0,76*	1,5±0,05*	0,48±0,06*	10,2±0,21*	7,1±0,33*	2,9±0,15*
ЭМИМ 14-е сут	14,9±0,54*	1,7±0,06*	0,47±0,05*	6,7±0,32*	6,5±0,31*	3,8±0,17

* – статистически значимые различия от соответствующих показателей у интактных животных, $p < 0,05$; n – число животных на каждом сроке наблюденияТаблица 3. Антиоксидантная активность плазмы крови у крыс в динамике МИМ ($M \pm m$, $n=10$)

Условия эксперимента	Показатели АОА
Контрольные животные	2,58±0,034
ЭМИМ 1-е сут	0,91±0,037*
ЭМИМ 2-е сут	0,88±0,051*
ЭМИМ 3-и сут	0,97±0,003*
ЭМИМ 7-е сут	0,69±0,016*
ЭМИМ 14-е сут	0,50±0,022*

АОА выражено в условных единицах; * – статистически значимые различия показателей у экспериментальных животных от показателя у интактных крыс $p < 0,05$; n – число животных на каждом сроке наблюдения

присутствие железа обязательно во всех системах образования АФК из O_2 (митохондриальной, микросомальной, ксантинооксидазной и др.) и особенно при образовании ОН в реакциях Фентона и Хабера – Вейса.

У крыс Вистар в течение ЭМИМ ПЛИ постоянно снижается (в поздние сроки он в 2-3 раза снижен в сравнении с контролем).

Обсуждение

Как известно, гиперкатехоламинемия – один из основных патогенетических факторов развития как стрессорного, так и ишемического повреждения миокарда [5,6]. При этом одной из основных причин клеточного повреждения считается инициация катехоламинами процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), обусловленного наработкой АФК [7,8].

Как показали результаты исследования, уже начиная с первых суток развития МИМ обнаруживалось повышение активности нейтрофилов крови у экспериментальных животных. Результаты исследования интенсивности ПОЛ и АОЗ показали, что у животных с МИМ уже с первых суток обнаруживалось повышение накопления продуктов ПОЛ, которое нарастало параллельно с увеличением размеров повреждения миокарда. Вместе с этим наблюдалось снижение активности антиоксидантной системы. Следовательно, нарушался естественный баланс между про- и антиоксидантными системами организма, что является причиной деструктивного действия АФК и как следствие – поражения клеточных мембран. Кроме того, АФК, по-видимому, самостоятельно могут являться индукторами коронароспазма [9,10]. Замыкается своеобразный порочный круг: повышение концентрации катехоламинов приводит к резкому усилению продукции АФК, активации процессов ПОЛ. Последние, в свою очередь, могут индуцировать коронароспазм, истощение антиоксидантных факторов, что еще более усугубляет ишемию сердечной мышцы, в конечном итоге опять же приводя к усилению свободнорадикальных процессов в миокарде. Таким образом, активация эндогенных механизмов генерации АФК приводит к напряжению антиоксидантной защиты и развитию так называемого «окислительного стресса», который является важным звеном патогенеза повреждения миокарда [11,12].

Широко известно, что железо способно запускать окислительный стресс, особенно если его уровень по-

Таблица 4. Содержание железа в плазме крови, в лимфе и миокарде у крыс Вистар в динамике ЭМИМ в % к сухому весу вещества ($M \pm m$; $n=7$)

Условия опытов	В плазме крови	В лимфе	ПЛИ железа	В ткани сердца
Контроль	0,42±0,01	0,27±0,02	1,54±0,03	0,0071±0,0005
ЭМИМ 1-е сут	0,30±0,02*	1,0±0,03*	0,33±0,01*	0,0052±0,0001*
ЭМИМ 2-е сут	0,31±0,03*	0,83±0,01*	0,36±0,05*	0,0044±0,0002*
ЭМИМ 3-и сут	0,62±0,05*	0,67±0,04*	1,03±0,02*	0,0033±0,0001*
ЭМИМ 7-е сут	1,54±0,05*	3,91±0,03*	0,39±0,03*	0,0032±0,0001*
ЭМИМ 14-е сут	1,42±0,06*	2,54±0,05*	0,54±0,01*	0,0043±0,0002*
ЭМИМ 21-е сут	1,64±0,05*	2,0±0,02*	0,84±0,04*	0,0036±0,0001*

ПЛИ – плазменно-лимфатический индекс, выражен в условных единицах; статистически значимые различия от соответствующих показателей у интактных животных, $p < 0,05$

вышен. При аутоокислении железо способно инициировать формирование липидных радикалов без образования АКМ. Железо играет важную роль в интенсификации процессов ПОЛ. Кроме того, повышенное содержание железа в среде значительно снижает активность глутатионпероксидазы — одного из основных ферментов-антиоксидантов. Полученные нами результаты подтверждают клинические и экспериментальные данные о повышенном содержании железа как факторе риска развития ИБС и ИМ [13]. Установлено, что существует прямая связь между высоким уровнем сывороточного железа и риском фатального исхода ИМ [14].

При этом не исключается, что отрицательное воздействие повышенного содержания железа при ИМ может не только быть связано с его прооксидантной активностью, но и может обуславливаться некими другими механизмами, природа которых пока не установлена.

Интересно изменение ПЛИ железа у животных в ди-

намике МИМ. Динамика содержания Fe в миокарде у крыс Вистар направлена в сторону снижения концентрации данного МЭ, что, на наш взгляд, является адаптивной реакцией, защищающей миокард от повреждающего действия Fe.

Заключение

Таким образом, длительное введение адреналина экспериментальным животным вызывает активацию кислород-зависимой биоцидности нейтрофилов и усиливает интенсивность перекисного окисления липидов. В свою очередь, нарушение баланса между процессами ПОЛ и активностью антиоксидантной защиты вызывает повреждение миокарда.

В динамике развития МИМ и его восстановительного периода происходит перераспределение железа из плазмы крови в лимфу. Усиление интенсивности ПОЛ связано с повышением содержания железа в плазме крови.

Литература

1. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Минск: Беларусь; 2000.
2. Aukrust P, Berge R.K., Ueland T. et al. Interaction between chemokines and oxidative stress: possible pathogenic role in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(2):485-91.
3. Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. *РМЖ* 2001;9(2):67-71.
4. Маянский Д.Н., редактор. Диагностическая ценность лейкоцитарных тестов: методические рекомендации. Новосибирск, 1995.
5. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Пособие для врачей. М.: Медицина; 2001.
6. Соколов Е.И. Эмоции, гормоны и атеросклероз. М.: Наука; 1991.
7. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. М.: Мир; 1993.
8. Ambrosio G., Tritto I. How important is oxidative stress in ischemia, reperfusion, and heart failure? *Dialogues Cardiovasc Med* 1998;3(1):25-31.
9. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. М.: МАИК «Наука Интерпериодика»; 2001.
10. Меерсон Ф.З., Малышев И.Ю. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца. М.: Наука; 1993.
11. Barandier C., Tanguy S., Pucheu S., et al. Effect of antioxidant trace elements on the response of cardiac tissue to oxidative stress. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;874:138-55.
12. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. М.: Оникс; 2004.
13. Balla G., Jacob H.S., Balla J., et al. Ferritin: a cytoprotective antioxidant strategem of endothelium. *J Biol Chem* 1992;267(25):18148-53.
14. Basaga H.S. Biochemical aspects of free radicals. *Biochem Cell Biol* 1990;68(7-8):989-98.

Поступила 09.11.2009
Принята в печать 10.12.2009

НЕБИВОЛОЛ – ОСОБЫЙ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОР

T Münzel*, T Gori

The 2nd Medical Clinic of Cardiology and Angiology, Mainz. Langenbeckstrasse 1, Mainz, 55131 Germany

Перевод и публикация статьи осуществлены с разрешения American College of Cardiology и под контролем экспертов ВНОК. Статья Münzel T, Gori T. Nebivolol. The somewhat-different β -adrenergic receptor blocker впервые опубликована в J Am Coll Cardiol 2009;54:1491–9 © 2009 by the American College of Cardiology Foundation

Translation and publication of the paper is performed with the permission of American College of Cardiology and under control of Society of Cardiology of the Russian Federation. Paper Münzel T, Gori T. Nebivolol. The somewhat-different β -adrenergic receptor blocker was initially published in J Am Coll Cardiol 2009;54:1491–9 © 2009 by the American College of Cardiology Foundation

Небиволол – особый бета-адреноблокатор

T Münzel*, T Gori

The 2nd Medical Clinic of Cardiology and Angiology, Mainz. Langenbeckstrasse 1, Mainz, 55131 Germany

Хотя в Европе небиволол используется в течение почти 10 лет, этот β -блокатор лишь недавно попал на рынок США. Как и карведилол, небиволол относится к третьему поколению β -блокаторов, обладающих наряду с адреноблокирующими свойствами прямым вазодилатирующим действием. Небиволол имеет наивысшее сродство к β_1 -рецепторам среди других β -блокаторов и, что особенно существенно, уменьшает эндотелиальную дисфункцию за счёт выраженного стимулирующего влияния на эндотелиальную синтазу оксида азота и антиоксидантных свойств. Поскольку нарушение функции эндотелия играет ключевую роль в патофизиологии артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности, предполагается, что влияние на эндотелий обеспечивает небивололу дополнительное преимущество. У пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких или импотенцией, принимающих небиволол, побочные эффекты, характерные для β -блокаторов, отмечались реже. Однако в целом побочные эффекты небиволола и противопоказания к его применению такие же, как и для других β -блокаторов. Показаны гипотензивный и антиишемический эффект этого препарата и его положительное влияние на гемодинамику и прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение преимуществ небиволола по сравнению с другими препаратами того же класса и, что более важно, на оценку его влияния на прогноз пациентов с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: оксид азота, оксидативный стресс, блокада β -рецепторов, вазодилатация, синтаза оксида азота.

РФК 2010;6(2):220–228

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tmuenzel@uni-mainz.de

Небиволол (α, α' -[иминодиметил]бис[6-флюоро-2-[хромметанол]] является представителем третьего поколения блокаторов β -адренергических рецепторов с вазодилатирующими свойствами. В отличие от карведилола, вазодилатирующие свойства которого обусловлены блокадой α -адренорецепторов, у небиволола соответствующие гемодинамические эффекты обусловлены непосредственной стимуляцией эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS).

В данном обзоре рассматриваются процессы, лежащие в основе эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях, и обсуждаются возможные механизмы влияния на них небиволола. Наконец, резюмируются клинические эффекты небиволола у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью.

Механизмы, лежащие в основе эндотелиальной дисфункции

Высвобождая различные субстанции, эндотелий регулирует не только тонус, но также структуру и жизнедеятельность кровеносных сосудов. Оксид азота (NO), образующийся при двухступенчатом окисле-

нии аминокислоты L-аргинина, обладает антиатеросклеротическими свойствами. Вместе с простаглицлином он ингибирует агрегацию тромбоцитов, адгезию нейтрофилов к эндотелиальным клеткам, а также экспрессию молекул воспаления. В высоких концентрациях NO ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток. Очень короткий период полужизни этого высоко нестабильного свободного радикала обусловлен его способностью вступать в реакцию с другими свободными радикалами — производными кислорода (такими как супероксид) с образованием высоко активного промежуточного продукта — пероксинитрита (рис. 1). Помимо прямого "очищающего" эффекта NO, супероксид и пероксинитрит могут являться триггерами процессов, противоположных действию NO, а в высоких концентрациях — оказывать цитотоксическое действие, обусловленное прямым оксидативным повреждением белков, липидов и дезоксирибонуклеиновой кислоты [1]. Таким образом, продукция тканевого супероксида с последующим образованием пероксинитрита оказывает существенное влияние на сосудистый гомеостаз и биодоступность NO.

Недавно нами были описаны доказательства не-

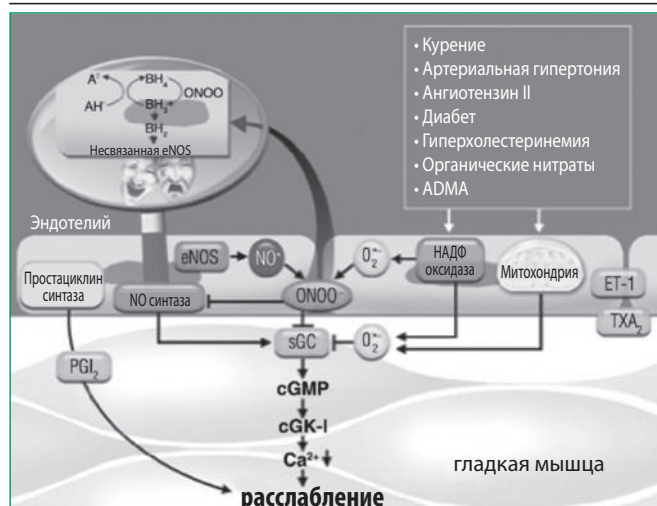


Рисунок 1. Механизмы, лежащие в основе эндотелиальной (сосудистой) дисфункции при сосудистых заболеваниях

Разбалансированная продукция оксида азота (NO) и супероксида (O_2^-) приводит к излишнему образованию пероксинитрита ($ONOO^-$). Пероксинитрит и супероксид вызывают сосудистую дисфункцию посредством нескольких механизмов [1]. Пероксинитрит является мощным ингибитором сигнальной функции NO и простаглицина (PGI_2) и может вызвать разрушение eNOS, в результате которого этот фермент будет способствовать продукции супероксида вместо NO.

ADMA – асимметричный диметиларгинин; cGMP – гуанозин-3'5'-цикломонофосфат; cGK – cGMP-зависимая киназа; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; ET – эндотелин; sGC – растворимая гуанилатциклаза; TXA – тромбоксан.

посредственной роли оксидативного стресса в кардиоваскулярной патофизиологии. В частности, мы обнаружили, что пациенты с признаками сосудистого

оксидативного стресса имеют худший прогноз (рис. 2) [2]. Таким образом, медикаментозное лечение сосудистой дисфункции должно быть направлено не только на повышение содержания NO, но и на снижение уровней сосудистого супероксида и пероксинитрита. В ряде исследований было показано, что субстанции, просто высвобождающие NO (такие как органические нитраты), скорее усугубляют, чем уменьшают эндотелиальную дисфункцию за счёт образования пероксинитрита [3]. Следовательно, необходим поиск других терапевтических подходов к состояниям, сопровождающимся эндотелиальной дисфункцией и высоким оксидативным стрессом. Идеальный препарат должен одновременно стимулировать продукцию NO и снижать оксидативный стресс в тканях сосудов.

В данном обзоре описывается фармакокинетика небиволола, его NO-стимулирующие и антиоксидантные свойства, а также излагаются результаты доклинических и клинических исследований по лечению артериальной гипертензии и сердечной недостаточности.

Небиволол

Небиволол является рацемической смесью 1:1 D- и L-изомеров. В настоящее время это единственный β -блокатор, чья структура фундаментально отличается от пропранолола (рис. 3). Целый ряд механизмов определяет гемодинамические эффекты небиволола. К ним относятся отрицательный хронотропный эффект, ингибирование симпатического влияния мозговых вазомоторных центров, ингибирование периферических α_1 -адренорецепторов [4], подавление активности ре-

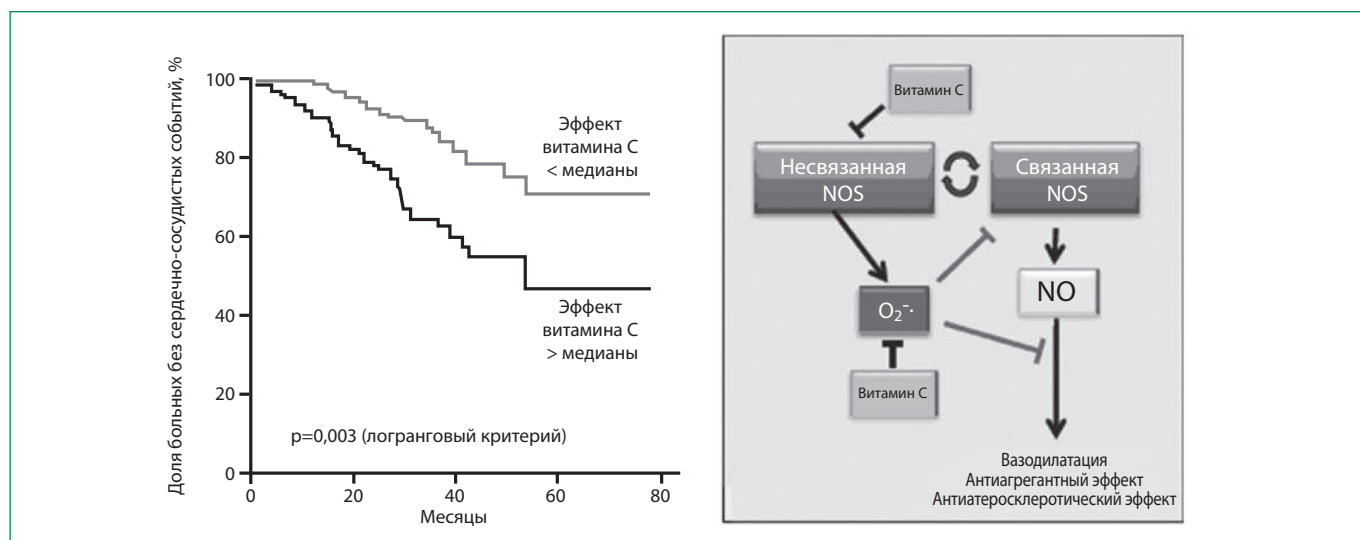


Рисунок 2. Свободные радикалы кислорода в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний

Слева. При помощи анализа Каплана-Майера показано совокупное количество пациентов без сердечно-сосудистых событий за время наблюдения. Действие витамина С на ацетилхолин-индуцированную вазодилатацию поделено на значения ниже и выше медианы. Интересно, что пациенты, хорошо ответившие на лечение витамином С, имели худший прогноз по сравнению с пациентами со слабым ответом на витамин С. Таким образом, значительное витамин С-индуцированное улучшение эндотелиальной функции может указывать на высокий оксидативный стресс в коронарных артериях.

Справа. Механистическая гипотеза: витамин С может восстанавливать функцию eNOS либо путём прямого связывания супероксида (красный), либо путём восстановления eNOS. Детали в Forstermann и Münzel [1]. NOS – синтаза оксида азота; другие аббревиатуры – см. рис. 1.

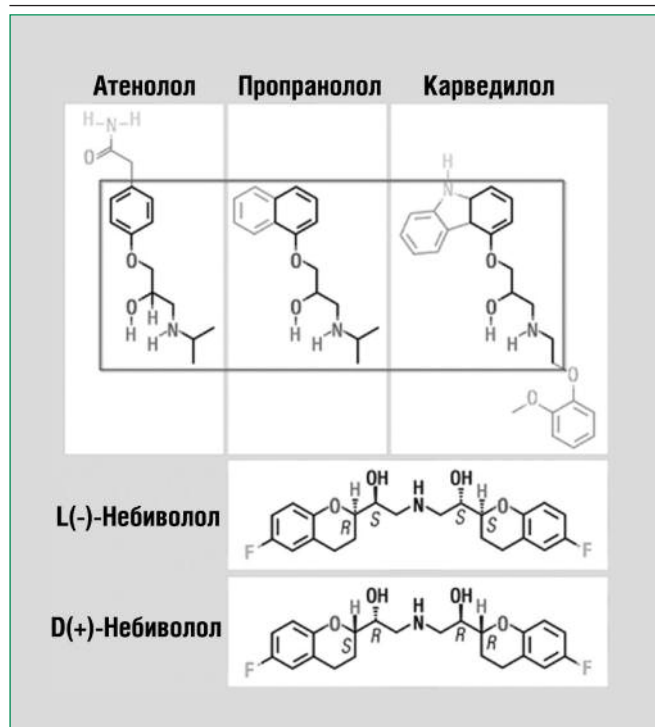


Рисунок 3. Структура небиволола в сравнении с другими β -блокаторами

нина и, что особенно важно, снижение периферического сосудистого сопротивления. Интересно, что D-изомер небиволола, по-видимому, обладает существенными способностями к селективной блокаде β_1 -рецепторов и умеренными вазодилатирующими свойствами, тогда как L-изомер определяет стимуляцию eNOS и последующую эндотелий-зависимую вазодилатацию [5]; при этом β -блокирующее действие он оказывает лишь в сверхфармакологических дозах [6].

Различия между изомерами могли бы найти клиническое применение, и ряду пациентов можно было бы раздельно назначать D- и L-изомеры. В комбинации оба стереоизомера небиволола взаимодействуют друг с другом, определяя гемодинамический эффект препарата [6, 7]. Очень высокая селективность D-изомера в отношении β_1 - по сравнению с β_2 -адренергическими рецепторами (табл. 1) объясняет незначительное влияние небиволола на реактивность дыхательных путей и чувствительность к инсулину [8,9], а также меньший отрицательный инотропный эффект у пациентов с сердечной недостаточностью [10,11]. Известно, что эта селективность имеет тенденцию к нивелированию при дозах более 10 мг, а также при сниженном метаболизме, что приводит к утрате соответствующих положительных свойств небиволола. Хотя небиволол не имеет внутренней симпатомиметической активности (и, подобно карведилолу, обладает α -блокирующими способностями), он является агонистом β_3 -рецепторов, что также вносит вклад в его эндотелиотропное действие [4].

Таблица 1. Дифференциальная селективность β -блокаторов в отношении субтипов β -рецепторов

Препарат	β_1 / β_2 селективность	Дополнительный эффект
Пропранолол	1	
Метопролол	74	
Бисопролол	103	
Целипролол	69	β_2 -агонизм (лёгкие, эндотелий)
Карведилол	1	α_1 -блокада, антиоксидант
Небиволол	321	$\beta_{2,3}$ -агонизм (эндотелий)

Электрофизиологические эффекты

Как и другие β -блокаторы, небиволол обладает важными электрофизиологическими эффектами. Так, он повышает порог фибрилляции желудочков, уменьшая таким образом риск желудочковых аритмий на экспериментальных моделях ишемической или индуцированной лекарствами кардиомиопатии [12]. Кроме того, он уменьшает дисперсию интервала QT-маркера риска аритмий [13] и снижает дисперсию зубца P на ЭКГ, что уменьшает риск фибрилляции предсердий, являющейся одной из ведущих причин смерти при сердечной недостаточности и артериальной гипертензии [14].

Эндотелий-зависимые вазодилатирующие эффекты

Наряду с кардиальными эффектами особенно интересной (и, по-видимому, клинически значимой) является способность небиволола вызывать специфическую эндотелиальную вазодилатацию. Как показали Gao с соавт. [15], дозозависимая вазодилатация, индуцированная небивололом, исчезает после удаления эндотелия или ингибирования eNOS. Необходимо отметить, что другие препараты того же класса (целипролол или бопиндол) также обладают eNOS-стимулирующим действием, сходным с таковым L-изомера небиволола [15-20]. Для объяснения небиволол-индуцированной вазодилатации предлагалось несколько гипотез, в частности: транслокация eNOS, опосредованная эстрогеновыми рецепторами, фосфорилирование серина 1177 [21], стимуляция серотониновых рецепторов [16]. Однако наиболее привлекательные гипотезы включают активацию eNOS путём связывания метаболита небиволола с β_2 -рецептором [22], непосредственное связывание небиволола с β_3 -рецептором [23] и/или стимуляцию выделения эндотелиального аденозинтрифосфата (рис. 4) [24].

Broeders с соавт. [22] показали, что небиволол сам по себе вообще не способен вызывать вазодилатацию, однако при введении продуктов его метаболизма в ткань аорты отмечалось повышение концентрации кальция в эндотелии и удваивалось высвобождение NO β_2 -ре-

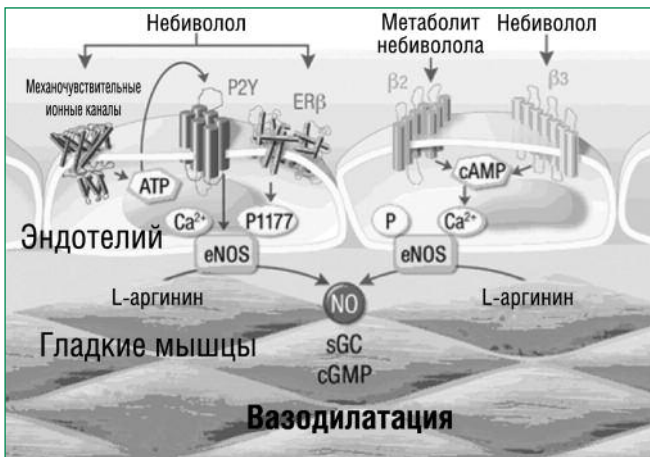


Рисунок 4. Механизмы, лежащие в основе высвобождения NO в ответ на введение небиволола

В почечных клубочках небиволол активирует механочувствительные ионные каналы, которые высвобождают аденозинтрифосфат (АТФ) и стимулируют P2Y рецепторы, что вызывает кальций-зависимую активацию eNOS [24]. Небиволол или его метаболит могут также активировать β_2 - (в кондуктивных артериях) [22] или β_3 -рецепторы (в резистивных артериях) [23], что также повышает внутриклеточную концентрацию кальция, активируя таким образом eNOS.

cAMP – циклоаденозинмонофосфат; ER β – эстрогеновый β -рецептор; другие аббревиатуры – см. рис. 1.

цептор-зависимым путем. При иммуногистохимическом анализе в эндотелиальных клетках выявляется присутствие β_2 -, но не β_1 -рецепторов. Более того, в коронарном микроциркуляторном русле человека и грызунов небиволол индуцирует вазодилатацию через эндотелий-зависимую гиперполяризацию и NO [25]. Этот эффект исчезает при ингибировании eNOS, специфически блокируется β_3 -ингибиторами и отсутствует у животных, не имеющих β_3 -рецепторов [23]. Наконец, небиволол стимулирует выработку эндотелием аденозинтрифосфата, повышает уровень кальция в эндотелии через P2Y-рецепторы и определяет кальций-зависимую активацию eNOS в микроциркуляторном русле почечных клубочков [24]. Таким образом, точный механизм небиволол-индуцируемой стимуляции eNOS, особенно у человека, еще предстоит выяснить.

Клинические исследования небиволола

Вазодилатирующий eNOS-зависимый эффект небиволола был воспроизведен и у человека; при этом описаны как прямая эндотелий-зависимая вазодилатация, так и повышение восприимчивости к другим специфическим стимулам, таким как гиперемия [26–28]. Следует отметить, что выраженность этого эффекта была сходной у пациентов с артериальной гипертензией и у здоровых добровольцев (рис. 5). Это указывает на то, что наличие сосудистого заболевания не уменьшает способность к эндотелий-зависимой вазодилатации, и положительный гемодинамический эффект может быть достигнут фармакологическими методами. Сходные

данные, кстати, были получены при использовании целипролола, который, как было показано, вызывает прямую вазодилатацию коронарных сосудов [29]. Tzemos с соавт. [30] в двойном слепом рандомизированном исследовании показали, что, хотя гипотензивный эффект небиволола был сопоставим с таковым атенолола, лечение небивололом ассоциировалось с существенным улучшением NO-опосредованной функции эндотелия (см. рис. 5). В соответствии с этими данными положительные эффекты небиволола были продемонстрированы у курильщиков [31], у пациентов с артериальной гипертензией [32] и ишемической болезнью сердца (ИБС) [33]. Учитывая, что L- и D-изомеры препарата обладают разными свойствами, можно предположить, что они могли бы разделяться пациентам в соответствии с конкретной клинической ситуацией.

Небиволол восстанавливает функцию эндотелия в экспериментальных моделях оксидативного стресса

Как упоминалось выше, важным фактором, определяющим период полужизни NO, является одновременная продукция активных соединений кислорода в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов. Таким образом, улучшение функции эндотелия *in vivo* может быть достигнуто путём ингибирования супероксид-продуцирующих ферментов, таких как никотинамиддинуоксидазы [NAD(P)H]-оксидаза митохондрий или циклооксигеназа, либо путём возмещения eNOS (см. рис. 1). Мы недавно показали, что небиволол, в отличие от других β -блокаторов, улучшает функцию эндотелия, снижает продукцию супероксида за счёт предотвращения разрушения eNOS, уменьшает макрофагальную инфильтрацию сосудистой стенки и ингибирует NAD(P)H-оксидазо-зависимую продукцию супероксида в нейтрофилах кроликов с гиперлипидемией (см. рис. 5) [34]. Сходным образом на модели оксидативного стресса, индуцированного ангиотензином II [35], мы наблюдали, что небиволол, в отличие от метопролола, нормализует эндотелиальную функцию, снижает продукцию супероксида, повышает биодоступность NO, а также ингибирует активность и экспрессию сосудистой NAD(P)H-оксидазы [35], предотвращая таким образом разрушение eNOS.

Влияние небиволола на высвобождение эндотелием NO, супероксида и пероксинитрита изучалось на эндотелиальных клетках пупочной вены и подвздошной артерии, изолированных от сопоставимых по возрасту чернокожих и белых американцев [36]. Скорость высвобождения NO у чернокожих была в 5 раз ниже, чем у белых, а скорость высвобождения супероксида и пероксинитрита – в 2 и в 4 раза выше, соответственно. Предварительное введение небиволола восстанавли-

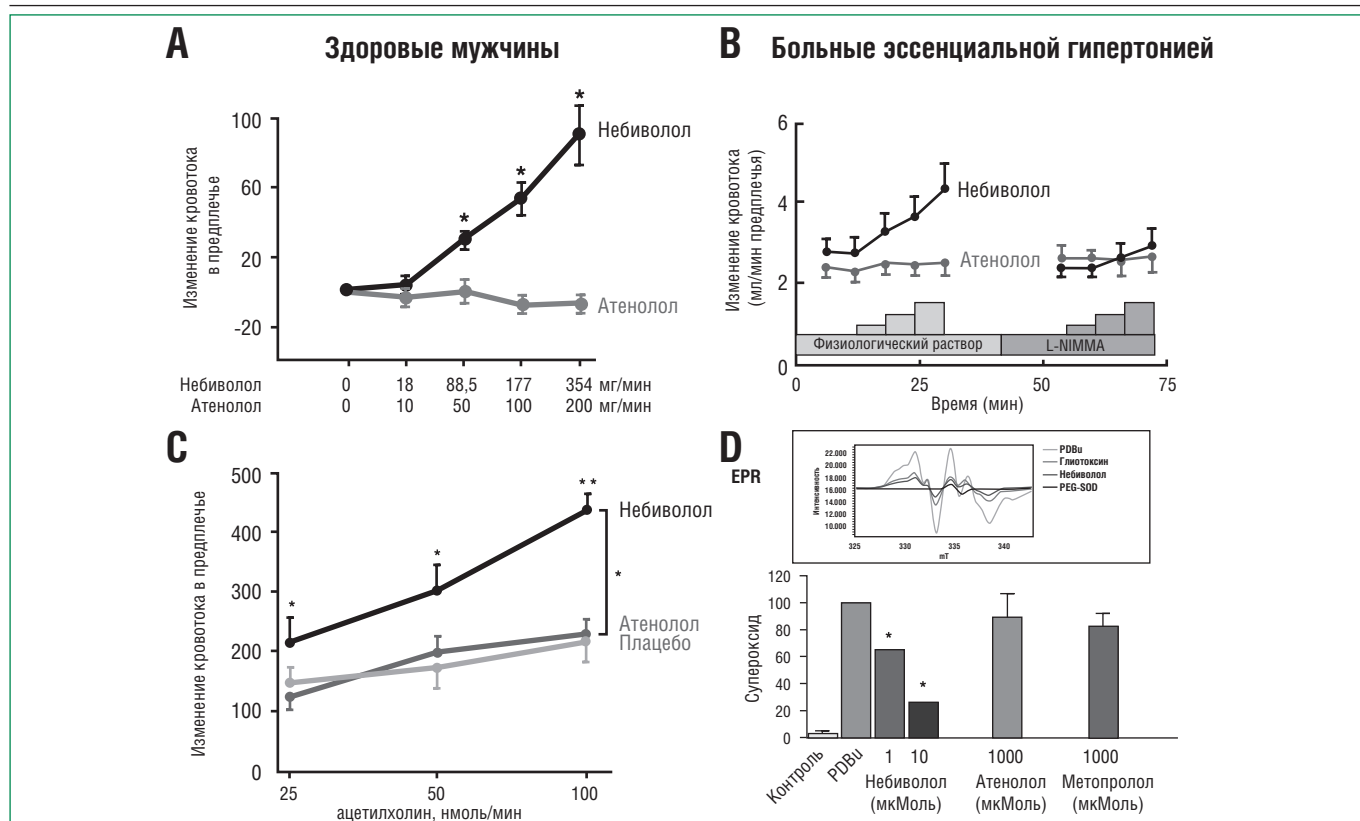


Рисунок 5. Влияние небиволола на эндотелий и выработку свободных радикалов

Действие небиволола при его введении в артерию предплечья у здоровых лиц (А) и пациентов с эссенциальной гипертензией (В) [26,27]. В обеих группах небиволол в отличие от атенолола вызывал вазодилатацию; этот эффект подавлялся при ингибировании эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). (С) Изменение кровотока в артерии предплечья (в процентах) в ответ на эндотелий-зависимый вазодилататор ацетилхолин после введения атенолола или небиволола, соответственно. Небиволол заметно улучшает функцию эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией [30]. (D) Небиволол в отличие от других β -блокаторов ингибирует индуцированную форболовым эфиром (PDBu) продукцию супероксида в нейтрофилах грызунов с гиперхолестеринемией [34].

EPR — электронный парамагнитный резонанс.

ливалось биодоступность NO в эндотелиальных клетках чернокожих доноров с одновременным снижением уровней супероксида и пероксинитрита до таковых в эндотелии белокожих лиц. Действие небиволола было дозозависимым; соответствующие эффекты при использовании атенолола не наблюдались. Сходное действие было обнаружено у апоцинина — ингибитора NAD(P)H-оксидазы [36]. Это позволяет предположить, что активация NAD(P)H-оксидазы может послужить триггером разрушения eNOS (рис. 6), как было продемонстрировано в экспериментах на животных [34,35].

Кроме того, небиволол ингибирует окислительную инактивацию NO, индуцированную липопротеинами низкой плотности [37], и снижает уровень циркулирующего диметиларгинина — ингибитора eNOS, что, по-видимому, вносит вклад в повышение биодоступности сосудистого NO [38].

Агрегация тромбоцитов и тромбообразование

In vitro показано, что небиволол, пропранолол карведилол ингибируют как аденозиндифосфат-, так и кол-

лаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов, однако действие небиволола, по-видимому, является значительно более сильным и исчезает после ингибирования eNOS [39]. Более того, терапия небивололом приводит к значительному уменьшению среднего объема тромбоцитов и благоприятным изменениям гемостатического и фибринолитического статусов [40,41], включая снижение сывороточных уровней ингибитора активатора плазменного фибриногена-1, гомоцистеина и эндотелина-1 [41,42].

Антипролиферативный эффект

Небиволол снижает экспрессию некоторых генов, вовлеченных в воспалительный процесс, окислительный стресс и пролиферацию гладкомышечных клеток [43-46]. Такой антипролиферативный и проапоптозный эффект, очевидно, крайне важен в плане профилактики и лечения атеросклероза. Интересно, что антипролиферативное действие (так же, как соответствующий эффект других донаторов NO), хотя и является NO-опосредованным, по-видимому, не зависит от циклогуанозинмонофосфата [47]. С этим согласуется тот факт, что небиволол ингибирует экспрессию воспалительных

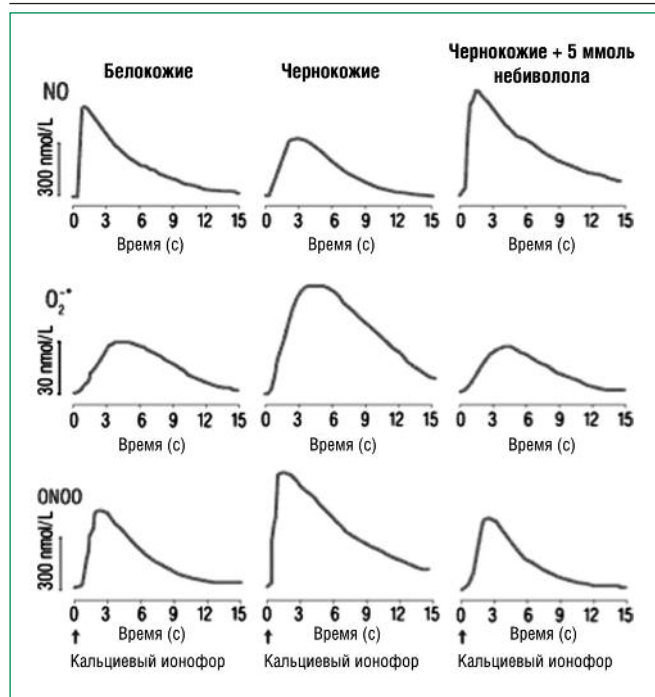


Рисунок 6. Графики изменения концентраций NO, O_2^- и $ONOO^-$, записанные наносенсорами в одноклеточных эндотелиальных клетках, взятых у сопоставимых по возрасту белокожих и чернокожих американцев

Небиволол увеличивает концентрацию NO и снижает количество O_2^- и $ONOO^-$ в клетках чернокожих пациентов, что сочетается с восстановлением eNOS в этих эндотелиальных клетках [36]. Аббревиатуры – см. рис. 1.

протеинов и факторов, участвующих в ремоделировании сосудов (таких как металлопротеиназы и ингибиторы протеазы) [44,45,48]. У животных с гиперлипидемией небиволол за счёт увеличения количества NO повышает стабильность атеросклеротической бляшки [40]. Более того, небиволол на мышинных моделях сосудистого повреждения ингибирует формирование неointимы [45] и предотвращает соответствующее повреждение сердца и почек на крысиной модели инсулинорезистентности [49]. Также было продемонстрировано, что небиволол препятствует развитию атеросклероза у крыс с гиперхолестеринемией [50].

Клинические исследования

Основными показаниями, ради которых был создан небиволол, являются артериальная гипертензия и сердечная недостаточность, а также (хотя соответствующих данных немного) ИБС.

Артериальная гипертензия. В нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях оценивали эффективность и переносимость терапии 5- 10 мг небиволола у пациентов с мягкой и умеренной эссенциальной артериальной гипертензией. Было отмечено относительно не-

большое влияние небиволола на диастолическое артериальное давление [51], что, как считается, имеет значение для профиля безопасности препарата. В отношении эффективности снижения систолического артериального давления [52-54] было показано, что действие небиволола сопоставимо с таковым других β -блокаторов и антагонистов кальция и несколько превышает гипотензивный эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [54]. Как правило, максимальный гипотензивный эффект развивается спустя 2-8 недель лечения, что занимает промежуточное положение между ингибиторами АПФ (эффект развивается медленнее) и амлодипином (эффект наступает быстрее). По данным недавно проведённого мета-анализа [55], процент пациентов, достигших целевого уровня артериального давления на фоне лечения небивололом, был несколько выше, чем при использовании ингибиторов АПФ, и сопоставим с таковым при использовании блокаторов ангиотензина II или антагонистов кальция. Хотя эти предварительные данные выглядят многообещающими, необходимо отметить, что итоговых данных крупных исследований, посвящённых использованию небиволола при изолированной артериальной гипертензии, пока нет, но они должны быть получены в ближайшие годы. Это представляет особенный интерес в связи с недавними наблюдениями нейтрального или даже отрицательного влияния β -блокаторов на летальность и заболеваемость при артериальной гипертензии [56]. В отсутствие таких данных (особенно в отношении сравнения небиволола с другими препаратами) использование любого β -блокатора как препарата первой линии при артериальной гипертензии остается предметом обсуждения.

Сердечная недостаточность. В крупных рандомизированных исследованиях и при мета-анализе [57] было показано, что применение β -блокаторов при сердечной недостаточности примерно на 30% снижает смертность и морбидность. Это происходит за счёт снижения адренергических влияний, воздействия на симпато-вагусное равновесие и вариабельность ритма, а также улучшения работы сердца. Терапия β -блокаторами у таких пациентов, однако, не лишена побочных эффектов, главным образом за счёт отрицательного инотропного и хронотропного действия препаратов. Важно отметить, что другие β -блокаторы, как правило, снижают ударный объём, тогда как небиволол и карведилол сохраняют функцию левого желудочка, вызывают периферическую вазодилатацию, поддерживают ударный объём и сердечный выброс, сохраняют сердечный хронотропизм во время нагрузки [58-61]. Более того, в отличие от бисопролола, они не повышают (либо понижают) [62] давление в лёгочной артерии и давление заклинивания лёгочной артерии [63]. Вопрос

Таблица 2. Действие небиволола по сравнению с другими наиболее часто применяемыми препаратами того же класса. В Северной Америке небиволол лицензирован только для лечения артериальной гипертензии

Препарат	ИБС	Сердечная недостаточность	Гипертензия	Ингибирование агрегации тромбоцитов	Функция эндотелия*
Атенолол	Менее эффективен? [76]	Влияет положительно†	Выраженный эффект	Незначительный эффект	Не влияет?
Пропранолол	Повышает толерантность к нагрузке	Влияет положительно	Сравнимо с атенололом	Ингибирует	Опосредованный эффект
Метопролол	Повышает толерантность к нагрузке	Влияет положительно. Тартрат менее эффективен, чем карведилол [77]	Сравнимо с атенололом	Не влияет	Незначительный эффект?
Карведилол	Повышает толерантность к нагрузке и коронарный резерв ‡	Влияет положительно. Поддерживает сердечный индекс [62]	Сравнимо с атенололом; сердечный и сосудистый механизмы	Ингибирует §	Опосредованный эффект
Бисопролол	Повышает толерантность к нагрузке	Влияет положительно	Сравнимо с атенололом	Ингибирует	Не изучено
Небиволол	Повышает толерантность к нагрузке и коронарный резерв	Влияет положительно. Сравнительные данные неполные; поддерживает сердечный индекс	Сравнимо с атенололом; сердечный и сосудистый механизмы. В меньшей степени влияет на диаст. АД	NO-опосредованное ингибирование	Прямое действие

Данные должны интерпретироваться с осторожностью, так как прямые сравнительные исследования проводятся редко. *В некоторых исследованиях было продемонстрировано улучшение эндотелий-зависимой вазомоторной функции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на фоне приёма всех препаратов, перечисленных в данной таблице. Считается, что небиволол – единственный из этих препаратов, прямо стимулирующий синтез NO. †По данным сравнительных исследований, существенных различий в положительном эффекте разных β-блокаторов при сердечной недостаточности не выявлено, за исключением, возможно, метопролола тартрата [78]. Данные по сравнению небиволола с другими β-блокаторами недоступны. ‡Влияние β-блокаторов на коронарный резерв является сложным. Карведилол и небиволол демонстрируют наиболее существенное улучшение этого параметра [70]. §Этот эффект является более слабым, чем у небиволола, и NO-независимым [39]. || Влияние на смертность и заболеваемость не изучено.

о том, могут ли эти различия повлиять на улучшение исхода заболевания, остаётся открытым.

Недостатком исследований по применению β-блокаторов при сердечной недостаточности является то, что в них включаются больные моложе, чем в реальной мировой популяции. Средний возраст пациентов, включавшихся в такие исследования, составлял примерно 60 лет, и лишь около 25% пациентов были старше 70 лет. Хотя положительные эффекты β-блокаторов описаны у более старших и более тяжёлых пациентов [64,65], статистически значимые результаты крупных исследований отсутствуют. В ходе недавно проведённого исследования SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure), в которое включались пациенты старше 70 лет, было показано пропорциональное снижение общей смертности (на 14%), а также положительное влияние небиволола (по сравнению с плацебо) на размеры и функцию сердца [66]; при этом частота госпитализаций оставалась прежней [67]. Хотя эти данные выглядят несколько хуже, чем результаты других исследований, при неспецифическом анализе, проведённом у пациентов моложе 75 лет и имеющих фракцию выброса менее 35%, отношение рисков со-

ставляло 0,62, что сопоставимо с другими β-блокаторами в других исследованиях.

Таким образом, хотя точный механизм действия β-блокаторов остаётся неясным (уменьшение миокардиального стресса желудочков, положительное влияние на ремоделирование левого желудочка, ингибирование нейрогормонов, защита от ишемических событий), они являются бесценным инструментом в лечении сердечной недостаточности. В настоящее время существуют данные о положительных эффектах небиволола при сердечной недостаточности, однако, учитывая различия в дизайне исследований, окончательный вывод в отношении его сравнения с другими β-блокаторами (селективными или неселективными) сделать нельзя: необходимы дальнейшие сравнительные исследования.

Ишемическая болезнь сердца. Как отмечалось выше, установлен протективный эффект небиволола на экспериментальной модели ишемии и реперфузионного повреждения [68]. Было также показано, что небиволол по сравнению с атенололом более эффективно влияет на толерантность к физической нагрузке, увеличивая время до возникновения приступа стенокардии [69]. Небиволол и карведилол в большей степени,

чем другие β -блокаторы, увеличивают коронарный резерв у пациентов с ИБС и ишемической дилатационной кардиомиопатией, что, по-видимому, связано с клинически значимым снижением ишемического порога [70]. Данные в отношении влияния небиволола на летальность и морбидность при ИБС ожидаются.

Побочные эффекты

Небиволол противопоказан пациентам с выраженной брадикардией, атриовентрикулярной блокадой (более чем первой степени), кардиогенным шоком, декомпенсированной сердечной недостаточностью и тяжёлыми заболеваниями печени. Необходимо также соблюдать осторожность при: резком прекращении лечения, сердечной недостаточности, коронарных синдромах, бронхоспастических заболеваниях, наркозе и обширных хирургических вмешательствах, диабете и гипогликемии, тиреотоксикозе, заболеваниях периферических сосудов, использовании недигидропиридиновых антагонистов кальция и анафилактических реакциях. У пациентов с астмой и хроническими обструктивными заболеваниями лёгких более высокая селективность небиволола в отношении β_1 -рецепторов приводит к улучшению его переносимости. У пациентов с нетяжёлой астмой небиволол вызывает минимальное, клинически незначимое снижение респираторных параметров аналогично действию целипролола, который является β_1 -блокатором и β_2 -агонистом [71, 72]. Спустя 4-12 недель лечения у пациентов с артериальной гипертензией небиволол повышает пиковую скорость выдоха и параметры качества жизни [73].

Небиволол, по-видимому, незначительно влияет (или вообще не влияет) на либидо и сексуальную активность, что, возможно, является следствием компенсаторного эффекта NO [74]. В отличие от метопролола небиволол благоприятно действует на повторную сексуальную активность, купируя эректильную дисфункцию [75], что должно положительно повлиять на отношение пациентов к этому препарату.

Общие отрицательные эффекты небиволола включают слабость, головную боль, одышку, бессонницу, головокружение и парестезии. Однако частота этих симптомов при лечении небивололом не отличалась от таковой при приёме плацебо (0-5%) [76]. Важно, что небиволол, по-видимому, не влияет на уровни липопротеинов низкой плотности и общего холестерина и не ускоряет развитие диабета. Так как небиволол метаболизируется CYP450-2P6, его действие потенцируется ингибиторами этого фермента, такими как флуоксетин, поэтому необходимо избегать их совместного применения.

Заключение

Небиволол является β -адреноблокатором третьего поколения с эндотелий-зависимыми вазодилатирующими свойствами. Имеющиеся клинические данные демонстрируют эффективность данного препарата, соответствующую эффективности других препаратов этого класса (табл. 2) [39, 62, 70, 77-79]. Невиволол и/или его метаболиты обладают прямым стимулирующим действием на активность eNOS, а также потенциальными антиоксидантными свойствами, что может оказать существенное влияние на патофизиологию и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. Невиволол обладает очень высокой специфичностью в отношении β_1 -рецепторов, что объясняет его хорошую переносимость пациентами с заболеваниями лёгких. Несмотря на то, что десятилетний опыт применения этого препарата в Европе подтверждает его гипотензивное и антиишемическое действие, необходимы дальнейшие клинические испытания. В частности, ожидаются клинические исследования по сравнению эффективности небиволола и других β -блокаторов, а также гипотензивных препаратов других групп.

Примечание редакции: все исследования, упомянутые в статье, были проведены с использованием оригинального небиволола.

Литература

- Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation* 2006;113:1708-14.
- Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:2673-8.
- Gori T, Parker JD. Nitrate-induced toxicity and preconditioning: a rationale for reconsidering the use of these drugs. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:251-4.
- Rozec B, Quang TT, Noireaud J, Gauthier C. Mixed beta3-adrenoceptor agonist and alpha1-adrenoceptor antagonist properties of nebivolol in rat thoracic aorta. *Br J Pharmacol* 2006;147:699-706.
- Van Nueten L, De Cree J. Nebivolol: comparison of the effects of dl-nebivolol, d-nebivolol, l-nebivolol, atenolol, and placebo on exercise-induced increases in heart rate and systolic blood pressure. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;12:339-44.
- Xhonneux R, Wouters L, Reneman RS, Janssen PA. The l-enantiomer of nebivolol potentiates the blood pressure lowering effect of the d-enantiomer. *Eur J Pharmacol* 1990;181:261-5.
- Stoleru L, Wijns W, van Eyll C, Bouvy T, Van Nueten L, Pouleur H. Effects of D-nebivolol and L-nebivolol on left ventricular systolic and diastolic function: comparison with D-L-nebivolol and atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:183-90.
- Cazzola M, Matera MG, Ruggeri P, et al. Comparative effects of a two-week treatment with nebivolol and nifedipine in hypertensive patients suffering from COPD. *Respiration* 2004;71:159-64.
- D'Agostino B, Gallelli L, Falciani M, et al. Nebivolol and airway responsiveness in the rabbit. *Life Sci* 2001;68:2159-68.
- Brixius K, Bundkirchen A, Bolck B, Mehlhorn U, Schwinger RH. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol* 2001;133:1330-8.
- Bundkirchen A, Brixius K, Bolck B, Mehlhorn U, Bloch W, Schwinger RH. Nebivolol, carvedilol and metoprolol do not influence cardiac Ca(2+) sensitivity. *Eur J Pharmacol* 2001;422:175-80.
- Lu HR, Remeyens P, De Clerck F. Antiarrhythmic effects of nebivolol in experimental models in vivo. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24:986-93.
- Galetta F, Franzoni F, Magagna A, et al. Effect of nebivolol on QT dispersion in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Biomed Pharmacother* 2005;59:15-9.
- Tuncer M, Fetscher DV, Gunes Y, et al. Comparison of effects of nebivolol and atenolol on P-wave dispersion in patients with hypertension [in Russian]. *Kardiologiya* 2008;48:42-5.
- Gao YS, Nagao T, Bond RA, Janssens WJ, Vanhoutte PM. Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17:964-9.

16. Kakoki M, Hirata Y, Hayakawa H, et al. Effects of vasodilatory beta-adrenoceptor antagonists on endothelium-derived nitric oxide release in rat kidney. *Hypertension* 1999;33:467–71.
17. Noda K, Oka M, Ma FH, Kitazawa S, Ukai Y, Toda N. Release of endothelial nitric oxide in coronary arteries by celiprolol, a beta(1)-adrenoceptor antagonist: possible clinical relevance. *Eur J Pharmacol* 2001;415:209–16.
18. Gupta S, Wright HM. Nebivolol: a highly selective beta1-adrenergic receptor blocker that causes vasodilation by increasing nitric oxide. *Cardiovasc Ther* 2008;26:189–202.
19. Hattori K, Yamanouchi D, Banno H, et al. Celiprolol reduces the intimal thickening of autogenous vein grafts via an enhancement of nitric oxide function through an inhibition of superoxide production. *J Vasc Surg* 2007;46:116–23.
20. Kobayashi N, Mori Y, Nakano S, Tsubokou Y, Shirataki H, Matsuoka H. Celiprolol stimulates endothelial nitric oxide synthase expression and improves myocardial remodeling in deoxycorticosterone acetate salt hypertensive rats. *J Hypertens* 2001;19:795–801.
21. Ladage D, Brixiu K, Hoyer H, et al. Mechanisms underlying nebivolol-induced endothelial nitric oxide synthase activation in human umbilical vein endothelial cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33:720–4.
22. Broeders MA, Doeveendans PA, Bekkers BC, et al. Nebivolol: a third-generation beta-blocker that augments vascular nitric oxide release: endothelial beta(2)-adrenergic receptor-mediated nitric oxide production. *Circulation* 2000;102:677–84.
23. Dessy C, Saliez J, Ghisda P, et al. Endothelial beta3-adrenoceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol. *Circulation* 2005;112:1198–205.
24. Kalinowski L, Dobrucki LW, Szczepanska-Konkel M, et al. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation* 2003;107:2747–52.
25. Dessy C, Moniotte S, Ghisda P, Havaux X, Noirhomme P, Balligand JL. Endothelial beta3-adrenoceptors mediate vasorelaxation of human coronary microarteries through nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization. *Circulation* 2004;110:948–54.
26. Cockcroft JR, Chowiecny PJ, Brett SE, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;274:1067–71.
27. Dawes M, Brett SE, Chowiecny PJ, Mant TG, Ritter JM. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:460–3.
28. Bowman AJ, Chen CP, Ford GA. Nitric oxide mediated venodilator effects of nebivolol. *Br J Clin Pharmacol* 1994;38:199–204.
29. Burger W, Hampel C, Kaltenbach M, et al. Effect of atenolol and celiprolol on acetylcholine-induced coronary vasodilation in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000;85:172–7.
30. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation* 2001;104:511–4.
31. Schmidt AC, Flick B, Jahn E, Bramlage P. Effects of the vasodilating beta-blocker nebivolol on smoking-induced endothelial dysfunction in young healthy volunteers. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:909–15.
32. Korkmaz H, Karaca I, Koc M, Onalan O, Yilmaz M, Bilen MN. Early effects of treatment with nebivolol and quinapril on endothelial function in patients with hypertension. *Endothelium* 2008;15:149–55.
33. Lekakis JP, Protogerou A, Papamichael C, et al. Effect of nebivolol and atenolol on brachial artery flow-mediated vasodilation in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:277–81.
34. Mollnau H, Schulz E, Daiber A, et al. Nebivolol prevents vascular NOS III uncoupling in experimental hyperlipidemia and inhibits NADPH oxidase activity in inflammatory cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:615–21.
35. Oelze M, Daiber A, Brandes RP, et al. Nebivolol inhibits superoxide formation by NADPH oxidase and endothelial dysfunction in angiotensin II-treated rats. *Hypertension* 2006;48:677–84.
36. Mason RP, Kalinowski L, Jacob RF, Jacoby AM, Malinski T. Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans. *Circulation* 2005;112:3795–801.
37. Cominacini L, Fratta Pasini A, Garbin U, et al. Nebivolol and its 4-keto derivative increase nitric oxide in endothelial cells by reducing its oxidative inactivation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1838–44.
38. Garbin U, Pasini AF, Stranieri C, Manfro S, Bocciarelli V, Cominacini L. Nebivolol reduces asymmetric dimethylarginine in endothelial cells by increasing dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2 (DDAH2) expression and activity. *Pharmacol Res* 2007;56:515–21.
39. Falciani M, Rinaldi B, D'Agostino B, et al. Effects of nebivolol on human platelet aggregation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38:922–9.
40. Celik T, Ilysoy A, Kardesoglu E, Fici F. The anti-inflammatory effects of nebivolol in human coronary smooth muscle cells: clinical implications. *Int J Cardiol* 2009;133:415–6.
41. Tarighi B, Kurum T, Demir M, Azcan SN. The effects of nebivolol on fibrinolytic parameters in mild and moderate hypertensive patients. *Can J Cardiol* 2007;23:651–5.
42. Vysoulis GP, Marinakis AG, Aznaouridis KA, et al. The impact of third-generation beta-blocker antihypertensive treatment on endothelial function and the prothrombotic state: effects of smoking. *Am J Hypertens* 2004;17:582–9.
43. Brehm BR, Bertsch D, von Fallois J, Wolf SC. Beta-blockers of the third generation inhibit endothelin-1 liberation, mRNA production and proliferation of human coronary smooth muscle and endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36:S401–3.
44. Brehm BR, Wolf SC, Bertsch D, et al. Effects of nebivolol on proliferation and apoptosis of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2001;49:430–9.
45. Wolf SC, Sauter G, Jobst J, Kempf VA, Risler T, Brehm BR. Major differences in gene expression in human coronary smooth muscle cells after nebivolol or metoprolol treatment. *Int J Cardiol* 2008;125:4–10.
46. Wolf SC, Sauter G, Preyer M, et al. Influence of nebivolol and metoprolol on inflammatory mediators in human coronary endothelial or smooth muscle cells. Effects on neointima formation after balloon denudation in carotid arteries of rats treated with nebivolol. *Cell Physiol Biochem* 2007;19:129–36.
47. Ignarro LJ, Sisodia M, Trinh K, et al. Nebivolol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by mechanisms involving nitric oxide but not cyclic GMP. *Nitric Oxide* 2002;7:83–90.
48. Garbin U, Fratta Pasini A, Stranieri C, et al. Effects of nebivolol on endothelial gene expression during oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. *Mediators Inflamm* 2008;2008:367590.
49. Renna N, Risler N, Cruzado M, Gonzalez S, Lama C, Miatello RM. Effect of nebivolol on cardiovascular changes associated with a rat model of insulin-resistance. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2005;51:531–7.
50. de Nigris F, Mancini FP, Balestrieri ML, et al. Therapeutic dose of nebivolol, a nitric oxide-releasing beta-blocker, reduces atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Nitric Oxide* 2008;19:57–63.
51. Cleophas TJ, Agrawal R, Lichtenthal A, Makel W, Fici F. Nationwide efficacy-safety study of nebivolol in mildly hypertensive patients. *Am J Ther* 2006;13:192–7.
52. Grassi G, Trevano FQ, Facchini A, Toutouzas T, Chanu B, Mancia G. Efficacy and tolerability profile of nebivolol vs atenolol in mild-to-moderate essential hypertension: results of a double-blind randomized multicentre trial. *Blood Press Suppl* 2003;2:35–40.
53. Mazza A, Gil-Extremadura B, Maldonado A, Toutouzas T, Pessina AC. Nebivolol vs amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly. *Blood Press* 2002;11:182–8.
54. Van Nueten L, Taylor FR, Robertson JJ. Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertens* 1998;12:135–40.
55. Ambrosioni E, Bacchelli S, Esposti DD, Borghi C. Beta-blockade in hypertension and congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38 Suppl 3:S25–31.
56. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1482–9.
57. Shibata MC, Flather MD, Wang D. Systematic review of the impact of beta blockers on mortality and hospital admissions in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:351–7.
58. Kamp O, Sieswerda GT, Visser CA. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. *Am J Cardiol* 2003;92:344–8.
59. Wisenbaugh T, Katz I, Davis J, et al. Long-term (3-month) effects of a new beta-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1094–100.
60. Uhlir O, Dvorak I, Gregor P, et al. Nebivolol in the treatment of cardiac failure: a double-blind controlled clinical trial. *J Card Fail* 1997;3:271–6.
61. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press Suppl* 2004;1:17–32.
62. Nodari S, Metra M, Dei Cas L. Beta-blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol. *Eur J Heart Fail* 2003;5:621–7.
63. Brune S, Schmidt T, Tebbe U, Kreuzer H. Hemodynamic effects of nebivolol at rest and on exertion in patients with heart failure. *Angiology* 1990;41:696–701.
64. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194–9.
65. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *MERIT-HF Study Group. JAMA* 2000;283:1295–302.
66. Ghio S, Magrini G, Serio A, et al. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. *Eur Heart J* 2006;27:562–8.
67. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–25.
68. Vandeplasche G, Lu HR, Wouters L, Flameng W, Borgers M. Normothermic ischemic cardiac arrest in the isolated working rabbit heart: effects of di-nebivolol and atenolol. *Basic Res Cardiol* 1991;86:21–31.
69. Van Bortel LM, van Baak MA. Exercise tolerance with nebivolol and atenolol. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992;6:239–47.
70. Galderisi M, D'Errico A. Beta-blockers and coronary flow reserve: the importance of a vasodilatory action. *Drugs* 2008;68:579–90.
71. Cazzola M, Noschese P, D'Amato G, Matera MG. The pharmacologic treatment of uncomplicated arterial hypertension in patients with airway dysfunction. *Chest* 2002;121:230–41.
72. Cazzola M, Noschese P, D'Amato M, D'Amato G. Comparison of the effects of single oral doses of nebivolol and celiprolol on airways in patients with mild asthma. *Chest* 2000;118:1322–6.
73. Zuber ME, P. Changes in peak respiratory flow and quality of life during nebivolol therapy. *Heart Drug* 2004;4:103–8.
74. Boydak B, Nalbantgil S, Fici F, et al. A randomised comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlorthalidone on the sexual function of hypertensive men. *Clin Drug Investig* 2005;25:409–16.
75. Brixiu K, Middeke M, Lichtenthal A, Jahn E, Schwinger RH. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:327–31.
76. Ambrosioni E, Borghi C. Tolerability of Nebivolol in head-to-head clinical trial versus other cardioselective beta-blockers in the treatment of hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2005;12:27–35.
77. Ruf G, Trenk D, Jahnchen E, Roskamm H. Determination of the anti-ischemic activity of nebivolol in comparison with atenolol. *Int J Cardiol* 1994;43:279–85.
78. Go AS, Yang J, Gurwitz JH, Hsu J, Lane K, Platt R. Comparative effectiveness of different beta-adrenergic antagonists on mortality among adults with heart failure in clinical practice. *Arch Intern Med* 2008;168:2415–21.
79. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7–13.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОБМОРОКОВ (2009)



Рабочая группа по диагностике и лечению обмороков
Европейского общества кардиологов (ESC)

Подготовлены в сотрудничестве с Европейской ассоциацией сердечного ритма (EHRA)¹, Ассоциацией сердечной недостаточности (HFA)² и Обществом сердечного ритма (HRS)³

Одобрены Европейским обществом неотложной медицины (EuSEM)⁴, Европейской федерацией внутренней медицины (EFIM)⁵, Европейским обществом гериатрической медицины (EUGMS)⁶, Американским обществом гериатрии (AGS), Европейским неврологическим обществом (ENS)⁷, Европейской федерацией обществ вегетативной нервной системы (EFAS)⁸, Американским обществом вегетативной нервной системы (AAS)⁹

Авторы (члены рабочей группы): Angel Moya (Председатель) (Испания)*, Richard Sutton (Сопредседатель) (Великобритания)*, Fabrizio Ammirati (Италия), Jean-Jacques Blanc (Франция), Michele Brignole¹ (Италия), Johannes B. Dahm (Германия), Jean-Claude Deharo (Франция), Jacek Gajek (Польша), Knut Gjesdal² (Норвегия), Andrew Krahn³ (Канада), Martial Massin (Бельгия), Mauro Pepi (Италия), Thomas Pezawas (Австрия), Ricardo Ruiz Granell (Испания), Francois Sarasin⁴ (Швейцария), Andrea Ungar⁶ (Италия), J. Gert van Dijk⁷ (Нидерланды), Edmond P. Walma (Нидерланды), Wouter Wieling (Нидерланды)

Внешние эксперты: Haruhiko Abe (Япония), David G. Benditt (США), Wyatt W. Decker (США), Blair P. Grubb (США), Horacio Kaufmann⁹ (США), Carlos Morillo (Канада), Brian Olshansky (США), Steve W. Parry (Великобритания), Robert Sheldon (Канада), Win K. Shen (США)

Члены Комитета Европейского общества кардиологов по практическим рекомендациям (ESC Committee for Practice Guidelines: CPG): Alec Vahanian (Председатель) (Франция), Angelo Auricchio (Швейцария), Jeroen Bax (Нидерланды), Claudio Ceconi (Италия), Veronica Dean (Франция), Gerasimos Filippatos (Греция), Christian Funck-Brentano (Франция), Richard Hobbs (Великобритания), Peter Kearney (Ирландия), Theresa McDonagh (Великобритания), Keith McGregor (Франция), Bogdan A. Popescu (Румыния), Zeljko Reiner (Хорватия), Udo Sechtem (Германия), Per Anton Sirnes (Норвегия), Michal Tendera (Польша), Panos Vardas (Греция), Petr Widimsky (Чехия)

Рецензенты: Angelo Auricchio (Координатор от CPG) (Швейцария), Esmeray Acarturk (Турция), Felicita Andreotti (Италия), Riccardo Asteggiano (Италия), Urs Bauersfeld (Швейцария), Abdelouahab Bellou⁴ (Франция), Athanase Benetos⁶ (Франция), Johan Brandt (Швеция), Mina K. Chung³ (США), Pietro Cortelli⁸ (Италия), Antoine Da Costa (Франция), Fabrice Extramiana (Франция), José Ferro⁷ (Португалия), Bulent Gorenek (Турция), Antti Hedman (Финляндия), Rafael Hirsch (Израиль), Gabriela Kaliska (Словакия), Rose Anne Kenny⁶ (Ирландия), Keld Per Kjeldsen (Дания), Rachel Lampert³ (USA), Henning Mølgard (Denmark), Rain Paju (Эстония), Aras Puodziukynas (Литва), Antonio Raviele (Италия), Pilar Roman⁵ (Испания), Martin Scherer (Германия), Ronald Schondorf⁹ (Канада), Rosa Sicari (Италия), Peter Vanbrabant⁴ (Бельгия), Christian Wolpert¹ (Германия), Jose Luis Zamorano (Испания)

Информация об авторах и рецензентах представлена на сайте Европейского общества кардиологов www.escardio.org/guidelines

* Авторы, ответственные за переписку (Corresponding authors): Angel Moya (Председатель), Hospital Vall d'Hebron, P. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. Tel: +34 93 2746166, Fax: +34 93 2746002, Email: amoya@comb.cat

Richard Sutton (Сопредседатель), Imperial College, St Mary's Hospital, Praed Street, London W2 1NY, UK. Tel: +44 20 79351011, Fax: +44 20 79356718, Email: r.sutton@imperial.ac.uk

Оригинальный текст опубликован в журнале European Heart Journal (2009) 30, 2493-2537, doi:10.1093/eurheartj/ehn298

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 2009. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов

Перевод: М.О. Евсеев

(Окончание. Начало в предыдущем номере)

1.3. Эпидемиология

1.3.1. Распространенность обмороков в общей популяции

Обмороки часто встречаются в общей популяции. Первый эпизод обычно возникает в определенном возрасте (рис. 5). Вазовагальные обмороки наблюдаются примерно у 1% маленьких детей [22,23]. Первый обморок очень часто развивается в возрасте от 10 до 30 лет; максимальная частота отмечается в возрасте 15 лет (у 47% женщин и 31% мужчин) [24,25]. Чаще всего диагностируют рефлекторные обмороки. Напротив, частота эпилептических припадков в той же возрастной группе значительно ниже (менее 1%), а обмороки, связанные с аритмиями, встречаются еще реже [26]. В когортном исследовании только у 5% взрослых людей обморок впервые развился после 40 лет. У большинства пациентов рефлекторные обмороки начинались в подростковом и молодом возрасте [26]. И, наконец, выявлено увеличение частоты обмороков в возрасте старше 65 лет как у мужчин, так и у женщин. Во Фремингемском исследовании частота обмороков резко увеличивалась после 70 лет (с 5,7 эпизодов на 1000 человеко-лет у мужчин в возрасте 60-69 лет до 11,1 у

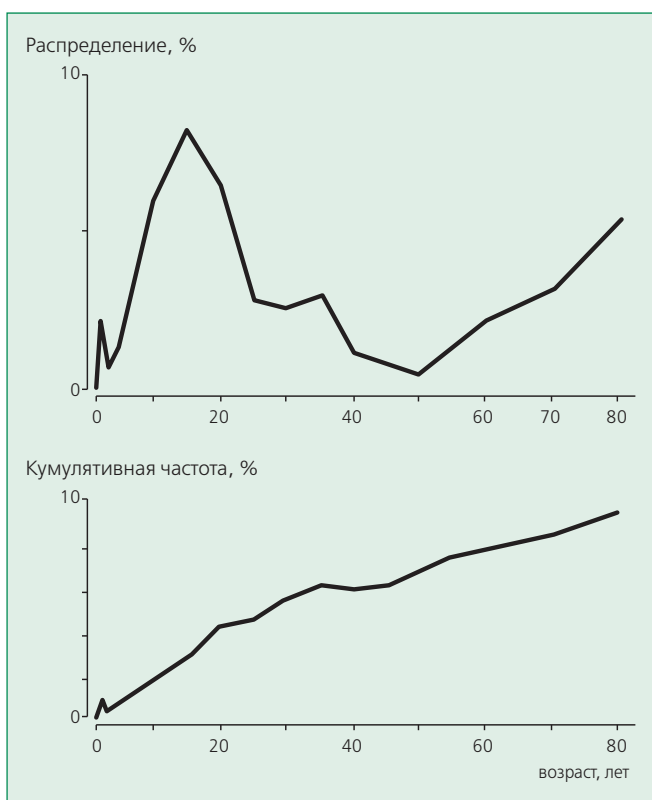


Рисунок 5. Распределение и кумулятивная частота первого обморока в общей популяции в зависимости от возраста (до 80 лет)

Данные у людей в возрасте 5-60 лет были получены в исследовании Ganzeboom et al. [24], в возрасте до 5 лет — в исследовании Lombroso et al. [22], в возрасте 60-80 лет — в исследовании Soterjades et al. [3]

мужчин в возрасте 70-79 лет) [3,26]. Однако у пожилых людей (старше 60 лет) трудно оценить кумулятивную частоту обмороков на протяжении жизни, учитывая возможные ошибки при сборе анамнеза [26,27].

1.3.2. Частота обращений к врачу

Очень небольшая часть пациентов с обмороками в общей популяции обращаются к врачу (рис. 6). Во Фремингемском исследовании 44% пациентов (средний возраст 51 год, диапазон 20-96) с эпизодами потери сознания не обращались за медицинской помощью [3]. Среди молодых людей доля таких пациентов значительно выше [25,26]. В Нидерландах частота обращений по поводу обмороков в общей практике составила 9,3 на 1000 визитов в год [26,28]. Последние исследования показывают постоянную частоту обмороков, которая составляет 1% (диапазон 0,9–1,7%) среди всех обратившихся в отделения неотложной помощи в Европе [29-35].

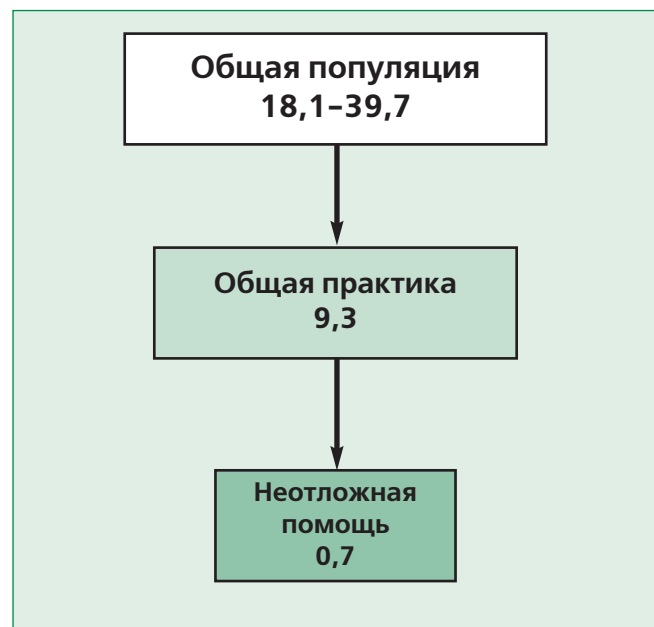


Рисунок 6. Число обмороков/визитов на 1000 человеко-лет в Нидерландах [27]

1.3.3. Распространенность причин обмороков

Распространенность причин обмороков отличается в зависимости от условий, в которых проводится обследование (табл. 6), и возраста пациентов (табл. 7), а также критериев диагностики, географических факторов и локальных особенностей медицинской помощи, что затрудняет сравнение результатов различных исследований. Однако можно высказать некоторые общие соображения:

- † Рефлекторные обмороки встречаются чаще всего в любых условиях.
- † На втором месте по распространенности находятся

Таблица 6. Причины обмороков в общей популяции, отделениях неотложной помощи и специализированных клиниках

	Источник	Рефлекторный, %	ОГ, %	Кардиогенный, %	Преходящая потеря сознания, не связанная с обмороком	Неясной природы, %	Примечание
Общая популяция	Фремингемское исследование[3]	21	9,4	9,5	9	37	Средний возраст 51 ± 14 лет, подростки исключены. Другие причины обмороков (лекарства и т.д.) выявлены в 14,3% случаев. 44% пациентов не обращались за медицинской помощью
Отделения неотложной помощи	Ammirati[29]	35	6	21	20	17	*Небольшие различия критериев диагностики
	Sarasin[35]	38*	24*	11	8	19	
	Blanc[30]	48	4	10	13	24	
	Disertori[34]	45	6	11	17	19	
	Olde Nordkamp[28]	39	5	5	17	33	
	Диапазон	35-48	4-24	5-21	8-20	17-33	
Специализированные отделения	Alboni[68]	56	2	23	1	18	Кардиологическое отделение
	Chen[36]	56	6	37	3	20	Кардиологическое отделение. Сумма более 100%, так как у 18,4% больных были установлены различные диагнозы
							В отделении неотложной помощи
	Shen[213]	65	10	6	2	18	Многоцентровое исследование в 19 отделениях для пациентов с обмороками. Стандартизированный алгоритм диагностики (специальная программа)
	Brignole[64]	65	10	13	6	5	Амбулаторные пациенты
	Ammirati[62]	73	1	6	2	18	
	Диапазон	56-73	1-10	6-37	1-6	5-20	

ОГ - ортостатическая гипотония

Таблица 7. Частота причин обмороков в зависимости от возраста

Возраст	Источник	Рефлекторный, %	ОГ, %	Кардиогенный, %	Преходящая потеря сознания, не связанная с обмороком	Неясной природы, %	Отделения
<40 лет	Olde Nordkamp[28]	51	2,5	1,1	18	27	Отделение неотложной помощи и отделение для пациентов с болью в груди
40-60 лет	Olde Nordkamp[28]	37	6	3	19	34	Отделение неотложной помощи и отделение для пациентов с болью в груди
<65 лет	Del Rosso[39]	68,5	0,5	12	-	19	Кардиологическое отделение
>60/65 лет	Del Rosso[39]	52	3	34	-	11	Кардиологическое отделение
	Ungar[56]	62	8	11	-	14	Геронтологическое отделение
	Olde Nordkamp[28]	25	8,5	13	12,5	41	Отделение неотложной помощи и отделение для пациентов с болью в груди
>75 лет	Ungar[56]	36	30	16	-	9	Геронтологическое отделение. У 8% пациентов обмороки имели множественное или лекарственное происхождение

ОГ - ортостатическая гипотония

обмороки, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Число таких пациентов значительно отличалось в различных исследованиях. Оно было выше в отделениях неотложной помощи, особенно среди пожилых людей, и в кардиологических отделениях.

† Среди пациентов в возрасте до 40 лет ортостатическая гипотония (ОГ) является редкой причиной обмороков, однако она часто встречается у людей старческого возраста.

† Состояния, которые неправильно расценивают как обмороки при первичном обследовании, чаще наблюдаются в отделениях неотложной помощи.

† Необъяснимая высокая частота обмороков во всех ситуациях обосновывает новые стратегии обследования и диагностики.

Хотя у молодых людей рефлекторные обмороки являются самой частой причиной преходящей потери сознания, у пожилых людей она может быть следствием

Таблица 8. Стратификация риска при первичном обследовании в проспективных популяционных исследованиях

Исследование	Факторы риска	Индекс	Конечные точки	Результаты (валидационная когорта)
S.Francisco Syncope Rule[44]	– Изменения на ЭКГ – Застойная сердечная недостаточность – Одышка – Гематокрит <30 % – САД <90 мм рт.ст.	Нет риска = 0 факторов Риск = ≥1 фактора	Серьезные исходы в течение 7 дней	Чувствительность 98%, специфичность 56%
Martin et al.[40]	– Изменения на ЭКГ – Желудочковые аритмии в анамнезе – Застойная сердечная недостаточность – Возраст >45 лет	0-4 (1 балл за каждый фактор)	Тяжелые аритмии или аритмическая смерть в течение 1 г.	0% – индекс 0 5% – индекс 1 16% – индекс 2 27% – индекс 3 или 4
Индекс OESIL[41]	– Изменения на ЭКГ – Сердечно-сосудистое заболевание – Отсутствие продромального периода – Возраст >65 лет	0-4 (1 балл за каждый фактор)	Смертность в течение 1 г.	0% – индекс 0 0,6% – индекс 1 14% – индекс 2 29% – индекс 3 53% – индекс 4
Индекс EGSYS[42]	– Сердцебиения перед обмороком (+4) – Изменения на ЭКГ и/или заболевание сердца (+3) – Обморок при нагрузке (+3) – Обморок в положении лежа (+2) – Продромальный период ^a (-1) – Предрасполагающие факторы и/или триггеры ^b (-1)	Сумма баллов	2-летняя общая смертность Вероятность кардиогенного обморока	2% – индекс <3 21% – индекс ≥3 2% – индекс <3 13% – индекс 3 33% – индекс 4 77% – индекс >4

В таблице приведены результаты различных исследований, в которых анализировали клинические данные у пациентов с обмороками. В целом наличие изменений на ЭКГ, пожилой возраст или симптомы заболевания сердца указывают на более неблагоприятный прогноз в течение 1-2 лет

^a Тошнота/рвота

^b Теплые и переполненные помещения, длительное пребывание в положении стоя, страх, боль, эмоциональный стресс

многочисленных причин, а медицинский анамнез реже позволяет получить надежную информацию [36-39].

1.4. Прогноз

При оценке прогноза (т.е. стратификации риска) у пациентов с обмороками следует учитывать два важных аспекта: (i) риск смерти и угрожающих жизни осложнений и (ii) риск повторных обмороков и физических травм.

1.4.1. Риск смерти и угрожающих жизни осложнений

Органические заболевания сердца [40-49] и первичная электрическая нестабильность миокарда [50-52] – это основные факторы риска внезапной сердечной смерти (ВСС) и общей смертности у пациентов с обмороками. ОГ ассоциируется с двукратным увеличением риска смерти (по сравнению с таковым в общей популяции) за счет тяжести сопутствующих заболеваний [11]. Наоборот, у молодых людей, у которых отсутствуют структурные заболевания сердца или электрическая не-

стабильность миокарда, а обмороки имеют рефлекторное происхождение, прогноз благоприятный [3]. Большинство случаев смерти и других серьезных исходов отражают тяжесть основного заболевания, а не обмороки как таковые. В проспективных исследованиях установлены некоторые факторы риска, позволяющие предсказать исходы (табл. 8).

1.4.2. Повторные обмороки и риск физических травм

В популяционных исследованиях примерно у трети пациентов в течение 3-х лет развивались повторные обмороки. Число перенесенных обмороков – это самый надежный предиктор их повторного возникновения. Например, у пациентов в возрасте менее 40 лет с неопределенным диагнозом, относящихся к группе низкого риска, с наличием 1-2-х обмороков на протяжении предыдущей жизни частота повторных обмороков через 1 и 2 года составляет 15 и 20%, соответственно, а при наличии 3-х эпизодов в анамнезе она достигает 36 и 42% [53].

Психические заболевания и возраст старше 45 лет

ассоциируются с более высокой частотой псевдо-обмороков. Наоборот, пол, результаты тилт-пробы, тяжесть клинической картины и наличие или отсутствие структурного заболевания сердца имеют минимальное предсказательное значение [1,53].

Серьезные травмы, такие как переломы и дорожно-транспортные происшествия, наблюдались у 6% пациентов, а небольшие травмы, например порезы и синяки, — у 29%. Повторные обмороки ассоциируются с переломами и травмами мягких тканей у 12% пациентов [1]. У пациентов, обращавшихся в отделения неотложной помощи, легкие травмы были зарегистрированы в 29,1% случаев, а серьезные — в 4,7%. Самой высокой частота травм (43%) была у пожилых пациентов с синдромом каротидного синуса [54].

Частота осложнений особенно высока у пожилых людей, в том числе таких осложнений, как утрата уверенности в себе, депрессивные расстройства, страх перед падениями, переломы и полная инвалидизация [55,56].

1.5. Влияние на качество жизни

Повторные обмороки оказывают выраженное влияние на качество жизни. Нарушения физической функции при обмороках сопоставимы с таковыми при хронических заболеваниях, таких как хронический артрит, средне-тяжелые депрессивные расстройства и терминальная почечная недостаточность [57-59]. У пациентов с частыми обмороками в среднем нежелательный эффект психосоциальных расстройств на повседневную активность составил 33%. Обмороки снижают мобильность пациентов, ухудшают их повседневную активность и способность к уходу за собой и усиливают депрессию, боль и дискомфорт. Женский пол, сопутствующие заболевания, число обмороков в анамнезе и наличие предобморочных состояний ассоциируются с худшим качеством жизни. И, наконец, угроза повторного обморока сама по себе также ухудшает качество жизни. Хотя качество жизни со временем обычно улучшается, оно остается низким, особенно у пожилых людей за счет рецидивов и сопутствующих заболеваний [60].

1.6 Экономические аспекты

Ведение пациентов с обмороками ассоциируется с большими затратами по ряду причин:

(1) Обмороки очень часто встречаются в общей популяции, что неизбежно определяет высокие прямые и непрямые затраты. Примерно 1% обращений в отделения неотложной помощи связан с обмороками; около 40% больных госпитализируются [30,31,33,61]. В крупном исследовании [32] медиана длительности госпитализации составила 5,5 дней (интерквартильный диапазон 3–9). Доля затрат на госпитализацию составляет более 75% в структуре общих затрат [62–64].

(2) Причинами обмороков могут быть различные заболевания. Соответственно, при невыполнении опубликованных рекомендаций обследование пациентов с обмороками будет неэффективным. Отсутствие дешевого и простого стандартного теста, позволяющего установить точный диагноз, и широкое применение многочисленных неэффективных диагностических методов приводит к увеличению затрат. Напротив, выполнение стандартизированного алгоритма позволит добиться улучшения результатов диагностики и повышения эффективности затрат (т.е. затрат на надежный диагноз) [64] (см. раздел 5.3).

Хотя сравнение затрат на основании различных исследований представляет трудную задачу, учитывая вариабельность методов расчета и особенности систем здравоохранения в разных странах, полагают, что затраты, связанные с обмороками, высокие. В США расчетные ежегодные затраты на госпитализации по поводу обмороков (база данных Medicare) составили 2,4 млрд долларов, а средние затраты на одну госпитализацию — 5400 долларов [65]. В Великобритании [63] общие затраты на одного пациента равнялись 611 фунтов стерлингов; они были на 74% связаны с затратами на госпитализацию. Стоимость установления диагноза в стационаре составила 1080 фунтов стерлингов. В многоцентровом итальянском исследовании [64] были сопоставлены затраты на стандартное обследование ($n=929$) и обследование, проводившееся в соответствии с рекомендациями ($n=725$). В первой группе затраты составили 1753 ± 2326 евро на пациента, они увеличились до 3506 ± 2729 евро у госпитализированных пациентов. Во второй группе было отмечено снижение частоты госпитализаций на 17%, числа тестов — на 24% и длительности госпитализаций — на 11%. В результате средние затраты на диагностику снизились на 29% (1240 ± 521 евро, $p = 0,0001$).

Часть 2. Первичное обследование, диагноз и стратификация риска

2.1. Первичное обследование

Первичное обследование пациента с преходящей потерей сознания включает в себя тщательный сбор анамнеза, физическое обследование, включая измерение АД в положении стоя, и ЭКГ. На основании полученных данных могут быть проведены дополнительные исследования:

† Массаж каротидного синуса у пациентов в возрасте >40 лет.

† Эхокардиография, если имеется или предполагается заболевание сердечно-сосудистой системы, которое может быть причиной обморока.

† Немедленное мониторирование ЭКГ, если пред-

полагаемой причиной обморока является аритмия.

† Ортостатическая проба (переход из положения лежа в положение стоя и/или тилт-проба), если обмороки возникают при переходе в положение стоя или предполагается рефлекторный механизм.

† Другие менее специфичные тесты, такие как неврологическое обследование или анализы крови, обоснованны, только если преходящая потеря сознания предположительно не связана с обмороком.

При первичном обследовании необходимо получить ответы на следующие три ключевых вопроса:

- (1) Пациент перенес обморок или нет?
- (2) Установлен ли этиологический диагноз?
- (3) Имеются ли данные, указывающие на высокий риск сердечно-сосудистых исходов или смерти?

2.1.1. Диагностика обморока

Дифференцировать обмороки и другие состояния, сопровождающиеся потерей сознания, в боль-

Таблица 9. Важные анамнестические данные

Обстоятельства, которые предшествовали приступу
• Положение (лежа, сидя или стоя) • Активность (покой, изменение положения тела, во время или после нагрузки, во время или сразу после мочеиспускания, дефекации, кашля или глотания) • Предрасполагающие факторы (переполненные или жаркие помещения, длительное пребывание в положении стоя, после еды) или триггеры (страх, интенсивная боль, движения шеи)
Начало приступа
• Тошнота, рвота, дискомфорт в животе, ощущение холода, потливость, аура, боль в шее или плечах, туман перед глазами, головокружение • Сердцебиения
Характер приступа (свидетель)
• Характер падения, цвет кожи (бледность, цианоз, прилив), длительность потери сознания, тип дыхания (хриплое), движения (тонические, клонические, тонико-клонические, минимальный миоклонус или автоматизм), длительность двигательной активности, начало ее после падения, прикусывание языка
Завершение приступа
• Тошнота, рвота, потливость, ощущение холода, дезориентация, боль в мышцах, цвет кожи, травма, боль в груди, сердцебиение, недержание мочи или кала
Анамнез
• Семейный анамнез внезапной смерти, врожденных аритмогенных заболеваний сердца или обмороков • Заболевания сердца • Заболевания нервной системы (паркинсонизм, эпилепсия, нарколепсия) • Метаболические нарушения (сахарный диабет и др.) • Лекарства (антигипертензивные, антиангинальные, антидепрессивные, антиаритмические, диуретики, средства, удлиняющие интервал QT), алкоголь • При наличии повторных обмороков следует собрать информацию о сроках их возникновения после первого приступа и числе обмороков

шинстве случаев удается на основании анамнеза [66-68], хотя иногда дифференциальная диагностика может быть сложной.

Следует ответить на следующие вопросы:

- † Была ли потеря сознания полной?
- † Была ли потеря сознания внезапной и быстро проходящей?
- † Восстановилось ли сознание спонтанно, полностью и без последствий?
- † Был утрачен постуральный тонус?

Если ответы на эти вопросы утвердительные, то вероятность перенесенного обморока высокая. Если ответ, по крайней мере, на один вопрос отрицательный, то следует исключить другие формы потери сознания, прежде чем проводить обследование по поводу обморока.

2.1.2. Этиологический диагноз

Первичное обследование позволяет установить причину обморока у 23-50% пациентов [33,69]. В табл. 9 перечислены наиболее важные вопросы, на которые следует ответить при сборе анамнеза. Некоторые анамнестические данные, результаты физического обследования или ЭКГ дают возможность определить причину обморока и отказаться от дальнейшего обследования. Однако во многих других случаях результаты первичного обследования не позволяют установить определенный диагноз, но указывают на некоторые возможные причины (табл. 10). В подобных ситуациях обычно необходимо дополнительное обследование.

2.1.3. Стратификация риска

Если причина обмороков при первичном обследовании не установлена, то на следующем этапе следует оценить риск сердечно-сосудистых исходов или ВСС. На рис. 7 изображен алгоритм диагностики в подобных ситуациях. Основные факторы риска (в соответствии с последними рекомендациями по ВСС и кардиостимуляции) [70-73] перечислены в табл. 11.

2.2. Методы диагностики

2.2.1. Массаж каротидного синуса

Давно известно, что надавливание на место бифуркации общей сонной артерии вызывает замедление сердечного ритма и снижение АД. У некоторых людей наблюдается патологический ответ на массаж каротидного синуса. Признаками гиперчувствительности каротидного синуса считают эпизод асистолии длительностью >3 с и/или снижение систолического АД более чем на 50 мм рт.ст. Гиперчувствительность каротидного синуса может сопровождаться обмороком. Методика выполнения пробы и оценка ее результатов описаны в предыдущих рекомендациях по диагностике и

Рекомендации: критерии диагностики при первичном обследовании

Рекомендации	Класс	Уровень
Вазовагальный обморок диагностируют, если его вызывает эмоциональный или ортостатический стресс и имеется характерный продромальный период	I	C
Ситуационный обморок диагностируют, если он возникает при воздействии или сразу после воздействия специфических триггеров, указанных в табл. 4	I	C
Ортостатический обморок диагностируют, если он возникает в положении стоя и имеется документированная ортостатическая гипотония	I	C
Аритмогенный обморок диагностируют при наличии следующих изменений на ЭКГ: - стойкая синусовая брадикардия <40 уд. в мин после пробуждения, или синоатриальная блокада, или эпизоды асистолии ≥ 3 с - атриовентрикулярная блокада II или III степени (Мобитц II) - альтернирующая блокада левой и правой ножки пучка Гиса - желудочковая тахикардия или пароксизмальная наджелудочковая тахикардия - эпизоды нестойкой полиморфной желудочковой тахикардии и удлиненный или короткий интервал QT - нарушение функции водителя ритма или дефибриллятора	I	C
Обморок, связанный с ишемией миокарда, диагностируют при наличии ЭКГ признаков острой ишемии с инфарктом или без инфаркта миокарда	I	C
Сердечно-сосудистый обморок диагностируют у пациентов с пролабирующей миксомой предсердия, тяжелым аортальным стенозом, легочной гипертензией, тромбоэмболией легочной артерии или расслаивающей аневризмой аорты	I	C

лечению обмороков [1]. Диагноз обморока, связанного с гиперчувствительностью каротидного синуса, подтверждается, если симптомы воспроизводятся во время последовательного массажа правого и левого каротидного синуса в течение 10 с в положении лежа и стоя под постоянным контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД [74]. У 30% пациентов патологический рефлекс наблюдается только в положении стоя. Следует подчеркнуть, что гиперчувствительность каротидного синуса часто встречается у пожилых мужчин [8], однако обмороки встречаются реже [75]. Обмороки, связанные с гиперчувствительностью каротидного синуса, исключительно редко развиваются в возрасте до 40 лет [74].

Связь между патологическим ответом на массаж каротидного синуса и обмороками изучалась с помощью двух подходов. Во-первых, сравнивали частоту обмороков до и после начала кардиостимуляции. В нерандомизированных исследованиях выявлено снижение

Таблица 10. Клинические признаки, позволяющие заподозрить диагноз при первичном обследовании

Нейрогенный обморок

- Отсутствие заболевания сердца
- Длительный анамнез повторных обмороков
- Развитие обморока после внезапного появления неприятных звуков, запахов или боли
- Длительное пребывание в положении стоя или в толпе в теплом помещении
- Тошнота, рвота
- Во время или после еды
- При повороте головы или надавливании на каротидный синус (например, во время бритья, при ношении рубашки с жестким воротником)
- После нагрузки

Обморок, связанный с ортостатической гипотонией

- После перехода в вертикальное положение
- Хронологическая связь с назначением или увеличением доз вазодепрессивных средств, вызывающих гипотонию
- Длительное пребывание в положении стоя, особенно в переполненных жарких помещениях
- Наличие вегетативной нейропатии или паркинсонизма
- Пребывание в положении стоя после нагрузки

Сердечно-сосудистый обморок

- Наличие органического заболевания сердца
- Семейный анамнез необъяснимой внезапной смерти или заболевания ионных каналов
- Во время нагрузки или в положении лежа
- Изменения на ЭКГ
- Внезапное появление сердцебиений перед обмороком
- ЭКГ изменения, указывающие на аритмогенный обморок:
 - Бифасцикулярная блокада (блокада левой или правой ножки пучка Гиса в сочетании с блокадой левой передней или задней ветви)
 - Другие нарушения внутрижелудочковой проводимости ($QRS \geq 0,12$ с)
 - Атриовентрикулярная блокада II типа (Мобитц I)
 - Бессимптомная выраженная синусовая брадикардия (<50 уд. в мин), синоатриальная блокада или эпизоды асистолии ≥ 3 с при отсутствии приема препаратов, оказывающих отрицательное хронотропное действие
 - Нестойкая желудочковая тахикардия
 - Преждевременные комплексы QRS
 - Удлиненный или короткий интервал QT
 - Ранняя реполяризация
 - Блокада правой ножки пучка Гиса в сочетании с подъемом сегмента ST в V1-V3 (синдром Бругада)
 - Отрицательные зубцы T в правых грудных отведениях и поздние желудочковые потенциалы, указывающие на аритмогенную кардиомиопатию (дисплазию) правого желудочка
 - Зубцы Q, указывающие на инфаркт миокарда

частоты обмороков после имплантации водителя ритма, а эти результаты были подтверждены в двух рандомизированных исследованиях [76,77]. Во-вторых, анализировали частоту эпизодов асистолии у пациентов с кардиоингибирующим ответом на массаж каротидного синуса с помощью имплантированного монитора. В двух исследованиях длительные паузы регистрировались очень часто [78,79]. Полученные данные



Рисунок 7. Алгоритм диагностики у пациентов с преходящей потерей сознания

Таблица 11. Стратификация риска

Критерии высокого риска, обосновывающие быструю госпитализацию или интенсивное обследование Тяжелое органическое заболевание сердца или коронарная болезнь сердца (сердечная недостаточность, низкая фракция выброса левого желудочка или инфаркт миокарда в анамнезе) Клинические или ЭКГ признаки аритмогенного обморока • Обмороки при нагрузке или в положении лежа • Сердцебиение во время обморока • Семейный анамнез внезапной сердечной смерти • Нестойкая желудочковая тахикардия • Бифасцикулярная блокада (блокада левой или правой ножки пучка Гиса в сочетании с блокадой левой передней или задней ветвью) или другие нарушения внутрижелудочковой проводимости ($QRS \geq 120$ мс) • Выраженная синусовая брадикардия (менее 50 уд. в мин) или синоатриальная блокада при отсутствии приема препаратов, оказывающих отрицательное хронотропное действие, или физических тренировок • Преждевременный комплекс QRS • Удлиненный или короткий интервал QT • Блокада правой ножки пучка Гиса в сочетании с подъемом сегмента ST в V_1-V_3 (синдром Бругада) • Отрицательные зубцы T в правых грудных отведениях и поздние желудочковые потенциалы, указывающие на аритмогенную кардиомиопатию (дисплазию) правого желудочка Серьезные сопутствующие заболевания • Выраженная анемия • Электролитные нарушения
--

свидетельствуют о том, что у пациентов с обмороком патологический ответ на массаж каротидного синуса позволяет с высокой вероятностью предсказать развитие спонтанных эпизодов асистолии.

Основные осложнения массажа каротидного синуса неврологические. По данным мета-анализа трех исследований [74,80,81], у 7 319 пациентов неврологические осложнения встречались в 21 (0,29%) случае. Пробу не следует проводить пациентам с транзиторными ишемическими атаками (ТИА) или инсультом в анамнезе (предыдущие 3 мес.) и шумом на сонной артерии за исключением тех случаев, когда доплеровское исследование позволило исключить выраженный ее стеноз [80].

Рекомендации: массаж каротидного синуса		
Рекомендации	Класс	Уровень
Показания		
• Показан пациентам в возрасте >40 лет с обмороками неизвестной этиологии после первичного обследования	I	B
• Следует избегать у пациентов с транзиторной ишемической атакой или инсультом в течение последних 3-х месяцев или пациентов с шумом на сонных артериях (за исключением тех случаев, когда доплеровское исследование исключает выраженный стеноз)	III	C
Критерии диагностики		
• Результаты массажа каротидного синуса имеют диагностическое значение, если обморок развивается при отсутствии асистолии более 3 с и/или снижения систолического АД более 50 мм рт.ст.	I	B

2.2.2. Ортостатическая проба

Переход из положения лежа в вертикальное положение вызывает перемещение крови из сосудов грудной клетки в нижние конечности и снижение венозного возврата и сердечного индекса. При отсутствии компенсаторных механизмов снижение АД может привести к развитию обморока [82].

В настоящее время существуют два метода оценки ответа на ортостатизм [11] (табл. 5): быстрый переход из положения лежа в положение стоя и тилт-проба.

Рекомендации: ортостатическая проба		
Рекомендации	Класс	Уровень
Показания		
• Измерение АД в положении лежа и стоя (3 мин) показано, если предполагается ортостатическая гипотония	I	B
• В сомнительных случаях может быть полезным непрерывное мониторирование АД с помощью неинвазивного метода	IIb	C
Критерии диагностики		
• Результаты пробы считают положительными при симптоматическом снижении систолического АД ≥ 20 мм рт.ст. или диастолического АД ≥ 10 мм рт.ст. или снижении систолического АД < 90 мм рт.ст.	I	C
• Результаты пробы считают положительными при бессимптомном снижении систолического АД ≥ 20 мм рт.ст. или диастолического АД ≥ 10 мм рт.ст. или снижении систолического АД < 90 мм рт.ст.	IIa	C

2.2.2.1. Быстрый переход из положения лежа в положение стоя (собственно ортостатическая проба)

Эту пробу используют для диагностики различных типов непереносимости ортостатизма (см. раздел 1.2.2.2 и табл. 5). Для проведения пробы целесообразно применять сфигмоманометр. Автоматические манометры предполагают повторные измерения, если регистрируются отклонения АД, что может быть недостатком при быстром снижении АД у пациентов с ОГ. С помощью сфигмоманометра без обструкции вен АД можно измерить не более 4 раз в минуту. Если необходимо более частое измерение, то может проводиться инвазивное мониторирование АД.

2.2.2.2. Тилт-проба

Общая информация

Тилт-проба позволяет воспроизвести нейрогенный рефлекс в лабораторных условиях. Триггерами рефлекса являются депонирование крови и снижение венозного возврата при ортостатическом стрессе и иммобилизации. Развивающаяся гипотония и замедление сердечного ритма связаны с нарушением вазокон-

стрикторной активности, подавлением симпатического тонуса и гиперактивностью блуждающего нерва. Тилт-проба позволяет вызвать рефлекторный обморок, который развивается при длительном пребывании в положении стоя. Однако проба может оказаться положительной у пациентов с другими формами рефлекторного обморока [83] и синдромом слабости синусового узла [84].

Методология

Тилт-проба была предложена для обследования пациентов с обмороками неизвестного происхождения Kenny et al. в 1986 г. [85]. В последующем были разработаны многочисленные протоколы, отличающиеся по длительности начальной стабилизации, длительности пробы, углу запрокидывания головы, типу поддержки и фармакологической провокации. Чувствительность и специфичность различных протоколов описаны в опубликованных обзорах [1,86]. Чаще всего применяют пробу с внутривенным введением изопроterenолом в низкой дозе, которую постепенно увеличивают, чтобы добиться повышения средней ЧСС на 20-25% по сравнению с исходным (обычно 3 мкг/мин) [87] и пробу с приемом 300-400 мкг нитроглицерина под язык после 20-минутной начальной фазы [88]. У пожилых пациентов исключение пассивной фазы и начало пробы с приема нитроглицерина могут оказаться эффективными и привести к улучшению приверженности [89]. При применении обоих протоколов частота положительных ответов сходная (61–69%), а специфичность высокая (92–94%). Пациенты не должны принимать пищу в течение 4 ч до пробы. Учитывая необходимость введения канюли в вену для введения изопроterenолом, в этом случае необходима 20-минутная фаза стабилизации, в то время как при применении пробы с нитроглицерином эту фазу можно сократить до 5 мин.

Показания

В большинстве исследований главным показанием к проведению тилт-пробы было подтверждение диагноза рефлекторного обморока у пациентов, у которых диагноз не удалось подтвердить при первичном обследовании [85-89]. Тилт-проба обычно не требуется пациентам, у которых диагноз рефлекторного обморока уже установлен на основании анамнеза, и пациентам с отдельными или редкими обмороками, возникавшими в определенных ситуациях (травма, тревога, управление самолетом и т.п.). У пациентов с преходящей потерей сознания, сопровождающейся подергиваниями, тилт-проба позволяла дифференцировать обморок от эпилепсии [90]. Тилт-пробу применяли у пациентов с частыми эпизодами преходящей потери сознания и подозрением на психические расстройства, даже при

наличии травмы, для уточнения рефлекторного характера обмороков [91]. Кроме того, тилт-пробу использовали у пожилых людей для дифференциальной диагностики обмороков и падений [92]. Ответ на тилт-пробу отличался у пациентов с рефлекторным обмороком и замедленной ОГ (см. табл. 5) [14]. Проба не позволяет оценить эффективность лечения [93]. Однако считается, что тилт-проба демонстрирует восприимчивость пациента к рефлекторному обмороку и может служить основанием для лечения (например, назначения физических мер, см. часть 3) [94-96].

Ответ на тилт-пробу

Критерием положительной тилт-пробы является развитие рефлекторной гипотонии/брадикардии или замедленной ОГ, сопровождающейся обмороком или предобморочным состоянием. С учетом реакции на пробу выделяют кардиоингибирующий, вазодепрессорный или смешанный ответ [97]. Отрицательная тилт-проба не исключает диагноз рефлекторного обморока. Клиническое значение типа ответа на тилт-пробу с точки зрения оценки возможных изменений АД и ЧСС при спонтанном обмороке подвергалось сомнению [98,99]. В некоторых исследованиях сравнивали ответ на тилт-пробу и изменения гемодинамических показателей при спонтанном обмороке с помощью имплантированного монитора. Хотя кардиоингибирующий ответ на тилт-пробу позволял с высокой вероятностью предсказать спонтанный асистолический обморок, наличие вазодепрессорного или смешанного ответа и даже отрицательного результата не исключает асистию при спонтанном обмороке [98,99].

Осложнения и противопоказания

Тилт-проба безопасна. Случаев смерти во время ее проведения не зарегистрировано. Однако в редких случаях развивались угрожающие жизни желудочковые аритмии при введении изопроterenолола на фоне ишемической болезни сердца [100] или синдрома слабости синусового узла [101]. При применении нитроглицерина осложнений не было. Часто наблюдаются легкие побочные эффекты, которые включают в себя сердцебиения при введении изопроterenолола и головную боль при приеме нитроглицерина. Во время и после положительной тилт-пробы может развиваться фибрилляция предсердий, которая обычно проходит самостоятельно [102]. Хотя риск, связанный с проведением тилт-пробы, низкий, рекомендуется иметь наготове реанимационное оборудование. Противопоказания к введению изопроterenолола включают в себя ишемическую болезнь сердца, неконтролируемую гипертензию, обструкцию выносящего тракта левого желудочка и выраженный аортальный стеноз. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с аритмиями.

Рекомендации: тилт-проба

Рекомендации	Класс	Уровень
Методология		
• Если не вводится катетер в вену, то перед пробой пациент должен находиться в положении лежа в течение, по крайней мере, 5 мин, если проводится катетеризация – то в течение, по крайней мере, 20 мин	I	C
• Рекомендуемый угол составляет 60-70°	I	B
• Рекомендуемая длительность пассивной фазы составляет от 20 до 45 мин	I	B
• Нитроглицерин рекомендуется назначать в фиксированной дозе 300-400 мкг под язык в вертикальном положении	I	B
• Скорость инфузии изопроterenолола рекомендуется увеличивать с 1 до 3 мкг/мин, чтобы добиться увеличения ЧСС примерно на 20-25% по сравнению с исходной	I	B
Показания		
• Тилт-проба показана пациентам с единичным необъяснимым обмороком при наличии факторов высокого риска (возможность травмы или серьезных последствий, связанных с профессиональной деятельностью) или повторными обмороками при отсутствии органического заболевания или при его наличии, если исключен кардиогенный обморок	I	B
• Тилт-проба обоснованна, если подтверждение рефлекторного генеза обморока будет иметь клиническое значение	I	C
• Тилт-проба может проводиться для дифференциальной диагностики рефлекторного обморока и обморока, связанного с ОГ	IIa	C
• Тилт-проба может проводиться для дифференциальной диагностики обмороков, сопровождающихся двигательной активностью, и эпилептических припадков	IIb	C
• Тилт-пробу проводят у пациентов с повторными необъяснимыми падениями	IIb	C
• Тилт-проба может проводиться пациентам с частыми обмороками и психическими заболеваниями	IIb	C
• Тилт-пробу не рекомендуется применять для оценки эффективности лечения	III	B
• Тилт-проба с изопроterenололом противопоказана пациентам с ишемической болезнью сердца	III	B
Критерии диагностики		
• У пациентов без органического заболевания сердца развитие рефлекторной гипотонии/брадикардии с обмороком или нарастающей ОГ (в сочетании с симптомами или без симптомов) указывает на рефлекторный обморок и ОГ, соответственно	I	B
• У пациентов без органического заболевания сердца развитие рефлекторной гипотонии/брадикардии без обморока позволяет диагностировать рефлекторный обморок	IIa	B
• У пациентов с органическим заболеванием сердца перед оценкой результатов тилт-пробы необходимо исключить аритмогенный обморок или другие сердечно-сосудистые причины обморока	IIa	B
• Потеря сознания без гипотонии и/или обморока указывает на психогенный псевдобморок	IIa	C
ОГ - ортостатическая гипотония		

2.2.3. Мониторирование ЭКГ (инвазивное и неинвазивное)

Мониторирование ЭКГ позволяет диагностировать перемежающиеся бради- и тахикардии. В настоящее время существуют несколько методов амбулаторного мониторирования ЭКГ: стандартный холтеровский метод, мониторирование в стационаре, наружные или имплантируемые мониторы и телеметрия (на дому). Убедительным подтверждением диагноза обморока является связь между симптомами и документированными аритмиями [103,104]. По мнению некоторых авторов, диагностическое значение имеет наличие некоторых выраженных бессимптомных аритмий, в том числе длительной асистолии (≥ 3 с), частой наджелудочковой тахикардии (≥ 160 в минуту на протяжении >32 сокращений) или желудочковой тахикардии [105-107]. С другой стороны, отсутствие аритмии во время обморока не позволяет установить диагноз, но исключает ее роль в развитии данного состояния.

Как правило, мониторирование ЭКГ показано только в тех случаях, когда имеется высокая вероятность выявления аритмии, ассоциирующейся с обмороками (см. табл. 11). Однако у пациентов в возрасте более 40 лет с повторными обмороками и нормальной ЭКГ, не страдающих серьезным органическим заболеванием сердца, аритмию (обычно асистию) во время обмороков выявляли в 50% случаев [108-111].

2.2.3.1. Мониторирование в стационаре

Мониторирование ЭКГ в стационаре (в постели или телеметрия) обоснованно, только если имеется высокий риск развития угрожающих жизни аритмий. Продолжение мониторирования ЭКГ в течение нескольких дней может быть полезным в тех случаях, когда клинические симптомы или изменения на ЭКГ указывают на аритмогенный обморок (см. табл. 11), особенно если мониторирование начинают сразу после обморока. Хотя диагностическая информативность мониторирования ЭКГ в таких случаях может составлять всего 16% [69], его считают оправданным, чтобы исключить непосредственную угрозу жизни пациента.

2.2.3.2. Холтеровское мониторирование

В клинической практике холтеровское мониторирование обычно продолжают в течение 24-48 ч, а иногда даже в течение 7 дней. Однако у большинства пациентов симптомы во время мониторирования отсутствуют, поэтому диагностическое значение метода при обмороках может составлять всего 1-2%. У 15% пациентов симптомы не ассоциировались с аритмиями [112]. В таких случаях можно исключить роль нарушения ритма как причины обморока. Холтеровское мониторирование — это относительно недорогой ме-

тод, однако затраты на диагноз оказываются высокими. Холтеровское мониторирование может оказаться более информативным при частом появлении симптомов. Ежедневные однократные или повторные эпизоды потери сознания повышают вероятность корреляции между симптомами и изменениями на ЭКГ. Опыт обследования пациентов с очень частыми обмороками свидетельствует о том, что у многих из них имеются психогенные псевдообмороки. Отрицательные результаты холтеровского мониторирования в таких случаях имеют значение для подтверждения механизма обморока.

2.2.3.3. Внешние мониторы

Внешние мониторы ритма используют для выявления аритмий при появлении симптомов. Хотя они могут применяться у пациентов с сердцебиениями [113], при обмороках они неинформативны.

2.2.3.4. Внешние петлевые мониторы

Эти приборы снабжены памятью, в которой постоянно записывается и стирается ЭКГ. При активации пациентом (обычно при появлении симптомов) можно проанализировать ЭКГ за предыдущие 5-15 мин. Для регистрации ЭКГ накладываются кожные электроды. Результаты исследований, в которых изучалось диагностическое значение подобных устройств, оказались противоречивыми. В одном исследовании ретроспективный анализ позволил документировать ЭКГ во время обморока у 25% пациентов, которые продолжали мониторирование в течение месяца [114], в то время как в другом исследовании этот метод оказался бесполезным [115]. Недавно было показано, что данный метод более информативен, чем холтеровское мониторирование [116]. Однако продолжать мониторирование обычно удается не более нескольких недель, поэтому выявить связь между симптомами и изменениями на ЭКГ нельзя, если обмороки возникают редко.

2.2.3.5. Имплантируемые мониторы

Подобные устройства имплантируют под кожу под местной анестезией. Они имеют батарейку, срок службы которой составляет 36 мес. Устройство активируется пациентом или другим человеком обычно после обморока [103,104] или автоматически при возникновении аритмии [105-107]. Некоторые приборы способны передавать сигналы по телефону. Преимуществом имплантируемых мониторов является возможность непрерывной регистрации высококачественной ЭКГ, недостатками — необходимость небольшого хирургического вмешательства, трудности дифференциальной диагностики наджелудочковых и желудочковых аритмий, возможность переполнения памяти и высокая стоимость. Однако если с помощью этого метода удастся выявить

Рекомендации: мониторингирование ЭКГ

Рекомендации	Класс	Уровень
Показания		
• Мониторирование ЭКГ показано пациентам, у которых клинические или ЭКГ признаки позволяют подозревать аритмогенный обморок (табл. 10). Длительность (и метод) мониторингирования выбирают с учетом риска и предполагаемой частоты рецидивов обмороков	I	B
– Неотложное мониторирование в стационаре (в постели или телеметрия) показано пациентам высокого риска (табл. 11)	I	B
– Холтеровское мониторирование обоснованно у пациентов с очень частыми обмороками или предобморочными состояниями (≥ 1 в неделю)	I	B
– Имплантация монитора показана в следующих случаях:		
• Первичное обследование пациентов с повторными обмороками неясного генеза при отсутствии критериев высокого риска (табл. 11) и наличии высокой вероятности обморока на протяжении срока службы прибора	I	
• Пациенты высокого риска, у которых тщательное обследование не позволило установить причину обморока и назначить специфическое лечение	I	B
– Имплантируемые мониторы могут использоваться для оценки вклада брадикардии перед установкой водителя ритма у пациентов с предполагаемыми или определенными рефлекторными обмороками, которые возникают часто или сопровождаются травмами	IIa	B
– Внешние петлевые мониторы могут быть использованы у пациентов, у которых интервал между обмороками составляет ≤ 4 нед	IIa	B
Критерии диагностики		
• Мониторирование ЭКГ имеет диагностическое значение при наличии корреляции между обмороками и аритмиями (бради- или тахикардией)	I	B
• При отсутствии такой связи мониторингирование ЭКГ имеет диагностическое значение при наличии эпизодов атриовентрикулярной блокады Мобитц II или III степени и эпизодов асистолии >3 с (исключая молодых спортсменов, во время сна, пациентов, получающих лекарственные средства, или пациентов с фибрилляцией предсердий) или длительных эпизодов пароксизмальной наджелудочковой или желудочковой тахикардии. Отсутствие аритмии во время обморока исключает его аритмогенный генез	I	C
• Отсутствие аритмий на ЭКГ при предобморочном состоянии не является суррогатным критерием обморока	III	C
• Бессимптомные аритмии (помимо указанных выше) не являются точным суррогатным критерием обморока	III	C
• Синусовая брадикардия (при отсутствии обморока) не является точным суррогатным критерием обморока	III	C

корреляцию между симптомами и изменениями на ЭКГ у достаточно большого числа пациентов на протяжении срока работы прибора, то эффективность затрат может оказаться выше таковой стандартного обследования [117, 118]. Первоначально имплантируемые мониторы применяли для установления диагноза у пациентов с обмороками неясного происхождения при неинформативности предыдущего обследования. В небольшом исследовании у подобранных пациентов корреляция между симптомами и ЭКГ была выявлена в 88% случаев в течение в среднем 5 месяцев после имплантации [103]. Мета-анализ 9 исследований [103, 104, 108, 119–124] у 506 пациентов с необъяснимыми обмороками показал, что корреляция между обмороками и ЭКГ была выявлена у 176 (35%) из них; у 56% больных во время обморока зарегистрировали асистию (или брадикардию в некоторых случаях), у 11% — тахикардию, у 33% — аритмии отсутствовали. По данным мета-анализа 7 исследований [104, 108, 119–123], предобморочные состояния ассоциировались с аритмиями значительно реже, чем обмороки. Полученные данные свидетельствуют о том, что при отсутствии документированной аритмии предобморочное состояние можно считать эквивалентом обморока. Напротив, наличие серьезной аритмии во время предобморочного состояния можно считать диагностически значимым.

Диагностическое значение имплантируемых мониторов изучалось также в следующих ситуациях:

† Пациенты, у которых подозревали эпилепсию, однако лечение оказалось неэффективным [90].

† Пациенты, у которых предполагается диагноз нейрогенного обморока, если установление механизма спонтанных обмороков может привести к изменению стратегии лечения [110].

† Пациенты с блокадой ножки пучка Гиса, у которых вероятен диагноз пароксизмальной атриовентрикулярной блокады, несмотря на отрицательные результаты полного электрофизиологического обследования [120].

† Пациенты с органическим заболеванием сердца и/или нестойкой желудочковой тахикардией, у которых вероятно наличие желудочковой тахикардии, несмотря на отрицательные результаты полного электрофизиологического обследования (ЭФИ) [119].

† Пациенты с необъяснимыми падениями [125].

2.2.3.6. Телеметрия

Недавно были разработаны внешние и имплантируемые приборы, способные передавать электрические сигналы в реальном времени в сервисный центр, который затем ежедневно отправляет полученные данные врачу. Установлено, что система амбулаторной телеметрии у больных с обмороками или предобмо-

Таблица 12. Классификация изменений на ЭКГ, зарегистрированных с помощью имплантируемого монитора, и их вероятный механизм (на основании классификации ISSUE)

	Классификация	Предполагаемый механизм
Тип 1, асистолия ≥ 3 с	Тип 1А. Остановка синусового узла: нарастающая синусовая брадикардия или синусовая тахикардия, сменяющаяся нарастающей синусовой брадикардией вплоть до асистолии	Рефлекторный
	Тип 1В. Синусовая брадикардия + атриовентрикулярная блокада: – нарастающая синусовая брадикардия с последующим развитием атриовентрикулярной блокады (и желудочковых пауз) в сочетании со снижением частоты активности синусового узла – внезапное развитие атриовентрикулярной блокады (и желудочковых пауз) в сочетании со снижением активности синусового узла	Рефлекторный
	Тип 1С. Атриовентрикулярная блокада: внезапное развитие атриовентрикулярной блокады (и желудочковых пауз) в сочетании со снижением активности синусового узла	Поражение проводящей системы
Тип 2: брадикардия: снижение ЧСС $>30\%$ или <40 уд. в мин в течение >10 с		Рефлекторный
Тип 3: отсутствие нарушений ритма или небольшие изменения ритма: изменения ЧСС менее 30% или ЧСС более 40 уд. в мин		Неопределенный
Тип 4, тахикардия: увеличение ЧСС $>30\%$ или >120 уд. в мин	Тип 4А. Нарастающая синусовая тахикардия	Неопределенный
	Тип 4В. Фибрилляция предсердий	Сердечная аритмия
	Тип 4С. Наджелудочковая тахикардия (исключая синусовую)	Сердечная аритмия
	Тип 4D. Желудочковая тахикардия	Сердечная аритмия

рочными состояниями более информативна, чем внешние мониторы, активируемые пациентом [126]. Возможная роль подобных устройств в обследовании пациентов с обмороками нуждается в дополнительном изучении.

2.2.3.7. Классификация результатов ЭКГ

Учитывая неоднородность результатов обследования и разнообразие нарушений ритма, регистрируемых с помощью имплантируемых мониторов во время обморока, в международном исследовании обмороков неизвестной этиологии (ISSUE) была предложена классификация, позволяющая сгруппировать выявленные изменения в синдромы. Эта классификация может оказаться полезной для будущих исследований и клинической практики [127]. В соответствии с данной классификацией изменения на ЭКГ разделяют на 4 группы с учетом основного нарушения ритма и предполагаемого механизма обморока (табл. 12).

2.2.3.8. Когда следует проводить мониторирование ЭКГ при обмороках?

Мониторирование ЭКГ нельзя отделить от других методов исследования. При оценке целесообразности мониторирования ЭКГ врач должен учитывать результаты первичного обследования. В некоторых случаях, когда клинические данные указывают на диагноз рефлекторного обморока, особенно при спонтанном возникновении обмороков, мониторирование ЭКГ нецелесообразно. Если обмороки возникают часто или

предполагаются аритмогенные обмороки, могут оказаться информативными имплантируемые мониторы. На первом этапе их использовали только в тех случаях, когда результаты всех остальных исследований были отрицательными. В одном рандомизированном исследовании [128] у 60 пациентов с необъяснимыми обмороками проводили «стандартное» обследование, включавшее в себя применение внешнего монитора, тилт-пробу и электрофизиологическое исследование, или на раннем этапе применяли имплантируемый монитор. Последний подход позволял установить диагноз значительно чаще, чем стандартный алгоритм (52 и 20%, соответственно). Однако из исследования исключали пациентов с высоким риском угрожающих жизни аритмий, а также с фракцией выброса левого желудочка $<35\%$. Эти данные и ограниченное диагностическое значение тилт-пробы [98,99], пробы с аденозинтрифосфатом (АТФ) [99,129], электрофизиологического исследования [119,120], и кратковременного мониторирования ЭКГ (холтеровский метод, наружный петлевой монитор) позволяют предположить, что раннее применение имплантируемых мониторов может стать стандартом, если предполагаемой причиной обмороков считают аритмию, однако имеющиеся данные недостаточны для этиологического лечения. В будущем новые мониторы позволят регистрировать многочисленные сигналы в дополнение к ЭКГ, а особое внимание будет уделяться изучению проявлений спонтанных, а не индуцированных обмороков. По этой причине представляется вероятным, что им-

планируемые мониторы будут чаще применяться у пациентов с обмороками на более раннем этапе, т.е. до проведения других стандартных исследований. Однако больным с серьезными заболеваниями сердца, повышающими риск угрожающих жизни аритмий, в первую очередь необходимо имплантировать кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) или проводить электрофизиологическое обследование. Хотя наличие брадиаритмии во время обморока считают диагностически значимым, иногда необходимо дополнительное обследование для дифференциальной диагностики нарушений сердечной деятельности и рефлекторного механизма. Последний является самой частой причиной пароксизмальной брадиаритмии у пациентов с нормальной ЭКГ без органического заболевания сердца.

2.2.4. Электрофизиологическое исследование

Роль электрофизиологического исследования в диагностике причины обморока в значительной степени зависит от вероятности электрофизиологических нарушений и протокола исследования. При анализе 8 исследований у 625 пациентов с обмороками, которым проводилось электрофизиологическое исследование [130], результаты были в основном положительными у пациентов с органическим заболеванием сердца. Чувствительность и специфичность метода в целом невысокие. Более подробную информацию см. в предыдущих рекомендациях [1]. Кроме того, разработка новых неинвазивных методов, в частности длительного мониторингирования, характеризующихся высокой информативностью, снизила диагностическое значение электрофизиологического исследования. Его проведение не показано больным с выраженным снижением фракции выброса левого желудочка, так как, по общему мнению, в таких случаях необходим ИКД независимо от механизма обморока. По данным некоторых регистров, в клинической практике электрофизиологическое исследование проводится кардиологами только у 2% больных с необъяснимыми обмороками и еще реже — другими специалистами [27, 31, 36, 40, 56, 131]. Тем не менее, этот метод сохраняет диагностическое значение в некоторых ситуациях, перечисленных ниже.

2.2.4.1. Предполагаемая перемежающаяся брадикардия

Вероятность наличия обмороков, ассоциированных с брадикардией, достаточно высокая при наличии бессимптомной синусовой брадикардии (<50 в минуту) или синоатриальной блокады, выявленных на ЭКГ в 12 отведениях или при мониторингировании ЭКГ.

Прогностическое значение увеличенного времени восстановления синусового узла четко не определено. Критерием его увеличения считают значения 1,6 или 2 с (или 525 мс для скорректированного показателя) [132, 133]. В одном наблюдательном исследовании вы-

явлена связь между увеличенным временем восстановления синусового узла и симптоматическим эффектом кардиостимуляции. В другом небольшом исследовании было показано, что у пациентов со временем восстановления синусового узла ≥ 800 мс риск развития обмороков был в 8 раз выше, чем у пациентов с более низким значением этого показателя [134].

2.2.4.2. Обмороки у пациентов с блокадой ножки пучка Гиса (угрожающая атриовентрикулярная блокада высокой степени)

У пациентов с блокадой ножки пучка Гиса выше риск развития атриовентрикулярной блокады высокой степени. Выделены два фактора, повышающие этот риск: обмороки в анамнезе и увеличение интервала HV. Риск развития атриовентрикулярной блокады увеличивался с 2% у пациентов без обмороков до 17% у пациентов с обмороками (42-месячное наблюдение) [135]. Частота развития атриовентрикулярной блокады в течение 4 лет составила 4, 12 и 24% у пациентов с длительностью интервала HV <55 мс (норма), ≥ 70 мс и ≥ 100 мс, соответственно [136]. Развитие блокады ножки пучка Гиса при стимуляции предсердий позволяет с высокой точностью предсказать угрожающую атриовентрикулярную блокаду, однако чувствительность метода низкая. Появление блокады при провокации антиаритмическими препаратами I класса — это более чувствительный показатель высокого риска развития спонтанной атриовентрикулярной блокады. Прогностическое значение индуцированного лекарством удлинения интервала HV до ≥ 120 мс без развития атриовентрикулярной блокады не установлено. С другой стороны, примерно у трети пациентов с отрицательными результатами электрофизиологического исследования и имплантированным монитором наблюдали развитие перемежающейся илистой атриовентрикулярной блокады [120]. Таким образом, электрофизиологическое исследование характеризуется низкими чувствительностью и специфичностью. По данным мета-анализа 9 исследований (1761 пациент), общая смертность в течение 40 месяцев составила 28%; 32% смерти были внезапными [1]. Однако ни обмороки, ни удлиненный интервал HV не ассоциировались с более высоким риском смерти, а имплантация водителя ритма не снижала риск [135].

Таким образом, удлиненный интервал HV или индукция атриовентрикулярной блокады под действием стимуляции или фармакологических проб позволяют выделить пациентов с высоким риском развития атриовентрикулярной блокады, однако отсутствие указанных изменений не позволяет исключить ее появление.

2.2.4.3. Предполагаемая тахикардия

Если развитию обморока предшествует внезапное

**Рекомендации:
электрофизиологическое исследование (ЭФИ)****Рекомендации** **Класс** **Уровень****Показания**

- У пациентов с ишемической болезнью сердца ЭФИ рекомендуется проводить, если первичное обследование указывает на аритмогенный обморок (табл. 10), но при отсутствии показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора **I B**
- У больных с блокадой ножки пучка Гиса ЭФИ возможно, если неинвазивные методы не позволяют установить диагноз **IIa B**
- У пациентов с обмороками, которым предшествуют внезапные сердцебиения, ЭФИ может быть выполнено, если другие неинвазивные методы не позволили установить диагноз **IIb B**
- У больных с синдромом Бругада, аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка и гипертрофической кардиомиопатией ЭФИ обосновано в отдельных случаях **IIb C**
- ЭФИ может быть проведено в отдельных случаях у представителей опасных профессий, когда необходимо приложить все усилия, чтобы исключить сердечно-сосудистые причины обморока **IIb C**
- ЭФИ не рекомендуется пациентам с нормальной ЭКГ, не страдающим заболеванием сердца или сердцебиениями **III B**

Критерии диагностики

- ЭФИ имеет диагностическое значение, а дополнительные исследования не требуются в следующих случаях:
 - Синусовая брадикардия и увеличенное скорректированное время восстановления синусового узла (>525 мс) **I B**
 - Блокада ножки пучка Гиса и исходный интервал HV ≥ 100 мс, или блокада Гиса-Пуркинье II-III степени при нарастающей стимуляции предсердий, или после фармакологической провокации **I B**
 - Индукция стойкой мономорфной ЖТ у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе **I B**
 - Индукция частой наджелудочковой тахикардии, которая сопровождается гипотонией или спонтанными симптомами **I B**
- Интервал HV 70-100 мс имеет диагностическое значение **IIa B**
- Индукция полиморфной ЖТ или фибрилляции желудочков у больных с синдромом Бругада, аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка и пациентов, реанимированных после остановки сердца, имеет диагностическое значение **IIb B**
- Индукция полиморфной ЖТ или фибрилляции желудочков у больных с ишемической кардиомиопатией или дилатационной кардиомиопатией не имеет диагностического значения **III B**

ЖТ - желудочковая тахикардия

короткое сердцебиение, указывающее на наджелудочковую тахикардию, электрофизиологическое исследование позволяет определить точный механизм обморока, что имеет важное значение, если может быть выполнена катетерная абляция. У пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и сохранной фракцией выброса левого желудочка индукция стойкой мономорфной желудочковой тахикардии с высокой точностью указывает на причину обморока [137], в то время как развитие фибрилляции желудочков считают неспецифическим результатом [138]. Отсутствие индуцированных желудочковых аритмий позволяет выделить группу пациентов с низкой вероятностью аритмогенных обмороков [139].

Роль электрофизиологического исследования и лекарственных проб с антиаритмическими препаратами I класса у пациентов с обмороками и предполагаемым синдромом Бругада спорная [52]. По данным мета-анализа 1036 пациентов, у 54% которых стимуляция желудочков вызывала желудочковую тахикардию или фибрилляцию желудочков, разница исходов в течение 34 месяцев отсутствовала [140].

2.2.5. Проба с АТФ

Проба предполагает быстрое (<2 с) введение 20 мг АТФ (или аденозина) во время мониторингирования ЭКГ. Пробу считают положительной, если она сопровождается развитием атриовентрикулярной блокады с асистолией желудочков длительностью >6 с или индукцией атриовентрикулярной блокады длительностью >10 с. Проба с АТФ была положительной у некоторых пациентов с обмороками неизвестного происхождения (особенно у пожилых женщин без органического заболевания сердца), но не в контрольной группе. Это позволяло предположить, что причиной обмороков может быть пароксизмальная атриовентрикулярная блокада. Тем не менее, в последних исследованиях не выявлена корреляция между индуцированной АТФ атриовентрикулярной блокадой и результатами ЭКГ (регистрируемой с помощью имплантируемого монитора) во время спонтанного обморока [98,99]. Низкое предсказательное значение пробы не позволяет рекомендовать ее применение для отбора пациентов, которым показана стимуляция сердца. Роль эндогенного аденозина в развитии некоторых форм обмороков, связанных с пароксизмальной атриовентрикулярной бло-

Рекомендации: проба с АТФ**Рекомендации** **Класс** **Уровень****Показания**

- Учитывая отсутствие корреляции со спонтанными обмороками, проба с АТФ не может использоваться для отбора пациентов, которым показана кардиостимуляция **III B**

кадой неизвестного происхождения (так называемые «аденозин-зависимые обмороки»), продолжает изучаться.

2.2.6. Эхокардиография и другие визуализирующие методы

Эхокардиография, позволяющая изучить структуру и гемодинамические показатели — это основной метод диагностики органических заболеваний сердца. Эхокардиография играет важную роль в стратификации риска на основании фракции выброса левого желудочка. При наличии органического поражения сердца необходимо провести другие исследования для исключения кардиогенного обморока. В отдельных случаях диагноз, установленный при эхокардиографии, позволяет отказаться от дополнительного обследования (например, аортальный стеноз, миксома предсердия, тампонада и др.). В определенных ситуациях могут быть проведены чреспищеводная эхокардиография, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томография (например, расслоение аорты и гематома, тромбоэмболия легочной артерии, заболевания перикарда и миокарда, врожденные пороки коронарных артерий).

Рекомендации: эхокардиография		
Рекомендации	Класс	Уровень
Показания		
• Эхокардиография показана для диагностики и стратификации риска у пациентов с предполагаемым органическим заболеванием сердца	I	B
Критерии диагностики		
• Эхокардиографические данные сами по себе имеют диагностическое значение для установления причины обморока при наличии тяжелого аортального стеноза, обтурирующих опухолей или тромбов в сердце, тампонады перикарда, расслоения стенки аорты и врожденных аномалий коронарных артерий	I	B

2.2.7. Проба с нагрузкой

Обмороки, вызванные физической нагрузкой, встречаются нечасто. Пробу с нагрузкой следует проводить пациентам, у которых обмороки возникают во время или вскоре после физических упражнений. Во время пробы и после нее следует тщательно мониторировать ЭКГ и АД, так как обморок может развиваться во время и сразу после нагрузки. При интерпретации результатов пробы выделяют две ситуации. Обмороки, развивающиеся во время нагрузки, могут иметь кардиогенное происхождение (даже в тех случаях, когда предполагается рефлекторная вазодилатация), в то время как обмороки, возникающие после нагрузки, практически всегда связаны с рефлекторным механизмом. Индуцированная нагрузкой атриовентрикулярная блокада II-III степени локализовалась дистальнее атриовентрикулярного узла и поз-

воляла предсказать развитие стойкой атриовентрикулярной блокады. На ЭКГ в покое часто обнаруживают нарушения внутрижелудочковой проводимости [141]. Проведение пробы с нагрузкой в общей популяции пациентов с обмороками необоснованно.

Рекомендации: проба с нагрузкой		
Рекомендации	Класс	Уровень
Показания		
• Проба с нагрузкой показана больным, у которых обморок развивается во время или вскоре после нагрузки	I	C
Критерии диагностики		
• Проба имеет диагностическое значение, если обморок воспроизводится во время или сразу после нагрузки при наличии изменений на ЭКГ или выраженной гипотонии	I	C
• Проба имеет диагностическое значение, если во время нагрузки развивается атриовентрикулярная блокада II (Мобитц II) или III степени даже при отсутствии обморока	I	C

2.2.8. Катетеризация сердца

Катетеризацию сердца (коронарную ангиографию) проводят больным с предполагаемой ишемией или инфарктом миокарда, а также для исключения аритмий, связанных с ишемией.

2.2.9. Психиатрическое обследование

Различные психотропные препараты могут вносить вклад в развитие обмороков за счет развития ОГ и удлинения интервала QT. Прекращение психотропной терапии может привести к тяжелым последствиям, поэтому этот вопрос должен решать опытный психиатр.

Кроме того, возможно развитие «функциональных» обмороков. Функциональными называют состояния, которые напоминают соматические, но обусловлены предполагаемыми психологическими механизмами. Выделяют два типа пациентов с обмороками функционального происхождения, которые следует дифференцировать с другими причинами проходящей потери сознания. У обоих типов пациентов нарушается контроль двигательной активности, что способствует частым падениям. В первом случае движения напоминают эпилептические судороги; подобные приступы описывают как «псевдоэпилепсию», «неэпилептические судороги», «психогенные неэпилептические судороги» и «неэпилептические припадки». Во втором случае нарушения двигательной активности отсутствуют, а приступы напоминают обмороки или более длительную потерю сознания. Подобные приступы называли «психогенными обмороками», «псевдообмороками», «обмороками психического происхождения» и «обмороками неясного генеза». Следует отметить, что последние два термина не со-

ответствуют определению обморока, учитывая отсутствие церебральной гипоперфузии при функциональной преходящей потере сознания. Главной особенностью последней является отсутствие соматического механизма. При псевдоэпилепсии не выявляют эпилептиформную активность головного мозга, при псевдообмороке АД и ЧСС не снижаются, а на ЭКГ отсутствует дельта волна во время приступа. Частота подобных приступов не установлена. Функциональная преходящая потеря сознания, имитирующая эпилепсию, наблюдается у 15-20% пациентов в специализированных эпилептических клиниках и у 6% пациентов в отделениях, занимающихся проблемой обмороков [142].

Диагноз

Псевдообморок обычно длится дольше, чем обморок. Пациенты могут лежать на полу в течение длительного срока (до 15 мин). Другим ключом к диагностике является высокая частота приступов в течение дня и отсутствие явного триггера. Травма не исключает функциональную преходящую потерю сознания (ее наблюдали у >50% больных с псевдосудорогами). Во время эпилептических припадков и обмороков глаза обычно открыты, в то время как при функциональной преходящей потере сознания они, как правило, закрыты. Большое значение имеет осмотр пациента во время приступа. Необходимо регистрировать положение и тонус мышц (видеозапись или неврологическое обследование), АД, ЧСС и ЭКГ [142]. При проведении тилт-пробы отсутствие сознания с утратой контроля двигательной активности, нормальные АД, ЧСС и ЭКГ исключают обморок и большинство форм эпилепсии. Сообщить пациенту о том, что обмороки имеют психогенное происхождение, бывает трудно. Иногда пациенты специально имитируют приступы.

Рекомендации: психиатрическое обследование

Рекомендации	Класс	Уровень
Показания		
• Психиатрическое обследование показано, если предполагается психогенный псевдообморок	I	C
• Тилт-проба, предпочтительно в сочетании с регистрацией ЭКГ и видеонаблюдением, может быть использована для диагностики преходящей потери сознания, имитирующей обморок (псевдообморок) или эпилепсию	IIb	C

2.2.10. Неврологическое обследование

В этом разделе обсуждаются неврологические заболевания, вызывающие обмороки или напоминающие их, и неврологические методы, которые используют у пациентов с обмороками.

2.2.10.1. Клинические состояния

Вегетативная недостаточность

При недостаточности вегетативной нервной системы (ВНС) она не может справиться с физиологическими нагрузками, вследствие чего развивается ОГ. Гипотония после нагрузки — это родственное состояние, которое характеризуется развитием гипотонии непосредственно после прекращения физической нагрузки. Выделяют три типа вегетативной недостаточности (ВН). Первичная ВН развивается при дегенеративных неврологических заболеваниях («чистая» ВН, множественная атрофия, болезнь Паркинсона, деменция Леви [143]. Вторичная ВН наблюдается при других заболеваниях, таких как сахарный диабет, амилоидоз и различные полинейропатии) [143]. Лекарственная ОГ — это самая частая форма ОГ. Ее вызывают антигипертензивные средства, диуретики, трициклические антидепрессанты, фенотиазины и алкоголь. При первичной и вторичной ВН причиной дисфункции является структурное поражение ВНС (центральной или периферической), а при лекарственной ОГ ВН имеет функциональное происхождение. При первичной ВН показано неврологическое обследование. Предвестники включают в себя раннюю импотенцию и нарушение мочеиспускания, а позднее — паркинсонизм и атаксию. В случае вторичной ВН и лекарственной ОГ лечебная тактика зависит от основного заболевания.

Цереброваскулярные заболевания

Синдром «обкрадывания» надключичной артерии предполагает перераспределение крови из позвоночной артерии при стенозе или окклюзии надключичной артерии. ТИА может развиваться, если кровоток через позвоночную артерию не обеспечивает кровоснабжение руки и головного мозга при нагрузке на конечность. Чаще всего поражается левая сторона. Синдром обкрадывания, выявленный при ультразвуковом исследовании, в 64% случаев является бессимптомным [144]. ТИА можно связать с обкрадыванием кровотока только в том случае, когда она имеет вертебробазилярное происхождение (см. ниже) и ассоциируется с выполнением нагрузки верхней конечностью. Подтвержденных сообщений об изолированной потере сознания без очаговых неврологических симптомов и признаков обкрадывания надключичной артерии нет. ТИА, связанная с поражением сонной артерии, не вызывает преходящую потерю сознания. При окклюзии практически всех церебральных артерий преходящая обструкция оставшегося сосуда может в редких случаях привести к потере сознания только в положении стоя. В таких случаях более выражены очаговые неврологические симптомы. ТИА, связанная с поражением вертебробазилярной системы, может вызвать потерю сознания, однако у больных всегда определяются очаговые

симптомы, такие как слабость в конечностях, атаксия, паралич глазодвигательных мышц и орофарингеальная дисфункция. С практической точки зрения ТИА считают очаговым дефицитом без потери сознания, а обмороком — потерю сознания без очаговых нарушений.

Мигрень

У больных с мигренью обмороки развиваются чаще [145]. Обмороки и приступы мигрени у таких пациентов обычно не сочетаются друг с другом.

Эпилепсия

Эпилепсия может сопровождаться преходящей потерей сознания: пациенты не реагируют на раздражение, падают, а позднее испытывают амнезию. Потеря сознания наблюдается только при тонических, клонических, тонико-клонических и атонических генерализованных судорогах. При абсансной эпилепсии у детей и частичной сложной эпилепсии у взрослых сознание нарушается, но не утрачивается. Во время приступов пациенты остаются в вертикальном положении, в отличие от преходящей потери сознания. Полная атония при потере сознания свидетельствует против эпилепсии. Единственное исключение — «атонические судороги», однако они встречаются редко и развиваются без триггера у детей с неврологическими проблемами в анамнезе. Двигательная активность может определяться как при эпилепсии, так и при обмороке. При эпилепсии двигательная активность продолжается примерно 1 минуту, при обмороке — секунды. При эпилепсии подергивания ритмичные и обычно синхрон-

ные, а при обмороке они обычно асинхронные, небольшие и неритмичные. Однако при обмороке могут наблюдаться и синхронные движения [146]. При обмороке они отмечаются только после потери сознания и падения (в отличие от эпилепсии).

Обморок обычно обусловлен триггером, в то время как при эпилепсии триггеры чаще всего отсутствуют. Триггеры рефлекторной эпилепсии, такие как вспышка света, отличаются от триггеров обмороков. Типичная аура характеризуется появлением неприятных ощущений в животе (эпигастральная аура) и/или необычного неприятного запаха. Потливость и бледность редко встречаются при эпилепсии. Прикусывание языка значительно чаще выявляется при эпилепсии. Следы прикусывания определяются на боковой части языка, а при обмороке — в области кончика [5, 147]. Недержание мочи наблюдается при обоих состояниях. После эпилептического припадка может в течение длительного времени сохраняться дезориентация, в то время как после обморока сознание обычно восстанавливается немедленно (табл. 13). Головная боль, боль в мышцах и повышение активности креатинкиназы и уровня пролактина чаще наблюдаются после эпилептического припадка.

Другие приступы

Каталепсия характеризуется развитием пареза или паралича под действием эмоционального стресса, обычно смеха. Сознание сохранено, поэтому амнезия отсутствует. В сочетании с дневной сонливостью каталепсия позволяет диагностировать нарколепсию. Падения могут быть следствием обмороков. Пожилые

Таблица 13. Анамнестические данные, имеющие значение для дифференциальной диагностики судорог и обморока [5]

Клинические данные, позволяющие заподозрить диагноз		
	Судороги	Обморок
Симптомы, предшествующие приступу	Аура (например, необычный запах)	Тошнота, рвота, дискомфорт в животе, холодный пот Головокружение, туман перед глазами
Изменения во время потери сознания (свидетель)	Тонико-клонические судороги обычно длительные и начинаются одновременно с потерей сознания Односторонние клонические движения Четкий автоматизм, такой как жевание или причмокивание губами (парциальные судороги) Прикусывание языка Цианоз лица	Тонико-клонические движения всегда короткие (< 15 с) и начинаются после потери сознания
Симптомы после приступа	Длительная дезориентация Боли в мышцах	Обычно короткая продолжительность Тошнота, рвота, бледность (нейрогенные)
Другие клинические данные, имеющие меньшее значение при судорогах (низкая специфичность)		
Семейный анамнез		
Время, когда развивается приступ (ночью)		
Покалывание перед приступом		
Недержание после приступа		
Травма после приступа		
Головная боль после приступа		
Сонливость после приступа		
Тошнота и дискомфорт в животе		

люди могут не осознавать потерю сознания. У некоторых пациентов изменения позы, походки и равновесия могут имитировать падения при обмороке. Термин «синдром падения» («дроп-атаки») используют для обозначения болезни Меньера, атонических эпилептических судорог и необъяснимых падений. Этот синдром наблюдается у женщин среднего возраста (редко мужчин), которые внезапно падают [148]. Они помнят, что ударились об пол. При необъяснимых падениях необходимо обследование [148].

2.2.10.2. Неврологические исследования

Электроэнцефалография (ЭЭГ)

У пациентов с обмороками изменения на ЭЭГ отсутствуют [5, 149]. Нормальная ЭЭГ не позволяет исключить эпилепсию и всегда должна интерпретироваться в клиническом контексте. Лучше отложить диагноз эпилепсии, чем установить ложный диагноз. ЭЭГ не рекомендуется, если наиболее вероятной причиной преходящей потери сознания является обморок. Этот метод целесообразно использовать, когда эпилепсия представляется вероятной причиной приступов или клинические данные неоднозначны. ЭЭГ может оказаться информативной в диагностике психогенного псевдообморока, если ее регистрируют во время провоцированного приступа.

Компьютерная (КТ)

и магнитно-резонансная (МРТ) томография

Роль томографии головного мозга в диагностике причин обмороков не изучалась. При неосложненных обмороках проводить КТ или МРТ не следует. Целесообразность их использования определяют на основании результатов неврологического обследования.

Нейрососудистые исследования

Польза доплеровского исследования у пациентов с типичными обмороками не установлена.

Рекомендации: неврологическое обследование

Рекомендации	Класс	Уровень
Показания		
• Неврологическое обследование показано, если у пациентов с предполагаемой преходящей потерей сознания необходимо исключить эпилепсию	I	C
• Неврологическое обследование показано при обмороках, связанных с вегетативной недостаточностью, для уточнения основного заболевания	I	C
• ЭЭГ, ультразвуковое исследование артерий шеи и КТ или МРТ не показаны за исключением тех случаев, когда преходящая потеря сознания, скорее всего, не связана с обмороком	III	B

Часть 3. Лечение

Общие принципы лечения обмороков

Главные цели лечения — увеличить выживаемость, предупредить физические травмы и повторные обмороки. Приоритет каждой из этих целей зависит от причины обмороков. Например, у пациентов с желудочковой тахикардией, сопровождающейся обмороками, наибольшее значение имеет риск смерти, а у пациентов с рефлекторными обмороками — профилактика повторных эпизодов и/или физических травм.

Выяснение причины обмороков играет ключевую роль в выборе методов лечения. Когда установлена причина, необходимо определить механизм обмороков. Например, механизм очевиден при атриовентрикулярной блокаде, однако он может оказаться более сложным при рефлекторных обмороках (кардиоингибирующий, вазодепрессорный или смешанный). Исследования для установления причины и механизма обмороков обычно проводят одновременно, а полученные результаты могут служить основанием для различных подходов к лечению (или отсутствию лечения). Например, обморок в острую фазу инфаркта миокарда нижней стенки обычно имеет рефлекторное происхождение. Тяжелая брадикардия и/или гипотония — это проявления инфаркта, а лечить их необходимо как осложнения этого заболевания. Оптимальное лечение обморока должно быть направлено на устранение причины гипоперфузии головного мозга. Если причина неизвестна или неизлечима (например, сегодня не существует методов лечения дегенеративной атриовентрикулярной блокады), то лечение направлено на механизмы развития церебральной гипоперфузии (стимуляция в приведенном выше примере). Общие подходы к лечению с учетом стратификации риска и специфических механизмов обмороков изображены на рис. 8.

3.1. Лечение рефлекторного обморока и ортостатической гипотонии

Введение

В этом разделе рассматриваются методы профилактики рефлекторных обмороков (вазовагальных, ситуационных, связанных с гиперчувствительностью каротидного синуса) и обмороков, развивающихся на фоне ВН с ОГ. Хотя обмороки могут быть обусловлены различными механизмами, тем не менее, стратегия профилактики является общей для обмороков любого происхождения. Цель лечения — профилактика повторных приступов и травм и улучшение качества жизни, но не увеличение выживаемости.

Модификация образа жизни

После публикации рекомендаций 2004 г. наибольшие достижения в лечении обмороков были связаны с совершенствованием немедикаментозных ме-

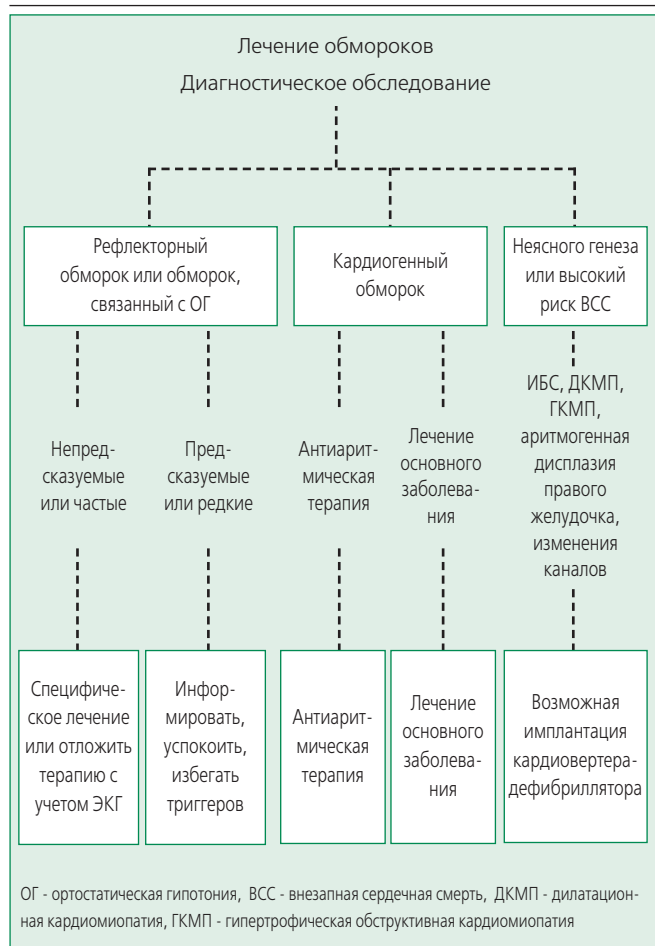


Рисунок 8. Лечение обмороков

тодов. В первую очередь пациента следует успокоить и информировать о доброкачественном течении заболевания. Ему необходимо по возможности избегать триггеров (например, скопления большого числа людей, потери жидкости), научиться распознавать продромальные симптомы и принимать меры, позволяющие купировать приступы (например, принимать горизонтальное положение или выполнять комплекс физических упражнений). Если возможно, то необходимо непосредственно воздействовать на триггеры — например, подавлять кашель, который может вызывать обмороки. Следует избегать приема препаратов, снижающих АД (включая α -блокаторы, диуретики и алкоголь). Дополнительное лечение может потребоваться при непредсказуемых и частых обмороках, особенно в следующих случаях:

† очень частые обмороки, снижающие качество жизни;

† повторные обмороки ($\pm$ очень короткий продромальный период), подвергающие пациента риску травмы;

† обмороки, возникающие при выполнении рискованных задач (управление автомобилем, самолетом, сложной техникой, участие в соревнованиях и т.д.).

3.1.1. Рефлекторный обморок

3.1.1.1. Методы лечения

Физические меры

Нефармакологические меры («физические») все чаще рассматривают как метод выбора в лечении рефлекторных обмороков. В двух клинических исследованиях [94,95] было показано, что изометрическая нагрузка на нижние (перекрещивание ног) или верхние конечности (сжатие кисти в кулак или напряжение руки) вызывает значительное увеличение АД при приближении рефлекторного обморока, что позволяет в большинстве случаев избежать потери сознания или задержать ее. Эти результаты были подтверждены в многоцентровом проспективном исследовании [96], в котором изучали эффективность физических мер у 223 пациентов в возрасте 38 ± 15 лет с рефлекторными обмороками и продромальными симптомами. У 117 рандомизированных пациентов проводилась стандартная терапия, а у 106 — стандартная терапия в сочетании с обучением физическим мерам. Медиана числа обмороков в течение года в основной группе была значительно ниже, чем в контрольной ($p < 0,004$); в целом, повторные обмороки наблюдались у 32% и 51% больных, соответственно ($p < 0,005$). Вероятность отсутствия обмороков была значительно выше в основной группе (log-rank $p < 0,018$), а снижение относительного риска составило 39% (95% доверительный интервал, 11–53%). Нежелательных явлений не было.

Тилт-тренинг

У мотивированных молодых людей с рецидивирующими вазовагальными симптомами, вызванными ортостатическим стрессом, ежедневные ортостатические тренировки (тилт-тренинг) позволяют предупредить повторные обмороки [150,151]. Однако этот метод лечения предполагает длительные тренировки, которые снижают приверженность, а в 4 рандомизированных контролируемых исследованиях его эффективность не была подтверждена [152–155].

Фармакотерапия

Для лечения рефлекторных обмороков пытались применять различные препараты, однако они в большинстве случаев оказались неэффективными. К ним относятся бета-блокаторы, дизопирамид, скополамин, теofilлин, эфедрин, этилефрин, мидодрин, клонидин и ингибиторы захвата серотонина. Хотя результаты лечения были удовлетворительными в неконтролируемых и коротких контролируемых исследованиях, несколько длительных плацебо-контролируемых исследований не подтвердили преимущество активных препаратов перед плацебо (за некоторыми исключениями).

При рефлекторных обмороках нарушается констрикция периферических сосудов, поэтому приме-

нялись агонисты альфа-адренорецепторов, оказывающие сосудосуживающее действие (этилефрин и мидодрин). В двух двойных слепых исследованиях с тилт-пробой были получены противоречивые результаты. Moysa et al. [93] применяли этилефрин в течение 1 недели, а затем повторяли пробу. Разница между активным препаратом и плацебо отсутствовала. Напротив, Kaufman et al. [156] назначали мидодрин однократно за 1 ч до пробы и выявили значительное снижение частоты развития обмороков во время тилт-пробы после приема активного препарата. Эффективность этилефрина изучалась в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом клиническом исследовании [157]. У пациентов, получавших этилефрин по 25 мг два раза в день или плацебо, достоверной разницы частоты или сроков развития повторных обмороков не выявили. Таким образом, имеющиеся данные не позволяют рекомендовать применение этилефрина. Мидодрин изучался в 3 небольших открытых рандомизированных исследованиях у пациентов с очень частыми симптомами «гипотонии» (более 1 обморока в месяц) [158–160]. Интерпретировать полученные результаты трудно, учитывая неоднородность выборки пациентов. Положительные результаты были получены в одном небольшом рандомизированном исследовании у детей [161]. Основным недостаток мидодрина — высокая кратность применения, ограничивающая приверженность длительному лечению. Необходимо соблюдать осторожность у пожилых мужчин, учитывая возможность нежелательного действия на мочеиспускание. В целом, полученные данные свидетельствуют о том, что применение агонистов альфа-адренорецепторов малоэффективно у пациентов с рефлекторными обмороками, а длительная терапия не может быть рекомендована, если симптомы возникают редко. Тем не менее, однократный прием препарата за 1 ч до длительного пребывания в положении стоя или выполнения активности, которая обычно вызывает обморок («таблетка в кармане»), может оказаться полезным у некоторых пациентов в сочетании с модификацией образа жизни и физическими мерами. Однако следует отметить, что мидодрин зарегистрирован не во всех странах Европы.

В небольшом рандомизированном двойном слепом исследовании была показана неэффективность флюдокортизона у детей [162]. Этот препарат широко применяли у взрослых с рефлекторными обмороками, однако его эффективность не подтверждена в клинических исследованиях.

Предполагается, что при рефлекторном обмороке бета-блокаторы уменьшают степень активации желудочковых механических рецепторов за счет отрицательного инотропного действия. Эта теория не была подтверждена в клинических исследованиях. Оснований

для применения бета-блокаторов при других формах нейрогенных обмороков нет. Эти препараты могут усилить брадикардию при нарушении функции каротидного синуса. В 5 из 6 длительных исследований бета-блокаторы оказались неэффективными [163–167].

Пароксетин был эффективен в одном плацебо-контролируемом исследовании, в которое включали пациентов с частыми обмороками [168]. Однако этот результат не был подтвержден в других исследованиях. Пароксетин уменьшает тревогу, которая вызывает обмороки. Пароксетин — это психотропный препарат, который следует применять осторожно у пациентов без тяжелых психических заболеваний.

Кардиостимуляция

Эффективность кардиостимуляции при рефлекторных обмороках изучалась в 5 многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях, результаты которых оказались противоречивыми [169–173]. Пациентов отбирали на основании результатов тилт-пробы. В целом в исследования были включены 318 пациентов. Повторные обмороки возникали у 21% больных, которым проводили кардиостимуляцию, и у 44% пациентов контрольной группы ($p < 0,001$). Недавно при мета-анализе всех исследований было выявлено недостоверное снижение частоты обмороков на 17% в двойных слепых исследованиях и на 84% — в исследованиях, где пациентам контрольной группы не имплантировали водитель ритма [174]. Субоптимальные результаты неудивительны, если учесть, что стимуляция может оказывать влияние на кардиоингибирующий компонент вазовагального рефлекса, но мало влияет на вазодепрессорный компонент, который часто преобладает.

В двух нерандомизированных исследованиях изучали эффективность кардиостимуляции у пациентов с документированными эпизодами асистолии, выявленными с помощью имплантируемого монитора во время спонтанных обмороков. В исследовании Sud et al. [175] после имплантации водителя ритма частота обмороков снизилась с 2,7 до 0,45 в год ($p = 0,02$). В исследовании ISSUE 2 [110] была высказана гипотеза о том, что основанием для кардиостимуляции должны быть спонтанные эпизоды асистолии, а не результаты тилт-пробы. В этом исследовании наблюдали 392 пациентов с предполагаемыми рефлекторными обмороками. Всем пациентам был имплантирован монитор. У 102 пациентов была выявлена корреляция между симптомами и нарушениями ритма. 53 пациентам проводилась кардиостимуляция, в основном по поводу асистолии. В этой группе выявили значительное снижение частоты обмороков (10% vs. 41%, $p = 0,002$). Следует подчеркнуть, что ISSUE 2 было нерандомизированным исследованием, которое послужило осно-

Рекомендации: лечение рефлекторного обморока

Рекомендации	Класс	Уровень
• Рассказать о заболевании, успокоить и указать на риск повторного появления во всех случаях	I	C
• Изометрическая нагрузка при наличии продромального периода	I	B
• Кардиостимуляция возможна у больных с преобладающим кардиоингибирующим ответом при синдроме каротидного синуса	IIa	B
• Кардиостимуляция показана пациентам с частыми рефлекторными обмороками, в возрасте старше 40 лет, при наличии подтвержденного спонтанного кардиоингибирующего ответа при мониторингировании	IIa	B
• Мидодрин может применяться у пациентов с вазовагальными обмороками, сохраняющимися после модификации образа жизни	IIb	B
• Тилт-тренинг может быть полезным, однако его эффективность зависит от приверженности	IIb	B
• Кардиостимуляция показана пациентам с кардиоингибирующим ответом на тилт-пробу при наличии частых непредсказуемых обмороков и возрасте более 40 лет и неэффективности альтернативной терапии	IIb	C
• Кардиостимуляция не показана при отсутствии подтвержденного кардиоингибирующего ответа	III	C
• Бета-адреноблокаторы не показаны	III	A

ванием для продолжающегося исследования ISSUE 3.

Таким образом, кардиостимуляция играет небольшую роль в лечении рефлекторных обмороков, исключая случаи выраженной спонтанной брадикардии, выявленной при длительном мониторингировании.

3.1.1.2. Отдельные состояния**Вазовагальные обмороки**

Лечение этого состояния было рассмотрено выше. Необходимо обратить внимание на несколько аспектов. Тилт-проба может применяться для того, чтобы обучить пациента распознавать ранние продромальные симптомы. Все пациенты должны уметь принимать физические меры, которые сегодня считают основой лечения. Если обмороки сохраняются, возможен тилт-тренинг, особенно у более молодых мотивированных пациентов с очень частыми обмороками, хотя эффективность этого метода не подтверждена.

Ситуационные обмороки

Подходы к лечению сходны с таковыми вазовагальных обмороков и рассмотрены выше. В первую очередь необходимо избегать триггеров обмороков. Это может оказаться затруднительным. Чтобы улучшить ответ, следует поддерживать центральный объем и медленно менять положение тела.

Синдром каротидного синуса

При синдроме каротидного синуса, по-видимому, эффективна кардиостимуляция [75–77, 176]. Хотя она изучалась только в двух сравнительно небольших рандомизированных контролируемых исследованиях, кардиостимуляцию считают методом выбора при наличии брадикардии [76, 77]. Стимуляция только предсердий при синдроме каротидного синуса неоправдана, а стимуляции желудочков предпочитают двухкамерную стимуляцию [78, 177]. Эффективность метода при преобладании вазодепрессорного компонента в рандомизированных исследованиях не изучалась.

3.1.2. Ортостатическая гипотония

Немедикаментозные методы, описанные выше, могут вызвать значительное уменьшение ортостатических симптомов, несмотря на относительное небольшое увеличение АД (10–15 мм рт.ст.). Амбулаторное мониторингирование АД помогает выявить нарушение циркадного профиля АД, а также зарегистрировать гипертонию в положении лежа или в ночное время у пациентов, получающих лечение. Основной подход к лечению лекарственной ВН — отмена соответствующего препарата. Важная цель лечения — увеличение объема внеклеточной жидкости. Если отсутствует артериальная гипертония, пациенты должны получать достаточное количество соли и жидкости (2–3 л жидкости и 10 г хлорида натрия в сутки) [178]. Быстрый прием холодной воды помогает уменьшить непереносимость ортостаза и постпрандиальную гипотонию [179]. Пациенту рекомендуется спать с приподнятым головным концом кровати (10°), чтобы предупредить ночную полиурию, обеспечить более адекватное распределение жидкости в организме и уменьшить ночную гипертонию [180, 181].

Депонирование крови в венах у пожилых людей можно уменьшить путем ношения бандажа или компрессионного трикотажа [14, 182]. Физические меры, такие как переkreщивание ног, следует рекомендовать пациентам с продромальными симптомами [180].

В отличие от рефлекторных обмороков, у пациен-

Рекомендации: лечение ортостатической гипотонии

Рекомендации	Класс	Уровень
• Адекватное потребление жидкости и соли	I	C
• При необходимости может применяться мидодрин	IIa	B
• При необходимости может применяться флуокортизон	IIa	C
• Могут быть показаны физические меры	IIb	C
• Возможно ношение бандажа и/или эластичного трикотажа для уменьшения депонирования крови в венах	IIb	C
• Сон с запрокинутой головой (>10°) для увеличения объема жидкости	IIb	C

тов с хронической вегетативной недостаточностью может применяться агонист альфа-адренорецепторов мидодрин, который эффективен не у всех пациентов, но в некоторых случаях приводит к значительному улучшению. Мидодрин увеличивает АД в положении лежа и стоя и уменьшает симптомы ОГ. Эффективность мидодрина (5–20 мг три раза в день) была установлена в трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [183–185].

Флюдрокортизон (0,1–0,3 мг один раз в день) — это минералокортикостероид, который стимулирует задержку натрия и увеличивает объем циркулирующей жидкости [186]. Эффективность препарата была продемонстрирована в двух небольших наблюдательных исследованиях (в сочетании с подъемом головного конца кровати во время сна) и одном двойном слепом исследовании у 60 пациентов. В наблюдательных исследованиях препарат улучшал показатели гемодинамики. У пациентов, получавших лечение, отмечалось уменьшение симптомов на фоне более высокого АД [186–188].

Реже применяют десмопрессин у пациентов с ночной полиурией, октреотид при постпрандиальной гипотонии, эритропоэтин при анемии, пиридостигмин, частый прием пищи и упражнения для мышц нижних конечностей и живота, особенно плавание.

3.2. Аритмогенные обмороки

Цели лечения — профилактика обмороков, улучшение качества жизни и увеличение выживаемости. Обмороки в таких случаях имеют различное происхождение и зависят от частоты желудочкового ритма, функции левого желудочка и адекватности компенсаторной функции сосудов (включая возможное влияние нейрорефлекса).

3.2.1. Дисфункция синусового узла

Таким пациентам показана кардиостимуляция, которая оказалась высокоэффективной у больных, у которых роль брадиаритмии в развитии обморока была подтверждена с помощью ЭКГ [134, 189]. Имплантация постоянного водителя ритма часто уменьшает симптомы, но не всегда влияет на выживаемость. Несмотря на адекватную кардиостимуляцию, при длительном наблюдении обмороки наблюдаются примерно у 20% пациентов [190]. Это связано с тем, что поражение синусового узла часто ассоциируется с вазодепрессорным рефлекторным механизмом. Альтернативой стандартной двухкамерной стимуляции может служить стимуляция предсердий с минимальной стимуляцией желудочков [70, 73]. Важную роль в профилактике обмороков играет отмена препаратов, которые способствуют развитию брадикардии. Однако если заменить их невозможно, необходима постоянная

кардиостимуляция. Чрескожная абляция приобретает все более важное значение при необходимости контроля предсердных тахиаритмий у пациентов с синдромом брадикардии-тахикардии на фоне дисфункции синусового узла, однако этот метод нечасто используют только с целью профилактики обмороков.

3.2.2. Нарушение атриовентрикулярной проводимости

При атриовентрикулярной блокаде, сопровождающейся обмороками, проводят кардиостимуляцию. Показания и методы кардиостимуляции при этом состоянии недавно были пересмотрены. Подчеркивались нежелательные эффекты постоянной стимуляции верхушки правого желудочка, однако роль альтернативных подходов остается предметом для обсуждения. Бивентрикулярная стимуляция обоснованна при атриовентрикулярной блокаде у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка, сердечной недостаточностью и удлинённым интервалом QRS [70, 73].

3.2.3. Пароксизмальные наджелудочковые и желудочковые тахикардии

У пациентов с пароксизмальной узловой реципрокной тахикардией или трепетанием предсердий, ассоциирующихся с обмороками, методом выбора является катетерная абляция. У таких пациентов антиаритмические препараты применяют при подготовке к абляции или в случае ее неэффективности. Если обмороки связаны с фибрилляцией предсердий или атипичным трепетанием левого предсердия, то метод лечения выбирают индивидуально.

Обмороки нередко наблюдаются при желудочковой тахикардии по типу пирует. Приобретенная форма этой аритмии развивается в результате лечения лекарственными препаратами, удлинёнными интервалом QT. В первую очередь необходимо немедленно отменить препарат, который считают причиной аритмии. Катетерная абляция или медикаментозная терапия возможны, если желудочковая тахикардия наблюдается у пациентов с нормальной функцией сердца или легкой дисфункцией желудочков. Пациентам с обмороками и сниженной функцией сердца, у которых возникают желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков, показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора [71, 72]. Хотя последние обычно не позволяют предупредить повторные обмороки, они снижают риск внезапной сердечной смерти.

3.2.4. Нарушение функции имплантируемого стимулятора

Имплантация водителя ритма нечасто ассоциируется с развитием предобморочных состояний или обмороков. В большинстве случаев обморок не связан с ра-

ботой водителя ритма [191]. Однако его причинами являются истощение заряда батарейки или нарушение функции электродов. Замена батарейки или электрода позволяет решить проблему. У некоторых пациентов развивается синдром водителя ритма. При этом состоянии гипотония может быть обусловлена различными механизмами. При ретроградном атриовентрикулярном проведении обычно достаточно перепрограммирования водителя ритма, однако иногда его приходится заменять (например, однокамерный желудочковый стимулятор на двухкамерный). ИКД также могут сопровождаться обмороками, так как шок может быть нанесен слишком поздно для профилактики потери сознания [49]. Перепрограммирование устройства (более агрессивная стимуляция и/или более ранний шок) редко позволяет решить эту проблему. В таких случаях могут оказаться эффективными антиаритмические препараты или катетерная абляция.

3.3. Обмороки при органических заболеваниях сердца и сердечно-сосудистых заболеваниях

У пациентов с обмороками, связанными с органическими заболеваниями сердца, включая врожденные пороки, или сердечно-легочными заболеваниями цель лечения — не только предупреждение повторных обмороков, но и лечение основного заболевания, и снижение риска ВСС. Частота сердечно-сосудистых заболеваний выше у пожилых людей. Сам факт наличия заболевания сердца не означает, что обмороки связаны именно с ним. У некоторых пациентов наблюдаются типичные рефлекторные обмороки, в то время как другие заболевания, такие как инфаркт миокарда нижней стенки или аортальный стеноз, могут вносить вклад в рефлекторные механизмы. У многих пациентов заболевание сердца является причиной наджелудочковых и желудочковых аритмий, вызывающих обмороки.

Лечение обмороков при органических заболеваниях сердца зависит от диагноза. При тяжелом аортальном стенозе или миксоте предсердия показано хирургическое лечение. Если обморок развивается на фоне острого сердечно-сосудистого заболевания, такого как тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда и тампонада сердца, то необходимо лечение основного заболевания. При гипертрофической кардиомиопатии (с обструкцией выносящего тракта левого желудочка или без нее) обычно обоснованно антиаритмическое лечение. Большинству пациентов для профилактики ВСС имплантируют кардиовертер-дефибриллятор. Влияние уменьшения градиента давления в выносящем тракте левого желудочка на частоту обмороков не установлено. При обмороках, связанных с ишемией миокарда, показаны противоишемическая терапия и/или реваскуляризация миокарда. С другой сто-

Рекомендации: лечение аритмогенных обмороков

Рекомендации	Класс	Уровень
• Больные с аритмогенными обмороками должны получать адекватное лечение с учетом причины	I	B
Кардиостимуляция		
• Кардиостимуляция показана пациентам с заболеванием синусового узла, у которых подтверждена связь обмороков с остановкой синусового узла при отсутствии устранимых причин	I	C
• Стимуляция показана больным с заболеваниями синусового узла в сочетании с обмороками и удлинённым скорректированным временем восстановления синусового узла	I	C
• Стимуляция показана больным с заболеванием синусового узла в сочетании с обмороками и бессимптомными паузами ≥ 3 с (исключая молодых спортсменов, пациентов, у которых изменения наблюдаются во время сна, и пациентов, получающих лекарства)	I	C
• Стимуляция показана пациентам с обмороками и атриовентрикулярной блокадой II степени (Мобитц II) или полной атриовентрикулярной блокадой	I	B
• Стимуляция показана пациентам с обмороками, блокадой ножки пучка Гиса и положительными результатами ЭФИ	IIa	C
• Стимуляция возможна у пациентов с необъяснимыми обмороками и заболеванием синусового узла в сочетании со стойкой бессимптомной брадикардией	IIb	C
• Стимуляция не показана пациентам с необъяснимыми обмороками при отсутствии нарушений проводимости	III	C
Катетерная абляция		
• Катетерная абляция показана больным с наджелудочковой или ЖТ, которые коррелируют с обмороками, при отсутствии органического заболевания сердца (за исключением фибрилляции предсердий)	I	C
• Катетерная абляция может быть выполнена больным, у которых обморок связан с тахисистолической фибрилляцией предсердий	IIb	C
Антиаритмическая терапия		
• Антиаритмическая терапия (включая средства, уменьшающие ЧСС) показана пациентам, у которых обмороки связаны с тахисистолической фибрилляцией предсердий	I	C
• Антиаритмические препараты могут применяться у пациентов с наджелудочковой или ЖТ, которым нельзя провести катетерную абляцию	IIa	C
Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД)		
• ИКД показан пациентам с ЖТ и органическим заболеванием сердца	I	B
• ИКД показан больным инфарктом миокарда в анамнезе, у которых при ЭФИ индуцируется стойкая мономорфная ЖТ	I	B
• ИКД может применяться у пациентов с ЖТ и наследственными кардиомиопатиями или заболеваниями ионных каналов	IIa	B
ЭФИ - электрофизиологическое исследование ЖТ - желудочковая тахикардия		

роны, если обмороки связаны с первичной легочной гипертензией или рестриктивной кардиомиопатией, устранить последние часто невозможно. Более редкие причины обмороков включают в себя митральный стеноз, обструкцию выносящего тракта правого желудочка и шунтирование крови справа-налево при стенозе легочной артерии или легочной гипертензии.

3.4. Обмороки неясного генеза у пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти

У пациентов с высоким риском ВСС показано специфическое лечение, направленное на снижение риска смерти или профилактику угрожающих жизни осложнений, даже если точный механизм развития обморока остается неясным после полного обследования. У таких пациентов первичная цель лечения — снижение риска смерти. Необходимо, однако, учитывать, что даже при эффективном лечении основного заболевания обмороки могут сохраняться. Например, они могут возникать после имплантации кардиовертера-дефибриллятора, так как последний позволяет снизить риск ВСС, но не преходящей потери сознания. В исследовании SCD-HeFT [50] было показано, что ИКД не предупреждает повторные обмороки по сравнению с амиодароном или плацебо. Это определяет необходимость уточнения механизма обморока и назначения специфического лечения.

3.4.1. Ишемические и неишемические кардиомиопатии

У больных с острой или хронической коронарной болезнью сердца и сниженной фракцией выброса левого желудочка повышен риск смерти, поэтому в таких случаях необходимо оценить тяжесть ишемии миокарда и при наличии показаний провести реваскуляризацию. Однако последняя не всегда приводит к устранению субстрата злокачественных желудочковых аритмий, поэтому может потребоваться оценка аритмогенной активности, включая электрофизиологическое исследование с преждевременной желудочковой стимуляцией. При наличии соответствующих показаний пациентам с сердечной недостаточностью следует имплантировать кардиовертер-дефибриллятор независимо от обследования, направленного на уточнение механизма обморока. К этой группе относят, например, пациентов с ишемической или дилатационной кардиомиопатией и сниженной фракцией выброса левого желудочка ($<30\%$ или $<40\%$ и функциональный класс II-IV по NYHA) [70–73]. Клиническое значение необъяснимых обмороков у пациентов с ишемической или дилатационной кардиомиопатией не установлено. В проспективном исследовании AVID [47] было показа-

но: имплантация кардиовертера-дефибриллятора больным с обмороками приводит к значительному увеличению выживаемости. Сходный эффект был продемонстрирован также в небольших ретроспективных исследованиях [49, 192]. У пациентов с обмороками и сердечной недостаточностью риск смерти высокий независимо от причины обмороков [45]. При анализе результатов исследования SCD-HeFT [49] было показано, что частота срабатывания ИКД выше у пациентов с обмороками, однако имплантация этого устройства не предупреждала повторные обмороки и не снижала риск смерти.

Таким образом, с одной стороны, мы имеем группу пациентов с обмороками, сохраненной функцией левого желудочка и отрицательными результатами электрофизиологического исследования, которым не требуется имплантация кардиовертера-дефибриллятора [119], а с другой стороны, пациентам с застойной сердечной недостаточностью и резким снижением фракции выброса имплантация кардиовертера-дефибриллятора необходима, хотя она не снижает частоту обмороков. В последней группе у пациентов с обмороками смертность была выше, чем у больных без обмороков [49].

3.4.2. Гипертрофическая кардиомиопатия

Необъяснимые обмороки — это основной фактор риска ВСС у больных гипертрофической кардиомиопатией, особенно если обморок развивается в течение 6 мес после обследования (относительный риск >5). Наоборот, у пациентов в возрасте старше 40 лет, у которых обморок возникает в более позднем периоде (более чем через 5 лет после установления диагноза), и пациентов с типичными вазовагальными обмороками риск ВСС низкий [193]. Причинами обмороков при гипертрофической кардиомиопатии могут быть не только преходящие желудочковые аритмии, но и многие другие механизмы, в том числе наджелудочковая тахикардия, тяжелая обструкция выносящего тракта левого желудочка, брадиаритмии, снижение АД в ответ на нагрузку и рефлекторные обмороки. Большое значение для оценки риска ВСС имеет наличие других факторов риска, таких как отягощенный наследственный анамнез, частые пароксизмы нестойкой желудочковой тахикардии, гипотония при физической нагрузке или выраженная гипертрофия миокарда. Наблюдательные исследования показали, что имплантация кардиовертера-дефибриллятора эффективна у пациентов высокого риска с гипертрофической кардиомиопатией [71, 72].

3.4.3. Аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка

Обмороки развиваются примерно у трети пациентов с аритмогенной кардиомиопатией (дисплазией) правого желудочка, которых направляют в специализи-

Рекомендации: показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с необъяснимыми обмороками и высоким риском внезапной сердечной смерти

Клинические ситуации	Класс	Уровень	Комментарий
• Пациентам с ишемической кардиомиопатией и резко сниженной фракцией выброса левого желудочка или сердечной недостаточностью ИКД показан в соответствии с действующими рекомендациями	I	A	
• Пациентам с неишемической кардиомиопатией и резко сниженной фракцией выброса левого желудочка или сердечной недостаточностью ИКД показан в соответствии с действующими рекомендациями	I	A	
• При гипертрофической кардиомиопатии ИКД может применяться при наличии высокого риска (см. текст)	IIa	C	При отсутствии высокого риска возможна имплантация монитора
• При кардиомиопатии правого желудочка ИКД может применяться при наличии высокого риска (см. текст)	IIa	C	При отсутствии высокого риска возможна имплантация монитора
• При синдроме Бругада ИКД может применяться при наличии изменений на ЭКГ I типа	IIa	B	При отсутствии указанных изменений возможна имплантация монитора
• При синдроме удлинённого QT применение ИКД в сочетании с бета-блокаторами возможно при наличии высокого риска	IIa	B	При отсутствии высокого риска возможна имплантация монитора
• Применение ИКД может обсуждаться у пациентов с ишемической кардиомиопатией без резкого снижения фракции выброса или сердечной недостаточностью	IIb	C	Возможно применение имплантируемого монитора для уточнения причины необъяснимого обморока
• Применение ИКД может обсуждаться у пациентов с неишемической кардиомиопатией без резкого снижения фракции выброса или сердечной недостаточностью	IIb	C	Возможно применение имплантируемого монитора для уточнения причины необъяснимого обморока

ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

рованные центры. Молодой возраст, выраженная дисфункция правого желудочка, поражение левого желудочка, полиморфная желудочковая тахикардия, поздние потенциалы и семейный анамнез внезапной смерти при отсутствии других диагнозов указывают на необходимость имплантации кардиовертера-дефибриллятора [71, 72]. В многоцентровом исследовании у 132 пациентов изучались эффективность ИКД в профилактике ВСС. У пациентов с необъяснимыми обмороками частота срабатывания устройства составляла 15% в год, что соответствует таковой у пациентов с остановкой сердца или желудочковой тахикардией, сопровождающейся гемодинамическими нарушениями [194].

3.4.4. Пациенты с первичными заболеваниями электрической системы сердца

Необъяснимые обмороки считают неблагоприятным признаком у пациентов с наследственными заболеваниями ионных каналов сердца. Если отсутствует другой конкурирующий диагноз или нельзя исключить желудочковую тахикардию как причину обмороков, то необходимо оценить целесообразность имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Тем не менее, обмороки могут быть обусловлены различными причинами. В некоторых случаях они являются следствием угрожающих жизни аритмий, во многих других — имеют более доброкачественное происхождение, например рефлекторное. Следовательно, наличие обмороков не всегда указывает на высокий риск серьезных угрожающих жизни осложнений и характеризуется более низкой чувствительностью по сравнению с документированной остановкой сердца в анамнезе [52, 53]. У пациентов с синдромом удлинённого QT (осо-

бенно LQTS2 и LQTS3) неблагоприятными прогностическими показателями считают число неблагоприятных событий со стороны сердца в возрасте <18 лет, резкое удлинение интервала QT и женский пол [195]. При синдроме Бругада 1-го типа прогноз хуже, чем при синдроме 2-го типа или лекарственном синдроме [52, 140]. Эффективность ИКД у пациентов с обмороками спорная, особенно при отсутствии эпизодов остановки сердца в анамнезе. В крупном многоцентровом исследовании [196] среди 220 пациентов с синдромом Бругада, которым был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор, у 18 (8%) пациентов наблюдалась остановка сердца в анамнезе, а у 88 (40%) — обмороки. Частота срабатывания дефибриллятора в течение в среднем 38 ± 27 месяцев составила 22% и 10%, соответственно. Частота разрядов у пациентов с обмороками была сходной с таковой у пациентов, у которых симптомы отсутствовали. В другом исследовании [197] изучали результаты имплантации кардиовертера-дефибриллятора у 59 пациентов с синдромом Бругада. Ни у одного из 31 пациента с обмороками в течение 39 месяцев не было зарегистрировано адекватного срабатывания дефибриллятора. Имплантация устройства была эффективной только у пациентов с остановкой сердца в анамнезе. При этом частота осложнений была высокой. Однако дифференцировать доброкачественную и злокачественную формы наследственного синдрома Бругады с помощью обычных методов трудно. Соответственно, у некоторых пациентов обоснованно уточнение механизмов обмороков (например, с помощью имплантируемого монитора) до имплантации кардиовертера-дефибриллятора, хотя имеющиеся данные не позволяют дать четкие рекомендации.

Дать какие-либо рекомендации по ведению пациентов с обмороками и синдромом укороченного QT также невозможно.

Часть 4. Особые аспекты

4.1. Обмороки у пожилых людей

Наиболее распространенные причины обмороков у пожилых людей — ОГ, рефлекторные обмороки, особенно синдром каротидного синуса, и аритмии [198,199]. У одного пациента могут сочетаться различные причины, что затрудняет диагностику. Частота госпитализаций, связанных с ОГ, увеличивается с возрастом: с 4,2% у пациентов в возрасте 65-74 лет до 30,5% у пациентов в возрасте старше 75 лет [57]. У 25% пациентов наблюдается «возрастная» ОГ, в остальных случаях она связана с лекарственными препаратами или фибрилляцией предсердий. У пожилых людей с ОГ часто наблюдается повышение систолического АД в положении лежа, что затрудняет лечение, так как большинство препаратов, применяющихся при ОГ, способствуют повышению АД, и наоборот.

Кардиоингибирующий синдром каротидного синуса — это причина симптомов у 20% пациентов с обмороками. Частота вазодепрессорной формы примерно такая же [198], однако ее роль в развитии обмороков вызывает сомнение.

Диагностическое обследование

При выполнении стандартного алгоритма определенный диагноз может быть установлен более чем у 90% пожилых людей, жалующихся на обмороки [199]. В пожилом возрасте диагностическое значение имеют некоторые аспекты анамнеза, которые не всегда легко выяснить. Обмороки по утрам свидетельствуют в пользу ОГ. Около трети людей в возрасте старше 65 лет принимают, по крайней мере, три рецептурных препарата, которые могут вызывать обмороки или способствуют их развитию. Отмена подобных средств снижает частоту обмороков и падений [200]. Необходимо оценивать хронологическую связь между приемом препарата и обмороком. При сборе анамнеза оценивают сопутствующие заболевания и нарушения локомоторной функции. Изменения походки, нарушения равновесия и снижение защитных рефлексов наблюдаются у 20-50% пожилых людей. В этих условиях умеренные изменения гемодинамики, недостаточные для развития обморока, могут привести к падениям. В связи с этим большое значение имеет описание перенесенного эпизода свидетелем, хотя в 60% случаев подобная информация отсутствует [200]. Когнитивные расстройства наблюдаются у 5% пациентов в возрасте старше 65 лет и 20% людей в возрасте старше 80 лет. В таких случаях пациент не всегда может описать обмороки и падения [40]. При обследовании пациентов не-

обходимо определять когнитивную функцию, а также социальную активность, наличие травм, влияние обмороков на уверенность в себе и способность выполнять повседневные дела.

При первичном обследовании определенный диагноз устанавливают реже, чем у молодых людей, так как симптомы, указывающие на вазовагальный обморок, реже встречаются у пожилых людей [40,198]. Может потребоваться изучение функции ВНС (массаж каротидного синуса, тилт-проба). Целесообразно неврологическое обследование, в том числе оценка походки и равновесия. Если предполагается расстройство когнитивной функции, ее оценивают с помощью шкалы MMSE. В остальном у пожилых людей проводят то же обследование, что и у пациентов более молодого возраста (за исключением массажа каротидного синуса в положении лежа и стоя). Некоторые важные аспекты диагностики и лечения пожилых людей перечислены ниже:

† ОГ не всегда воспроизводима у пожилых людей (особенно лекарственная и возрастная). В связи с этим следует повторно измерять АД в положении стоя, особенно по утрам и/или сразу после обморока.

† Массаж каротидного синуса имеет особое значение, хотя неспецифическая гиперчувствительность каротидного синуса часто встречается при отсутствии обмороков в анамнезе.

† При диагностике рефлекторных обмороков у пожилых людей тилт-проба хорошо переносится. Можно говорить о ее безопасности. Частота положительных результатов сопоставима с таковой у пациентов более молодого возраста, особенно после провокации нитроглицерином.

† Может быть информативным 24-часовое амбулаторное мониторирование АД, особенно если предполагается его нестабильность (лекарственной природы или после еды).

† Учитывая высокую частоту аритмий, у пожилых людей с необъяснимыми обмороками особое значение имеет применение имплантируемых мониторов [108,119,120].

Обследование пожилых людей

Пожилым возрастом не является противопоказанием к обследованию и лечению. Однако у ослабленных пациентов объем исследований зависит от их способности выполнять определенные тесты и прогноза. У мобильных пожилых людей с нормальной когнитивной функцией план обследования соответствует таковому у более молодых пациентов. Ортостатическая проба, массаж каротидного синуса и тилт-проба хорошо переносятся даже у стариков с когнитивными расстройствами. У пожилых людей чаще обнаруживают множественные факторы риска, а дифференцировать па-

дения от обмороков бывает трудно. В одном недавно выполненном исследовании у пожилых людей с когнитивными расстройствами имелось в среднем 5 факторов риска обмороков и падений [57]. Имеются данные о том, что модификация сердечно-сосудистых факторов риска падений/обмороков вызывает снижение их частоты у пожилых людей, даже страдающих деменцией, исключая пациентов, находившихся в домах для престарелых [201]. Влияние гипотонии и аритмий на когнитивную функцию у пациентов с деменцией остается неизвестным [58].

4.2. Обмороки у детей

Диагностическое обследование

Методы диагностики у детей соответствуют таковым у взрослых. У большинства детей обмороки имеют рефлекторное происхождение, однако в редких случаях они являются симптомом угрожающих жизни аритмий или органических изменений. Обмороки следует дифференцировать от эпилепсии и психогенных псевдообмороков, которые являются редкими, но важными причинами преходящей потери сознания у детей. В раннем детском возрасте наблюдают два особых состояния [202]:

(1) рефлекторные синкопальные приступы новорожденных (рефлекторные аноксические судороги), которые могут быть вызваны коротко действующими неприятными триггерами и обусловлены ингибированием функции сердца, опосредованным парасимпатической системой;

(2) гипоксическая преходящая потеря сознания, называемая апноэ, которая характеризуется прекращением дыхания на выдохе во время плача и приводит к цианозу и обычно преходящей потере сознания.

Тщательный сбор анамнеза, в том числе семейного, и ЭКГ в стандартных отведениях имеют наибольшее значение для дифференциальной диагностики доброкачественных рефлекторных обмороков (включая рефлекторные аноксические судороги) и других причин. При отягощенном семейном анамнезе в первую очередь следует исключить генетические заболевания электрической системы сердца. У некоторых детей с рефлекторными обмороками также наблюдается отягощенный семейный анамнез [203], в этом случае генетические факторы не установлены. У пациентов с типичными рефлекторными обмороками в анамнезе обычно достаточно проведения физического обследования и ЭКГ. Результаты тилт-пробы часто оказываются ложно-положительными или ложно-отрицательными, поэтому использовать ее для диагностики рефлекторных обмороков следует осторожно. Необычно высокую частоту предобморочных состояний (40%) отметили во время пробы при введении внутривенного катетера у детей и подростков. Протоколы

тилт-пробы, которые используются у взрослых, могут отличаться низкой специфичностью у подростков. В одном исследовании тилт-пробу проводили в течение более короткого срока (10 мин) под углом 60 или 70°. Специфичность метода составила >85% [204]. У молодых людей обмороки в редких случаях оказываются начальными проявлениями необычных, но угрожающих жизни состояний, таких как синдром удлиненного QT, синдром Kearns–Sayre (офтальмоплегия и прогрессирующая блокада сердца), синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная ЖТ, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, гипертрофическая кардиомиопатия, легочная артериальная гипертензия, миокардит, аритмия после коррекции врожденного порока сердца или аномальное отхождение коронарной артерии.

Некоторые особенности анамнеза позволяют заподозрить кардиогенный обморок и служат основанием для неотложного обследования сердца:

- † отягощенный семейный анамнез: ВСС в возрасте до 30 лет, семейные заболевания сердца;
- † известное или предполагаемое заболевание сердца;
- † триггеры обмороков: сильный шум, страх, выраженный эмоциональный стресс;
- † обмороки при нагрузке, включая плавание;
- † обмороки без продромальных симптомов, в том числе в положении лежа, или во время сна, или после боли в груди, или сердцебиение.

Лечение

Подходы к лечению такие же, как у взрослых. Однако следует подчеркнуть, что эффективность лекарственных средств и тилт-тренинга в профилактике обмороков не установлены, так как адекватные исследования у детей не проводились. Даже при наличии вазовагальных обмороков с длительной асистолией необходимо избегать имплантации водителя ритма, учитывая преходящий характер и доброкачественное течение этого синдрома [205].

Приведенные данные можно суммировать следующим образом:

† Обмороки у детей встречаются часто и в подавляющем большинстве случаев имеют рефлекторное происхождение; они редко обусловлены угрожающими жизни причинами.

† Доброкачественные и серьезные причины дифференцируются в основном на основании анамнеза, физического обследования и ЭКГ.

† Основа лечения обмороков у детей — образовательные меры.

4.3. Вождение автомобиля и обмороки

По данным опроса [206] 104 пациентов, у 3% из них обмороки наблюдались во время вождения автомобиля, а 1% попадал в результате в дорожно-транспортное происшествие. Только 9% пациентов, которым рекомендовали не садиться за руль, выполнили эту рекомендацию. У больных с угрожающими жизни желудочковыми аритмиями, включенных в исследование AVID [207], симптомы тахикардии часто возникали во время вождения, однако они обычно не приводили к дорожно-транспортным происшествиям (0,4% в год). Вероятность аварий была ниже ежегодной их частоты в общей популяции. Недавно были опубликованы результаты длительного наблюдения пациентов, у которых обмороки развивались во время вождения автомобиля [208]. Среди 3877 обследованных пациентов с обмороками у 380 (9,8%) их регистрировали во время вождения. У 37% наблюдались рефлекторные обмороки, а у 12% — аритмогенные. Повторные обмороки во время вождения были отмечены только у 10 пациентов. Кумулятивная вероятность развития обморока во время управления автомобилем составила 7% за 8 лет. Суммарная частота обмороков и выживаемость в этой группе не отличались от таковых у пациентов, у которых отсутствовали обмороки во время вождения. Риск дорожно-транспортных происшествий, связанных с обмороками (0,8% в год), был значительно ниже, чем у молодых (16-24) и пожилых водителей (группа риска).

В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2004 г. содержатся рекомендации по управлению автомобилем для пациентов с обмороками [1]. Авторы настоящих рекомендаций использовали результаты дополнительной публикации [208]. Полученные данные показали, что риск дорожно-транспортного происшествия у пациентов с обмороками в анамнезе не отличается от такового у водителей, не жалующихся на обмороки. Недавно были опубликованы специальные рекомендации для водителей с ИКД [209].

Часть 5. Организационные аспекты

5.1. Ведение пациентов с обмороками в общей практике

Обмороки часто наблюдаются в общей практике (рис. 6) [26,28]. В этом случае наиболее распространенный диагноз — типичные вазовагальные обмороки. Это диагноз устанавливают на основании тщательного изучения анамнеза и характера обмороков. В большинстве случаев обморок может быть диагностирован врачом общей практики, которому достаточно успокоить пациента. Тревожные симптомы включают в себя обмороки при нагрузке, обмороки в положении лежа, отсутствие триггеров, семейный анамнез ВСС или медленное восстановление сознания после обморока

(табл. 9 и 10). Если диагноз вызывает сомнения и повышен риск опасных последствий, пациента следует направить на консультацию к кардиологу, интернисту, неврологу, психиатру или госпитализировать в специализированное отделение, занимающееся проблемой обмороков.

5.2. Ведение пациентов с обмороками в отделении неотложной помощи

Подходы к обследованию пациентов с обмороками в отделении неотложной терапии изменились от попыток диагностики причины потери сознания до стратификации риска (табл. 8). Цели обследования: (1) выделить пациентов с угрожающими жизни состояниями и направить их на госпитализацию; (2) распознать пациентов низкого риска, которые могут быть выписаны и направлены к специалисту в плановом порядке; (3) выделить пациентов, которые не нуждаются в дополнительном обследовании и лечении [210]; (4) определить сроки и место выполнения диагностических тестов, если результаты первичного обследования не позволяют установить диагноз.

5.3. Отделения для пациентов с обмороками (преходящей потерей сознания)

Несмотря на публикацию нескольких рекомендаций, существующие алгоритмы обследования пациентов с предполагаемыми обмороками значительно отличаются в различных стационарах. Это приводит к неадекватному применению диагностических методов и неправильной диагностике. По мнению членов рабочей группы, оптимальным является структурированный алгоритм обследования, которое проводится в специализированном отделении или многопрофильном лечебном учреждении. При этом можно достичь улучшения диагностики и повышения эффективности затрат (т.е. затрат на точный диагноз).

5.3.1. Существующие модели отделений для пациентов с обмороками

Обследование пациентов с обмороками может проводиться как в специализированном отделении, так и в многопрофильном учреждении, когда в процессе диагностики принимают участие различные специалисты. В Ньюкасле создана служба ускоренного обследования пациентов с падениями и обмороками (The Rapid Access Falls and Syncope Service — FASS), которая предполагает мультидисциплинарный подход и применение стандартизированных алгоритмов обследования пациентов любого возраста, но с акцентом на пожилых людей с различными проблемами [211]. Эта служба обеспечивает проведение большого числа исследований у госпитализированных пациентов и па-

Рекомендации: вождение у пациентов с обмороками

Диагноз	Группа 1 (частные водители)	Группа 2 (профессиональные водители)
Сердечные аритмии		
Аритмии, медикаментозное лечение	После подтверждения эффективности	После подтверждения эффективности
Имплантация водителя ритма	Через 1 нед	После подтверждения адекватной функции
Успешная катетерная абляция	После подтверждения эффективности	После подтверждения эффективности в отдаленном периоде
ИКД	В целом риск низкий; ограничения в соответствии с действующими рекомендациями	Противопоказано
Рефлекторные обмороки		
Единичные/легкие	Нет ограничений	Нет ограничений, если обмороки не возникают при выполнении опасных задач*
Повторные и тяжелые*	После устранения симптомов	Противопоказано за исключением тех случаев, когда проводится эффективное лечение
Необъяснимые обмороки	Нет ограничений за исключением тех случаев, когда отсутствует продромальный период, обморок возникает во время вождения или имеется тяжелое органическое заболевание сердца	Когда будет установлен диагноз и назначено адекватное лечение

Группа 1 — частные водители мотоциклов, автомобилей и других небольших транспортных средств с прицепом и без.

Группа 2 — профессиональные водители транспортных средств более 3,5 тонн или пассажирского транспорта, со стажем 8 и более лет.

Водители такси, небольших автомобилей скорой помощи и других средств, занимающих промежуточную позицию между вышеуказанными группами, рассматривались отдельно.

* Нейрогенный обморок рассматривается как тяжелый, т.к. он имеет высокую частоту и встречается у пациентов «высокого риска» даже в отсутствие других факторов

циентов, обратившихся в отделения неотложной помощи, при первичном обследовании. Служба снабжена оборудованием для тилт-пробы, мониторингирования АД и ЭКГ. В состав службы входят не только врачи, но и физиотерапевты и опытные медицинские сестры. Первичное обследование всех пациентов проводят терапевт, геронтолог или врач общей практики, имеющий опыт ведения пациентов с обмороками и падениями. Дальнейшее обследование может проводиться сотрудниками службы или в других отделениях, в том числе неврологических, нейрофизиологических, кардиологических или ЛОР, в зависимости от симптомов и результатов первичного осмотра. Создание подобной службы позволило значительно сократить затраты на неотложные госпитализации, в том числе за счет снижения частоты повторных госпитализаций, возможности амбулаторного обследования и уменьшения риска неблагоприятных исходов благодаря эффективному лечению [64].

В Манчестере кардиологи, интересующиеся проблемой обмороков, и неврологи, занимающиеся проблемой эпилепсии, создали мультидисциплинарную службу, обеспечивающую всестороннее обследование пациентов с преходящей потерей сознания (основное внимание уделяется дифференциальной диагностике обмороков, эпилепсии и психогенных обмороков) [212].

В рандомизированном исследовании [213] было по-

казано, что создание подразделения для пациентов с обмороками (в рамках отделения неотложной помощи), имеющего необходимые ресурсы и штат, позволяет улучшить результаты диагностики, снизить частоту госпитализаций и добиться улучшения отдаленных исходов (выживаемость, частота повторных обмороков). После первичного обследования проводится 6-часовая телеметрия, каждый час регистрируются показатели жизнедеятельности и АД в положении стоя, выполняется эхокардиография при наличии изменений на ЭКГ или других отклонений результатов исследования сердечно-сосудистой системы. Врачи могут также провести тилт-пробу, массаж каротидного синуса и электрофизиологическое исследование. После завершения обследования пациент может находиться под амбулаторным наблюдением, если ему не потребовалась госпитализация.

В некоторых итальянских больницах также созданы отделения для пациентов с обмороками, которыми руководят кардиологи. Пациенты, обращающиеся в подобное отделение, получают доступ ко всем методам, используемым в отделении кардиологии, включая возможность госпитализации в отделение интенсивной терапии. По данным исследования EGSYS 2 [32,131], внедрению этой практики способствовали компьютерные программы, разработанные на основании рекомендаций ESC, и наличие врача, имеющего опыт обследования пациентов с обмороками. В 19 итальянских

больницах у 78% пациентов обследование проводилось в соответствии с рекомендациями. При этом выявили снижение частоты госпитализаций (39% vs. 47%), их длительности ($7,2 \pm 5,7$ vs. $8,1 \pm 5,9$ дней) и числа тестов на пациента (медиана 2,6 vs. 3,4) по сравнению с контролем. При стандартизированном обследовании чаще диагностировали рефлекторные (65% vs. 46%) и ортостатические обмороки (10% vs. 6%). Средние затраты на пациента и на диагноз снизились на 19% и 29%, соответственно.

5.3.2. Предлагаемая модель

Оптимальная модель оказания помощи пациентам с обмороками должна обеспечивать наиболее адекватное использование существующих средств. Выбор модели зависит от полноты скрининга до обращения и возраста пациентов. Их могут направлять семейные врачи, врачи отделений неотложной помощи и других лечебных учреждений после первоначального скрининга и стратификации риска (рис. 7, табл. 10). В целом половина пациентов с преходящей потерей сознания обращается в специальные отделения для диагностики и/или лечения [32,131].

Цели

Любое учреждение, оказывающее помощь пациентам с преходящей потерей сознания, должно преследовать следующие цели:

† Необходимо стратифицировать пациентов по степени риска в соответствии с существующими рекомендациями, а затем установить точный этиологический диагноз и определить прогноз.

† Врачи отделения должны обеспечить всестороннее обследование, лечение и при необходимости наблюдение пациентов. Врачи выполняют основные лабораторные исследования и могут направить пациента на госпитализацию, диагностические исследования и терапевтические процедуры.

† Снижение числа госпитализаций: большинство пациентов могут быть обследованы амбулаторно.

† Строгое выполнение рекомендаций по ведению пациентов с обмороками.

Руководить подобными отделениями могут кардиологи (занимающиеся электростимуляцией и электрофизиологией), неврологи (интересующиеся проблемами вегетативных нарушений и эпилепсии), терапевты и геронтологи. Если пациенты направляются врачами общей практики или отделений неотложной помощи, то врачи, оказывающие помощь пациентам с обмороками, должны обладать более широкими знаниями (в области кардиологии, неврологии, неотложной помощи и геронтологии, а также психиатрии и клинической психологии). Штатные сотрудники должны работать всё или большую часть времени в отделении.

Оборудование

Основное оборудование: мониторы ЭКГ и АД, стол для тилт-пробы, внешние и имплантируемые приборы для мониторинга ЭКГ, приборы для изучения функции вегетативной нервной системы. Необходимо иметь доступ к эхокардиографии, электрофизиологическому исследованию, коронарной ангиографии, стресс-тестам, КТ, МРТ и электроэнцефалографии. Кроме того, следует иметь возможность госпитализации пациента для выполнения определенных вмешательств, в частности имплантации водителя ритма или кардиовертера, катетерной аблации и т.д.

Ключевые аспекты стандартизированной помощи

† Структурированный подход (специальное отделение или многопрофильная служба).

† Направлять пациентов могут семейные врачи, врачи отделений неотложной помощи и других лечебных учреждений.

† Цели: преемственность, снижение числа неоправданных госпитализаций, создание стандартов обследования и лечения.

† Опыт в кардиологии, неврологии, неотложной терапии и геронтологии.

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте Европейского общества кардиологов <http://www.escardio.org> или запросить в издательстве по адресу: rpc@sticom.ru

ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОБМОРОКОВ 2009. ЧТО НОВОГО?

Т.В. Тюрина

Ленинградский областной кардиологический диспансер. 195221 Санкт-Петербург, Полюстровский пр., 12

Обмороки — насущная клиническая проблема. Пациенты с синкопальными состояниями обращаются за помощью к кардиологам и терапевтам, к неврологам и врачам общей практики. Алгоритмы их обследования при этом могут существенно различаться. Европейское общество кардиологов (ESC), обобщая в своих официальных документах последние данные доказательной медицины и клинической практики, в 2009 году обновило рекомендации по диагностике и лечению обмороков [1].

Этот документ подготовлен в сотрудничестве с европейскими и американскими ассоциациями аритмологов, неврологов, гериатров, специалистов по неотложной помощи, сердечной недостаточности и обществами вегетативной нервной системы. Поэтому он предназначается не только для кардиологов, но и для всех врачей, сталкивающихся с необходимостью обследования пациентов с предполагаемыми обмороками, облегчая их путь к правильному, своевременно установленному диагнозу и адекватному лечению.

Новые рекомендации — переработанная версия документа, выпущенного в 2001 и обновленного в 2004 г.г. [2]. При его подготовке эксперты обратились как к ранее полученным, так и к новым данным, большая часть из которых представляет собой описание серий случаев, обзоры исследований, ретроспективный анализ ранее опубликованных статей.

Какие принципиальные изменения произошли в обновленных рекомендациях?

Определение и классификация

Уточнено понятие обморока. В отличие от предыдущих определений, в него включена причина потери сознания — преходящая гипоперфузия головного мозга. Данное уточнение позволяет отличать обморок от других преходящих нарушений сознания, таких, например, как эпилептический припадок или гипогликемическое состояние. Алгоритм диагностики преходящей потери сознания предполагает определение нескольких важнейших критериев — была ли утрата сознания преходящей и кратковременной, с быстрым началом и

спонтанным восстановлением сознания. Именно эти признаки свойственны обмороку.

Основное значение в развитии синкопальных состояний имеет снижение системного АД, которое сопровождается ухудшением церебрального кровотока. В свою очередь, артериальная гипотензия может быть связана со снижением периферического сосудистого сопротивления или сердечного выброса. Эти гемодинамические механизмы развития обмороков лежат в основе пересмотренной классификации.

В новой классификации сохранились только три класса синкопальных состояний: рефлекторные (нейрогенные), кардиогенные и обмороки, вызванные ортостатической гипотензией. Из класса рефлекторных обмороков логично исключены транзиторные нарушения сознания, вызванные синдромом сосудистого обкрадывания, сохранены вазогалльные, ситуационные и связанные с гиперчувствительностью каротидного синуса, а также введены атипичные рефлекторные. В класс синкопальных состояний кардиогенного генеза объединены обмороки, причиной которых являются аритмии и органические поражения сердца.

Класс обмороков, связанных с ортостатической гипотензией, не претерпел существенных изменений. Такие обмороки возникают при первичной или вторичной автономной недостаточности, при гиповолемии или могут быть связаны с медикаментозными влияниями.

В то же время, изменения претерпели варианты определения ортостатической гипотензии, которая может вызвать обморок. Помимо классической ортостатической гипотензии охарактеризованы начальная и прогрессирующая ее формы, а также другие ортостатические нарушения. Кроме того, сфокусировано внимание на особенностях изменений гемодинамики при рефлекторных обмороках, вызванных пребыванием в ортостазе, и ортостатической гипотензией, так как клинические проявления этих двух состояний сходны, что затрудняет дифференциальный диагноз.

Эпидемиология

В обновленных рекомендациях приведены новые сведения об эпидемиологии обмороков. Обобщены данные регистров синкопальных состояний, позволяющие изучать их распространенность в общей популяции, а также структуру обмороков в различных возрастных группах. Сведения о распространенности обмороков существенно различаются в зависимости от условий, в которых проводилось обследование возраста пациентов, а также от критериев диагностики, географических факторов и особенностей медицинской помо-

Сведения об авторе:

Тюрина Татьяна Венедиктовна, д.м.н., профессор, главный кардиолог Ленинградской области, заместитель главного врача Ленинградского областного кардиологического диспансера, в.н.с. Федерального центра сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова, заведующая кафедрой медицинских технологий факультета медицинской физики и биоинженерии Санкт-Петербургского государственного политехнического университета. E-mail: tvtyurina@mail.ru

щи в том или ином регионе, что затрудняет их сравнение.

Приведены данные об обращаемости пациентов с обмороками за медицинской помощью — к врачам общей практики, за неотложной помощью. Установлено, что рефлекторные обмороки встречаются часто в любых условиях. На втором месте по распространенности находятся обмороки, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Число таких пациентов было выше в отделениях неотложной помощи, особенно среди пожилых людей, в кардиологических отделениях. Среди пациентов в возрасте до 40 лет ортостатическая гипотония является довольно редкой причиной обмороков, однако она часто встречается у людей старческого возраста. Состояния, которые неправильно расценивают как обмороки, при первичном обследовании чаще наблюдаются в отделениях неотложной помощи.

Высокая распространенность обмороков обосновывает необходимость новых стратегий обследования и лечения. Такие стратегии предлагают новые рекомендации.

Прогноз

Прежде всего, предложен новый подход к диагностике, поскольку обмороки представляют собой большую группу заболеваний, имеющих сходные проявления, но отличающихся по степени риска. Стратификации риска внезапной сердечной смерти и сердечно-сосудистых осложнений уделено особое внимание. При оценке прогноза (т.е. стратификации риска) у пациентов с обмороками предложено учитывать два важнейших аспекта: риск смерти и угрожающих жизни осложнений и риск повторных обмороков и физических травм.

Подчеркнуто, что органические заболевания сердца и первичная электрическая нестабильность миокарда — это основные факторы риска внезапной сердечной смерти и общей смертности у пациентов с обмороками. Ортостатическая гипотония сопровождается двукратным увеличением риска смерти (по сравнению с таковым в общей популяции) за счет тяжести сопутствующих заболеваний. Молодые люди, у которых отсутствуют структурные заболевания сердца или электрическая нестабильность миокарда, а обмороки имеют рефлекторное происхождение, имеют благоприятный прогноз. Большинство случаев смерти и осложнений, как правило, связаны с тяжестью основного заболевания, а не с обмороками как таковыми. В проспективных исследованиях установлены факторы риска, позволяющие предсказать неблагоприятные исходы у пациентов с обмороками. Популяционные исследования показали, что примерно у трети пациентов в течение трех лет развивались повторные обмороки, поэтому предотвращение повторных обмороков — это и спасение жизни пациентов, и уменьшение риска травматизации, и улучшение качества жизни.

Экономические аспекты

Особое место в новых рекомендациях уделено экономическим аспектам диагностики, так как ведение пациентов с обмороками связано с большими затратами. При высокой

частоте встречаемости обмороков в общей популяции такие затраты связаны с обращением пациентов в отделения неотложной помощи, с их госпитализацией, инвалидизацией. Отсутствие дешевого и простого стандартного теста, позволяющего установить точную причину обморока, широкое применение многочисленных неэффективных диагностических методов приводит к увеличению затрат на обследование. Выполнение стандартизированного алгоритма, рекомендованного европейскими экспертами, позволит добиться улучшения результатов диагностики и повышения эффективности затрат.

Диагностика

Как и в предыдущих версиях, основополагающее место в новой редакции рекомендаций отведено методам диагностики синкопальных состояний.

Решающее значение для эффективной диагностики обмороков имеет этап первичного обследования — на этом был сделан акцент и в предшествующей редакции рекомендаций. Результаты первичного обследования пациента с преходящей потерей сознания, включающего в себя тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование (в том числе измерение АД в положении лежа и стоя), регистрацию стандартной ЭКГ, могут позволить сразу же установить диагноз (например, диагностировать ситуационный обморок или ортостатическую гипотензию) или будут служить основанием для целенаправленного выполнения дополнительных исследований.

Сегодня получено множество доказательств того, что первичное обследование позволяет установить причину обморока у 23-50% пациентов. Если причина обмороков при первичном обследовании не установлена, то на следующем этапе следует оценить риск сердечно-сосудистых осложнений или внезапной сердечной смерти. Обобщены критерии высокого риска, обосновывающие быструю госпитализацию или интенсивное обследование пациентов с обмороками. Эти критерии наряду с тяжелой органической патологией или коронарной болезнью сердца (сердечной недостаточностью, низкой фракцией выброса левого желудочка или инфарктом миокарда в анамнезе) включают клинические и ЭКГ признаки аритмогенного обморока, другие признаки серьезного прогноза — анемию, электролитные нарушения.

В настоящих рекомендациях подробно охарактеризованы показания к использованию различных методов диагностики в зависимости от предположений о причине обмороков, сложившихся на этапе первичного обследования. Рассмотрены методология проведения тестов и критерии диагностики обмороков, ассоциированных с теми или иными методами обследования. При диагностике рефлекторных обмороков наряду с данными анамнеза решающая роль в диагностике принадлежит пробе с пассивным ортостазом — тилт-тесту, массажу каротидного синуса. При диагностике обмороков, связанных с ортостатической гипотензией, должны выполняться проба с активным ортостазом и тилт-тест. При подозрении на кардиогенный генез обмороков прежде всего

необходимы эхокардиография, мониторирование ЭКГ, возможно, проба с физической нагрузкой, в ряде случаев — электрофизиологическое исследование.

Поскольку стратификация риска внезапной сердечной смерти и осложнений, связанных с обмороками, является ключевой задачей диагностики обмороков, новое звучание в новых рекомендациях получили методы регистрации ЭКГ.

В настоящее время существует несколько методов амбулаторного мониторирования ЭКГ, позволяющего диагностировать перемежающиеся бради- и тахикардии: холтеровский метод, мониторирование в стационаре, наружные или имплантируемые мониторы и телеметрия (на дому).

Убедительным подтверждением диагноза аритмогенного обморока является связь между симптомами и документированными аритмиями. Отсутствие аритмии во время обморока исключает роль аритмии в его развитии и позволяет предположить его другую природу. В рекомендациях подчеркивается растущая роль длительного мониторирования ЭКГ (при имплантации петлевых регистраторов ЭКГ со сроком службы до 3-х лет) в противоположность стандартной стратегии диагностики. При предположениях об аритмогенной природе обморока и отсутствии высокого риска, предусматривающего необходимость максимально быстрого обследования, а также при обмороках неясного генеза целесообразно как можно раньше имплантировать петлевые регистраторы ЭКГ. Однако следует учитывать, что хотя выявление брадикардии во время обморока, безусловно, является диагностически значимым, может потребоваться дополнительное обследование для дифференциальной диагностики нарушений сердечной деятельности и рефлекторного механизма. Последний является самой частой причиной пароксизмальной брадикардии у пациентов с нормальной ЭКГ без органического заболевания сердца, поэтому требуется правильная интерпретация данных, полученных при помощи имплантируемых мониторов, прежде чем решить вопрос о необходимости кардиостимуляции.

Лечение

Сегодня можно уверенно говорить о новых подходах к лечению обмороков, поскольку этот раздел подвергся значительным дополнениям и уточнениям. Цели лечения — увеличение выживаемости пациентов, предупреждение физических травм и повторных обмороков — имеют у разных пациентов различные приоритеты в зависимости от причины утраты сознания.

Выявление причины обмороков играет также ключевую роль и в выборе методов лечения. Сформулированы общие подходы к лечению с учетом стратификации риска и механизмов развития обмороков. При кардиогенных обмороках, связанных с патологией сердца, необходимо, прежде всего, лечение основного заболевания. При обмороках, вызванных аритмиями, и обмороках, ассоциирующихся с высоким риском для жизни, также нужно осуществлять лечение ос-

новного заболевания и рассматривать необходимость противоаритмической терапии или применения инвазивных методов лечения аритмий и профилактики внезапной сердечной смерти вплоть до имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

В рекомендациях рассмотрены методы лечения рефлекторных обмороков и обмороков, связанных с ортостатической гипотонией: хотя они могут быть обусловлены различными механизмами, стратегия лечения является общей. Следует отметить, что после публикации рекомендаций 2004 г. наибольшие достижения в лечении синкопальных состояний были связаны с совершенствованием, прежде всего, немедикаментозных методов. Модификация образа жизни, включающая избегание триггеров обмороков, тилт-тренинг, специальные физические упражнения (контрманевры), могут применяться для лечения и профилактики таких синкопальных состояний. В то же время, результаты фармакотерапии и кардиостимуляции при лечении рефлекторных обмороков не столь однозначны и продолжают изучаться.

Специальные разделы

Как и в прежних рекомендациях, один из разделов посвящен особенностям диагностических подходов и ведению отдельных групп пациентов с обмороками: детей, пожилых людей, водителей автотранспорта.

Специальный раздел посвящен организационным аспектам помощи больным с синкопальными состояниями на различных ее этапах — врачами общей практики, в отделениях неотложной помощи, в специализированных центрах. Создание последних продиктовано необходимостью улучшения диагностики и повышения эффективности затрат, поскольку алгоритмы обследования пациентов с предполагаемыми обмороками значительно отличаются в разных стационарах. Это приводит к неадекватному применению диагностических методов и неправильной диагностике.

Заключение

Обновление рекомендаций ESC по диагностике и лечению синкопальных состояний свидетельствует о динамичном развитии этого междисциплинарного направления медицины. Накопление новых научных и клинических данных, обобщение результатов проспективных исследований и практического опыта способствует созданию более эффективных алгоритмов диагностики обмороков и позволяет сберечь время для установления правильного диагноза, сохранить жизни пациентов и улучшить их качество.

Литература

1. Moya A., Sutton R., Ammirati F. et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2009 Nov;30(21):2631-71
2. Brignole M., Alboni P., Benditt D.G. et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope—update 2004. Europace 2004;6(6):467-537.

КОНГРЕСС АМЕРИКАНСКОЙ КОЛЛЕГИИ КАРДИОЛОГОВ 2010: КРИЗИС КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

С.Ю. Марцевич*, Ю.В. Лукина

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

Кафедра доказательной медицины, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова.
119991 Москва, Большая Пироговская ул., 6

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

Введение

Прошедший в середине марта 2010 в Атланте очередной конгресс Американской коллегии кардиологов, как всегда, принес много новостей и не обманул ожидания многочисленных собравшихся здесь кардиологов со всего мира. Источником этих новостей были, прежде всего, результаты доложенных здесь недавно завершившихся контролируемых клинических исследований (КИ). Значимость многих из этих КИ для практической медицины оказалась столь велика, что в ближайшее время можно ожидать существенных изменений в стратегии лечения ряда заболеваний, в первую очередь артериальной гипертензии (АГ).

Артериальная гипертензия: стоит ли значительно снижать АД?

Как известно, принципы лечения АГ многократно обсуждались и пересматривались в деталях в последние десятилетия. Современные клинические рекомендации (КР), в первую очередь КР Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ, достаточно строго определили основные алгоритмы лечения этого заболевания, многие из которых представлялись незыблемыми. Так, в последние годы жестко и последовательно отстаивалась необходимость строгого контроля АД у больных с наиболее высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в первую очередь у больных с сахарным диабетом. Для последних стали рекомендовать стойко снижать АД до уровня в 130/80 мм рт.ст. и ниже. Как выяснилось, однако, такая рекомендация не была подкреплена результатами конкретных КИ и фактически представляла собой соглашение экспертов (т.е. имела уро-

вень доказательства С). Этот факт был отмечен недавно в пересмотре Европейских рекомендаций по лечению АГ — документе рабочей группы Европейского общества по гипертензии, который ставил под сомнение доказанность ряда принципов лечения АГ и фактически призывал к пересмотру стратегии лечения АГ у ряда категорий больных [1].

Результаты доложенных в Атланте КИ полностью подтвердили эти опасения. В первую очередь об этом свидетельствовали результаты исследования ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes). Исследование ACCORD проводилось среди пациентов с сахарным диабетом и наличием ишемической болезни сердца (ИБС) или высоким риском ее развития. Всего в нем участвовало более 10 000 больных. Исследование состояло из 3 частей. Результаты первой части были доложены 2 года тому назад и оказались весьма необычными. Было показано, что жесткий контроль гликемии у таких больных не имеет никаких преимуществ перед менее жестким контролем гликемии, что в определенной степени противоречило существующим КР.

Во второй части исследования ACCORD было продемонстрировано, что интенсивное снижение АД (систолическое менее 120 мм рт.ст.) не имело преимуществ перед более мягким снижением АД (систолическое менее 140 мм рт.ст.) в отношении влияния на первичную конечную точку — нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или смерть от сердечно-сосудистых причин. Более жесткий контроль АД в основной группе достигался за счет более интенсивного назначения антигипертензивных препаратов практически всех существующих групп. Статины и антиагреганты использовали одинаково часто в обеих группах. Побочные действия, в первую очередь гипотония, синкопе, брадикардии, гиперкалиемия значимо чаще регистрировались в группе интенсивного лечения, что свидетельствует о том, что значительное снижение АД нередко достигается в ущерб безопасности терапии. Аналогично нарушение функции почек и повышение сывороточного креатинина чаще возникали при более значительном снижении АД. Лишь общее количество инсультов и частота нефатальных инсультов были статисти-

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, профессор кафедры доказательной медицины ММА им. И.М. Сеченова

Лукина Юлия Владимировна, к.м.н., ст. н. с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, ассистент кафедры доказательной медицины ММА им. И.М. Сеченова

чески значимо ниже в группе более активного лечения АГ. Последнее обстоятельство вполне согласуется с выводами предшествовавших мета-анализов, продемонстрировавших, что в предупреждении этого заболевания значительное снижение АД обладает существенными преимуществами перед менее значительным снижением АД. Таким образом, эта часть исследования ACCORD явно не подтвердила обоснованности тактики лечения АГ у больных с сахарным диабетом, четко прописанной в КР.

В третьей части исследования ACCORD изучали эффект добавления фенофибрата к симвастатину на основные фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события (первичная конечная точка). Длительность наблюдения составляла 4-8 лет (в среднем 4,7 лет). Никакого влияния на вероятность возникновения первичной конечной точки фенофибрат не оказывал. Оказалось также, что препарат не влиял ни на одну из predetermined вторичных конечных точек. Не удалось выявить эффект фенофибрата ни в одной из подгрупп (в зависимости от возраста, расы, тяжести сахарного диабета, выраженности сердечно-сосудистой патологии, исходного уровня фракций холестерина или триглицеридов). И лишь в подгруппе с повышенными триглицеридами и одновременно сниженным уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности был выявлен эффект фенофибрата на первичную конечную точку на грани статистической значимости ($p=0,0567$), что оставляет небольшую надежду доказать целесообразность применения фенофибрата у этой категории больных.

Фенофибрат способствовал существенному снижению уровня триглицеридов, некоторому увеличению уровня холестерина липопротеидов высокой плотности и практически не влиял на уровень холестерина липопротеидов низкой плотности. Препарат повышал частоту выявления увеличенного креатинина сыворотки крови. Из положительных эффектов фенофибрата отмечено лишь некоторое уменьшение частоты микро- и макроальбуминурии.

Таким образом, и эта часть исследования ACCORD не подтвердила ряд позиций современных КР, относящихся к целесообразности использования фибратов вообще и фенофибрата в частности у больных с сахарным диабетом.

Результаты продленного наблюдения и дополнительного анализа исследования INVEST (International Verapamil SR — Trandolapril Study), также доложенные в Атланте, удивительным образом перекликались с результатами второй части исследования ACCORD, где сравнивались две тактики снижения АД. В этот анализ были включены только пациенты с ИБС и сахарным диабетом. Как известно, исследование INVEST проводилось с 1997 по 2003 гг., а в представленном дополнительном наблюдении оценили смертность в этой подгруппе больных до 2008 г. Из 22 576 больных, включенных в исследование INVEST, сахарный диабет был зарегистрирован у 6 400. Отдаленные данные по смертности получены для 4 370 больных СД.

Предметом дополнительного исследования было сравне-

ние показателей смертности в подгруппах больных, у которых систолическое АД (САД) снижалось менее 130 мм рт.ст. (подгруппа жесткого контроля САД) и у которых оно поддерживалось на уровне 130-140 мм рт.ст. (подгруппа обычного контроля САД). Контрольной подгруппой служили больные, у которых САД было выше 140 мм рт.ст. Общая смертность за изученный период составила 19,4% в группе жесткого контроля САД, 18,2% — в группе обычного контроля САД (130-140) и 23,7% — в контрольной группе (САД выше 140 мм рт.ст.). Наиболее высокий риск смерти отмечен среди больных с САД менее 115 мм рт.ст.

Безусловно, данные дополнительного анализа исследования INVEST следует интерпретировать с осторожностью (так как дополнительная его часть проводилась без рандомизации, отсутствовали данные об АД за период дополнительного наблюдения), однако они не могут не обратить на себя внимания в первую очередь из-за близости к результатам, полученным в исследовании ACCORD.

В исследовании NAVIGATOR (Nateglinid and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research), состоявшем из двух ветвей, изучали способность двух препаратов — натеглинида и валсартана влиять на вероятность осложнений у 9 306 пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам. У включенных пациентов АД было нормальным или незначительно повышенным (средние цифры САД составили 139 мм рт.ст.). Натеглинид — так называемый прандиальный регулятор глюкозы, стимулирующий выброс инсулина, — назначали по 60 мг 3 раза в день. Валсартан назначали по 160 мг в день. Так называемыми совместными первичными конечными точками в этом исследовании были частота развития сахарного диабета, расширенные сердечно-сосудистые события, главные сердечно-сосудистые события. Срок наблюдения составил в среднем около 5 лет.

Натеглинид снижал уровень глюкозы натощак, но парадоксально повышал его через 2 ч после еды. Он вызывал также увеличение массы тела. Препарат не оказывал никакого влияния на частоту новых случаев сахарного диабета и частоту сердечно-сосудистых событий. Натеглинид увеличивал также частоту случаев гипогликемии. Применение валсартана значимо снижало САД и диастолическое АД, а также уровень глюкозы натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозой. Валсартан существенно снижал вероятность появления новых случаев сахарного диабета ($p<0,001$). Снижение относительного риска развития сахарного диабета под влиянием валсартана составило 14%, абсолютного риска — 3,8%. Применение валсартана не влияло на вероятность сердечно-сосудистых событий. Общая смертность и сердечно-сосудистая смертность оказались одинаковыми в основной и контрольной группах. Побочные явления (гипотония) существенно чаще регистрировались в группе, получавшей валсартан.

Таким образом, и в исследовании NAVIGATOR снижение АД у лиц с повышенным сердечно-сосудистым риском и незначительным повышением АД не приводило к снижению этого риска. И этот результат явно противоречит существующим

КР, которые прямо рассматривают необходимость антигипертензивной терапии у лиц с высоким нормальным АД и существенно повышенным сердечно-сосудистым риском.

Фибрилляция предсердий: необходима осторожность в снижении ЧСС

Правомочность существующих КР, но уже в области лечения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), была поставлена под сомнение результатами исследования RACE II (Rate control efficacy in permanent atrial fibrillation). Как известно, ранее в исследованиях AFFIRM и RACE было доказано, что прогноз жизни пациентов с постоянной формой ФП одинаков как при терапии, направленной на восстановление синусового ритма (терапия, контролирующая ритм), так и при терапии, направленной только на контроль частоты сердечных сокращений (терапия, контролирующая пульс). Поэтому последний вид терапии стал основным у пациентов с постоянной формой ФП. Считалось, что оптимальная частота сердечных сокращений должна быть менее 80 в минуту, однако этот факт, зафиксированный в КР, был фактически результатом соглашения экспертов и не основывался на данных доказательной медицины. В исследовании RACE II у 614 больных с постоянной формой ФП (возраст менее 80 лет, исходная ЧСС более 80 в минуту), находившихся на терапии непрямыми антикоагулянтами, сравнивали 2 типа терапии. Первый был направлен на жесткий контроль частоты сердечных сокращений (менее 80 в мин при регистрации ЭКГ в покое), второй заключался в мягком контроле частоты сердечных сокращений (менее 110 в мин при регистрации ЭКГ в покое). Для достижения желаемого эффекта на частоту сердечных сокращений в обеих группах использовали бета-блокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция, дигоксин, назначаемые как в виде монотерапии, так и в комбинациях. Срок наблюдения составил 2-3 года. Комбинированная первичная конечная точка представляла собой общую смертность, госпитализацию по поводу ухудшения сердечной недостаточности, мозговой инсульт, системную эмболию, серьезные кровотечения и ряд других угрожающих жизни состояний. Суммарная частота достижения первичной конечной точки оказалась даже ниже (12,9%) при менее жестком контроле частоты сердечных сокращений, чем при более жестком (14,9%), отличия, однако, не были статистически значимы.

Прочие исследования

Кратко упомянем о других исследованиях, доложенных на конгрессе в Атланте. В исследование STOP-AF (Sustained Treatment Of Paroxysmal Atrial Fibrillation) включали пациентов с 2 или более документированными ЭКГ эпизодами ФП в течение последних 2 мес, у которых медикаментозная терапия одним или более антиаритмическим препаратом не дала эффекта (в качестве препаратов для предупреждения ФП в США используются пропафенон, флекаинид, соталол;

для амиодарона в США ФП как показание к назначению не зарегистрировано). После рандомизации (2:1) 163 больным была выполнена криобаллонная абляция (КБА), 82 больным была назначена медикаментозная терапия. Срок наблюдения составил 12 мес. Успех терапии в отношении устранения эпизодов ФП значительно чаще регистрировался в группе КБА. Наиболее частым осложнением КБА был паралич диафрагмального нерва (11,2% больных), у большинства (86,2%) его симптомы исчезли через 1 год.

Довольно похожим на исследование STOP-AF по поставленным задачам было исследование CABANA (Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation), которое было заявлено как пилотное. В нем сравнивали эффективность катетерной абляции (КА) с лекарственной терапией в предупреждении эпизодов ФП у больных с различной сопутствующей патологией — АГ, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, перенесенным инсультом или транзиторной ишемической атакой. КА оказалась значимо более эффективной, однако с течением времени ее эффект несколько уменьшился.

Задачей исследования EXPLORE-Xa (A Phase 2, Randomized, Parallel Group, Dose-Finding, Multicenter, Multinational Study of the Safety, Tolerability and Pilot Efficacy of Three Blinded Doses of the Oral Factor Xa Inhibitor Betrixaban Compared With Open-Label Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation) было оценить безопасность и переносимость препарата бетриксабан, назначаемого в различных дозах — 40, 60, 80 мг 1 раз в день — у 508 больных с ФП неклапанной этиологии. Бетриксабан представляет собой ингибитор Ха-фактора, предназначенный для приема внутрь. Его эффективность и безопасность сравнивали с таковыми варфарина, доза которого подбиралась индивидуально. Первичная конечная точка заключалась во времени до развития клинически значимого кровотечения. Оказалось, что бетриксабан в дозе 40 мг был более безопасен, чем варфарин, а в дозах 60 и 80 мг обладал такой же, как и варфарин, переносимостью.

Заключение

В заключение еще раз подчеркнем крайнюю практическую важность доложенных в Атланте результатов КИ. Они в который раз подтвердили, что в современной медицине опираться можно только на строго доказанные факты. Попытки подмены этих фактов рассуждениями и соглашениями, пусть и логичными на первый взгляд, о пользе тех или иных методов лечения или конкретных препаратов часто направляют на ложный путь.

Литература

1. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Blood Press 2009;18(6):308-47.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ ПУБЛИКАЦИЙ

ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В БИМЕДИЦИНСКИЕ ЖУРНАЛЫ: ПОДГОТОВКА И РЕДАКТИРОВАНИЕ БИМЕДИЦИНСКИХ ПУБЛИКАЦИЙ (ОБНОВЛЕНО В ОКТЯБРЕ 2008)

Публикационная этика: спонсорство, авторство и ответственность

Международный Комитет Редакторов Медицинских Журналов (International Committee of Medical Journal Editors — ICMJE)

Отказ от ответственности. Это перевод на русский язык Единых Требований, разработанных ICMJE, к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы. Редакция журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» подготовила этот перевод при поддержке Столичной издательской компании. ICMJE не подтверждает и не одобряет содержание этого перевода. ICMJE периодически обновляет Единые Требования — таким образом, этот перевод, подготовленный в феврале 2010, может неточно отражать официальную версию на www.ICMJE.org. Официальная версия Единых Требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы, размещена на www.ICMJE.org.

Перевод: Т.А. Казаковцева

(Окончание, начало в предыдущем номере)

III. Издательские и редакционные вопросы, связанные с публикациями в биомедицинских журналах

III. А. Обязательства в отношении публикаций отрицательных результатов исследований

Редакторы должны тщательно рассматривать возможность публикации результатов любого аккуратно проведенного исследования по важному для их читателей вопросу независимо от статистической значимости этих результатов. Отказ от публикации работы из-за недостаточной статистической значимости результатов является одной из важных причин не-объективности.

III. В. Внесение исправлений, опровержений и "выражение обеспокоенности"

Изначально редакторы должны исходить из того, что авторы делают отчет о работе, основанной на честных наблюдениях. Тем не менее, могут возникнуть два типа трудностей.

Во-первых, ошибки могут быть обнаружены в уже напечатанных статьях, что требует публикации коррекционных дополнений. Такие исправления приводятся на пронумерованной странице, указываемой в оглавлении, и должны содержать полную цитату из оригинальной версии и скорректированный вариант (в случае размещения текста в Интернете должна быть ссылка на оригинальную статью). Возможны случаи, когда ошибка настолько серьезна, что может исказить результаты работы в целом, но такие проблемы возникают редко и должны решаться редакторами и авторами

на индивидуальной основе. Такие ошибки не следует путать с недостатками, которые становятся очевидными при появлении новой научной информации в ходе исследований. Последние не требуют исправлений или изъятия рукописей.

Второй тип трудностей — это научный обман. Если в отношении честности и целостности работы, как представленной к печати, так и опубликованной, возникают реальные сомнения, на совести редактора — гарантировать, что вопрос соответствующим образом решается, как правило, с учреждением/спонсором авторов. Обычно в обязанности редактора не входит проведение полного расследования и принятие решения, такая ответственность лежит на институте, где проводилась работа, или на спонсорской организации. Редактор должен быть сразу информирован об окончательном решении, и, если лживые документы опубликованы, необходимо напечатать опровержение. Если такой метод следствия не принес желаемых результатов, редактор может провести своё собственное расследование. В качестве альтернативы опровержению редактор может опубликовать «выражение обеспокоенности» в отношении аспектов проведения и честности работы.

Опровержение или так называемое «выражение обеспокоенности» должно находиться на пронумерованной странице в хорошо заметной части печатного варианта журнала или в его online-версии, указываться в оглавлении и содержать в своём заголовке название оригинальной статьи. Это не должно быть просто письмом редактору. В идеале первым автором опровержения должно быть то же лицо, что и в статье, хотя при определённых обстоятельствах редактор может принять опровержение, написанное другими ответственными ли-

цами. В тексте опровержения необходимо объяснить, почему статья опровергается, и включить полную соответствующую выдержку из этой статьи.

Предыдущая работа автора признаётся недействительной. Редакторы могут потребовать, чтобы учреждение автора удостоверило законность ранее опубликованной в этом журнале работы либо опровергло её. Если этого не сделано, редакторы могут напечатать объявление с выражением обеспокоенности юридической действительностью ранее опубликованной работы.

По вопросам, связанным с неподобающим поведением в редакционной или научной сфере, редакторы могут проконсультироваться в Комитете по этике публикаций (Committee on Publication Ethics — COPE), который разработал очень хорошие алгоритмы поведения для решения соответствующих проблем (www.publicationethics.org.uk). COPE был основан в 1997 г и представляет собой форум, на котором редакторы рецензируемых журналов могут обсуждать вопросы, связанные с честностью научных отчётов. Этот Комитет поддерживает и поощряет редакторов вести соответствующие записи, создавать каталоги и проводить исследования в отношении этических проблем в публикационном процессе. Основная цель COPE — создание Совета, на котором редакторы, сталкивающиеся с возможными пробелами в исследовательской и публикационной этике, могут высказать своё мнение.

III. C. Авторское право

Многие биомедицинские журналы просят авторов передать авторское право журналам. Однако всё увеличивающееся число журналов, находящихся в открытом доступе, этого не требуют. Редакторам следует прояснять авторам и другим лицам, заинтересованным в использовании информации, напечатанной в журнале, свою позицию в отношении передачи авторского права. Статус авторского права может различаться в отдельных статьях одного и того же журнала. На некоторые статьи авторское право не распространяется (например, статьи, написанные служащими правительства США и некоторых других правительств в ходе их работы). В отношении ряда статей редакторы могут отказаться от авторского права, другие статьи могут быть защищены несколькими правами (в частности, возможность публикации в других источниках, включая электронные).

III. D. Перекрывающиеся публикации

III. D. 1. Представление рукописи в два издания

Большинство биомедицинских журналов не будут рассматривать рукописи, если они одновременно рассматриваются другими изданиями. Основными причинами такой политики являются: 1) потенциальные разногласия, когда два (или более) журнала заявляют о праве на публикацию рукописи, представленной одновременно более чем в одно издание; 2) возможность того, что два или более журналов по незнанию возьмут на себя лишнюю работу по рецензирова-

нию, редактированию и публикации одной и той же рукописи. Однако могут возникнуть ситуации, когда редакторы разных журналов могут решить одновременно или совместно напечатать статью, если они считают, что это в интересах общественного здоровья.

III. D. 2. Дублирующая публикация

Дублирующая (или двойная) публикация — это публикация статьи, которая в значительной степени совпадает с работой, уже опубликованной в печатных или электронных изданиях.

Читатели первичного источника в периодических изданиях, неважно — печатных или электронных, должны быть уверены, что они читают оригинал, за исключением тех случаев, когда автор и редактор чётко заявляют, что они намеренно переиздают статью. Основанием для этого являются международные законы об авторском праве, этические нормы, а также необходимость эффективного использования материальных ресурсов. Двойная публикация результатов оригинальных исследований особенно проблематична, так как это может привести к неумышленному двойному подсчёту или приданию результатам отдельного исследования несоответствующей значимости, что искажает доступную информацию.

Большинство журналов предпочитают не рассматривать документы по работе, которая уже была по большей части описана в какой-либо опубликованной статье либо информация о которой содержится в статье, представленной к публикации в другое печатное или электронное издание. Такая политика не распространяется на рассмотрение редакцией журнала статьи, отвергнутой другим изданием, либо полного описания работы, следующего за публикацией первоначального отчёта (например, тезисы или стендовый доклад, размещённый на профессиональной конференции). Нет препятствий также к рассмотрению статей, которые были представлены на научной конференции, но не были полностью напечатаны или рассматривались на предмет публикации в печатных трудах научных обществ и других изданиях сходного формата. Короткие печатные описания запланированных конференций обычно не нарушают это правило, однако могут возникнуть проблемы, если такие описания сопровождаются дополнительными данными или копиями таблиц и рисунков. ICMJE не рассматривает результаты, отмеченные в регистрационных записях клинических исследований, как предшествующую публикацию, но при этом результаты должны быть представлены в том же принятом ICMJE реестре, что и первоначальная регистрация методов исследования, кроме того, результаты должны быть указаны в виде короткого структурированного резюме или таблицы. ICMJE также уверен, что в реестре результатов необходимо либо полностью публиковать результаты, когда это возможно, либо указывать, что результаты исследования ещё не были опубликованы в рецензируемом журнале.

При подаче статьи автор должен информировать редактора обо всех предшествующих представлениях работы

(включая презентации на конференциях и указание результатов в реестрах), которые могут рассматриваться как дублирующая или двойная публикация. Автор должен предупредить редактора, если в рукописи есть информация, опубликованная автором в предшествующих сообщениях или представленная для другой публикации. В таких случаях в новой статье надо ссылаться на предшествующий материал. Для того чтобы помочь редактору решить, что делать в такой ситуации, копии этих (ранее опубликованных) материалов должны представляться вместе с рукописью.

Если дублирующая или двойная публикация была запланирована или осуществлена без соответствующих предупреждений, редакция вправе принять меры по отношению к авторам. По меньшей мере, авторам следует ожидать немедленного отказа от печати представленной рукописи. Если редактор не был предупреждён о нарушении и статья уже напечатана, необходимо опубликовать заметку о дублирующей или двойной публикации с объяснениями автора или без таковых.

Предварительное информирование средств массовой информации, правительственных агентств или промышленных производств о результатах научных исследований, описанных в статье или письме редактору, которые были приняты, но ещё не опубликованы, нарушает политику многих журналов. Такое информирование может быть правомерным, если в статье (письме) отмечаются существенные успехи в лечении какого-либо заболевания, либо риск для общественного здоровья, если, например, раскрываются серьёзные побочные эффекты препаратов, вакцин, других биологических продуктов, медицинской аппаратуры, либо описываются заслуживающие внимания болезни. Предварительное информирование должно быть согласовано с редактором и не должно влиять на последующую публикацию.

III. D. 3. Допустимая повторная публикация

Определённые типы публикаций, такие как рекомендации, разработанные правительственными агентствами и профессиональными организациями, должны достичь максимально широкого круга читателей. В таких случаях редакторы иногда сознательно печатают материалы, публикуемые и в других журналах, с согласия авторов и редакторов тех журналов. Повторная публикация по другим причинам на том же или другом языке, особенно в других странах, может быть оправдана при соблюдении следующих условий.

1. Авторы получили одобрение редакторов обоих журналов; при этом редактор, занимающийся повторной публикацией, должен иметь фотокопию, репринт или рукопись первичной версии.

2. Приоритет первичной публикации должен быть подтверждён интервалом в публикациях не менее одной недели (за исключением случаев, специально согласованных обоими редакторами).

3. Статья при повторной публикации предназначается для другой аудитории читателей; поэтому может быть достаточной

сокращённая версия.

4. Во вторичной версии правдиво отражены данные и интерпретации первичной версии.

5. В примечании на титульной странице вторичной версии необходимо информировать читателей и экспертов, напечатана статья полностью или частично, а также дать ссылку на первичную версию. Такое примечание может выглядеть следующим образом: "Эта статья основана на результатах исследования, впервые опубликованного в [название журнала с полной ссылкой]".

Разрешение на такую повторную публикацию должно быть бесплатным.

6. В названии повторной публикации должен быть отражён её вторичный характер по отношению к ранее опубликованной статье (полное или сокращённое переиздание, полный или сокращённый перевод). Следует отметить, что NLM не рассматривает переводы как "переиздания" и не цитирует (и не индексирует) переводы, если оригинальная статья была опубликована в журнале, индексируемом в MEDLINE.

7. Редакторы журналов, которые публикуются одновременно на нескольких языках, должны понимать, что NLM индексирует языковую версию, которая была напечатана первой. Когда полный текст статьи появляется в журнале более чем на одном языке (например, в Канадских журналах — на английском и французском), в MEDLINE индексируются оба языка (например, Mercer K. The relentless challenge in health care. *Healthc Manage Forum*. 2008 Summer; 21(2):4-5. English, French. No abstract available. PMID:18795553.).

III. D. 4. Конкурирующие рукописи, основанные на одном и том же исследовании

Публикация рукописей с целью показать разногласия между отдельными исследователями, участвовавшими в одной работе, может привести к ненужной трате места в журнале и запутать читателей. С другой стороны, сознательное издание рукописи, написанной только частью работающей группы исследователей, может означать нарушение прав соавторства оставшейся части группы и не дать возможность читателям ознакомиться со всем спектром мнений по интерпретации результатов исследования.

Различают два вида конкуренции представляемых рукописей: в первом случае у сотрудников появляются разногласия в отношении анализа и интерпретации результатов исследования, во втором — в отношении фактов и тех данных, которые следует описывать.

Оставляя в стороне нерешённый вопрос о правах собственности на данные, общие наблюдения, приведённые ниже, смогут помочь редакторам и другим заинтересованным лицам решать такие проблемы.

III. D. 4. а. Различия в анализе и интерпретации.

Если спорная ситуация связана главным образом с анализом или интерпретацией данных, авторы могут представить на рассмотрение рукопись, в которой чётко отражены

обе версии. Различия во мнениях должны быть объяснены в письме. Обычный процесс экспертного и редакционного рецензирования может помочь авторам разрешить их несогласие в отношении анализа или интерпретации.

Если спор не может быть разрешён таким образом и исследование заслуживает публикации, должны быть напечатаны обе версии. Можно напечатать две статьи по одному и тому же исследованию либо одну статью с двумя разделами анализа или интерпретации. В таких случаях со стороны редактора будет уместным напечатать заявление, подчёркивающее возникшую спорную ситуацию и участие журнала в попытках разрешить её.

III. D. 4. b. Различия в описании методов или результатов.

Если спор базируется на различии мнений в отношении того, что реально было сделано или что реально было обнаружено в процессе исследования, редактор должен отказаться в публикации до того момента, пока разногласия не будут разрешены. Экспертное рецензирование не сможет помочь в разрешении таких проблем. В случае утверждений о нечестности и обмане редакторы должны проинформировать соответствующие инстанции. Авторы должны быть уведомлены о намерении редактора заявить о подозрениях в неподобающем проведении исследования.

III. D. 5. Конкурирующие рукописи, основанные на одной и той же базе данных

Редакторы иногда получают рукописи от отдельных исследовательских групп, которые анализировали одни и те же данные (например, из публичной базы данных). Рукописи могут различаться по методам анализа или выводам либо по тому и другому. Каждая рукопись должна рассматриваться отдельно. Если интерпретация данных очень схожая, резонно, но не обязательно отдать предпочтение рукописи, полученной первой. Однако в таких условиях для редакции может быть оправданно рассмотрение нескольких рукописей, могут также возникнуть основания для печати более чем одной рукописи, так как различные аналитические подходы могут дополнять друг друга и обладать равноценной значимостью.

III. E. Корреспонденция

Автор/поручитель, состоящий в переписке, несёт первичную ответственность за переписку с журналом, однако ICM-JE рекомендует редакторам рассылать копии любой корреспонденции всем перечисленным авторам.

Биомедицинские журналы должны обеспечивать читателям возможность присылать комментарии, вопросы или критические замечания по публикуемым статьям, а также короткие отчёты и комментарии безотносительно ранее напечатанных статей. Для такой корреспонденции можно, но не обязательно, создать специальный раздел или колонку. Авторам обсуждаемых статей должна быть предоставлена возможность ответить, предпочтительно, в том же номере, в котором появляется соответствующая корреспонденция. Авторы ком-

ментариев необходимо просить заявить, нет ли у них конфликта интересов с авторами статьи.

Публикующуюся корреспонденцию можно редактировать в отношении объёма, грамотности и журнального стиля. В качестве альтернативного варианта редакторы могут публиковать нередатируемую корреспонденцию в разделе "быстрых ответов" в Интернете. Журнал должен заявить о редакционной практике в этом отношении. Авторы должны согласиться с редакционными изменениями, меняющими характер или тон письма, либо ответить. Во всех случаях редакторы должны пытаться не допустить невежливые, неточные или пасквильные утверждения и не печатать необъективные аргументы, направленные на дискредитацию мнений или научных открытий.

Хотя редакторы имеют привилегию отказывать в печати не относящейся к делу, неинтересной или бездоказательной корреспонденции, они также несут ответственность за возможность выражения диапазона мнений. Колонка корреспонденции не должна использоваться для продвижения точки зрения журнала или редакторов.

В интересах справедливости и для того, чтобы держать корреспонденцию в определённых пропорциях, журналы могут установить ограничения по времени для ответов на публикуемый материал и дебатов на заданную тему. Редакции журналов должны также решить, будут ли они уведомлять авторов, что корреспонденция в отношении их публикаций появится в стандартном разделе или в секции "быстрых ответов". Журналы должны также разработать политику в отношении архивирования нередатируемой переписки, которая появляется online. Эта политика должна быть опубликована как в печатной, так и в электронной версии журнала.

III. F. Приложения, тематические выпуски и специальные выпуски

Приложения — это набор статей, которые имеют отношение к конкретным вопросам или темам и публикуются в отдельном выпуске журнала или как часть регулярного выпуска, обычно они финансируются не издателем журнала. Издание приложений преследует такие цели, как образование, обмен исследовательской информацией, быстрый доступ к определённому содержанию, упрощение сотрудничества между академическими и общественными организациями. Так как источники, финансирующие издание приложений, могут влиять на их содержание (выбор тем и представленных точек зрения), журналам необходимо следовать ряду принципов. Те же принципы могут применяться в отношении тематических и специальных выпусков, имеющих внешнее финансирование и/или приглашённых редакторов.

1. Редактор журнала должен нести полную ответственность за политику, порядок и содержание приложений, включая полный контроль над принятием решений по поводу полной или частичной печати приложения. Финансирующим организациям не следует позволять заниматься редактированием.

2. Редактор журнала должен сохранять за собой право от-

правлять рукописи приложения на внешнее рецензирование и отклонять рукописи, представленные для приложения. Эти условия должны быть известны авторам и внешним редакторам приложения до начала редакционной работы над ним.

3. Редактор журнала должен одобрить назначение любого внешнего редактора и нести ответственность за его работу.

4. Источники финансирования исследований и публикаций, а также продукты, произведённые финансирующими источниками, рассматриваемые в приложении, должны быть чётко указаны и размещены на видном месте, желательно на каждой странице приложения. По возможности, приложения должны финансироваться более чем одним спонсором.

5. Реклама в приложениях должна соответствовать стандартам остальной части журнала.

6. Редакторы журнала должны следить за тем, чтобы читатели могли легко отличить страницы основной части журнала от страниц приложения.

7. Редакторы журналов и приложений не должны принимать персональные услуги и вознаграждения от спонсоров приложений.

8. Повторная публикация в приложениях (переиздание статей, напечатанных где-то ещё) должна быть чётко указана посредством цитаты из оригинальной статьи. Необходимо избегать излишних и двойных публикаций. В приложениях не следует перепечатывать результаты исследований, однако переиздание рекомендаций и других материалов в интересах общественности допускается.

9. Принципы авторства и раскрытие потенциальных конфликтов интересов, обсуждённые выше, распространяются и на приложения.

III. G. Электронные публикации

Большинство биомедицинских журналов в настоящее время издаются как в печатном, так и в электронном виде, а некоторые — только в электронном. Так как электронные издания (в Интернете) являются тем же самым, что и печатные, в интересах ясности и последовательности на них распространяются рекомендации, приведенные в данном документе.

Природа электронных публикаций требует соблюдения ряда специальных условий. Как минимум, на Web-сайтах надо указывать следующее: имена, соответствующие регалии, членство в различных объединениях, значимые конфликты интересов между редакторами, авторами, участниками исследований. Также необходимо указывать авторство ссылок и источников, информацию об авторском праве, праве собственности на сайт, информации о спонсорах, рекламе и коммерческом финансировании.

Если на каком-либо медицинском сайте Интернета приводится ссылка на другой сайт, это может восприниматься как скрытое подтверждение качества этого второго сайта. Журналы, таким образом, должны проявлять осторожность, размещая на своих сайтах ссылки на другие сайты. Когда пользователи переходят на другой сайт, может быть полезным чёт-

кое указание, что сайт журнала покинут. При размещении ссылок на другие сайты в результате финансовых соглашений это должно быть чётко указано. Все даты размещения и обновления материалов сайта должны быть также указаны. В электронной версии журнала так же, как и в печатной, реклама не должна размещаться рядом с редакционными материалами, и соответствующие материалы должны быть чётко идентифицированы как коммерческие.

Электронная публикация находится в постоянном движении. Редакторы должны развивать, делать доступными для авторов и внедрять правила, связанные с вопросами электронных изданий. Такие вопросы включают архивирование, исправление ошибок, контролирование текста, выбор электронной или печатной версии журнала для его документальной регистрации и публикацию вспомогательных материалов.

Ни при каких обстоятельствах журнал не должен удалять статью с Web-сайта или из архива. Если коррекция или удаление статьи становятся необходимыми, соответствующее объяснение должно быть размещено как можно скорее на цитируемой странице в последующем выпуске журнала.

Сохранение электронных статей в постоянном архиве необходимо для их учёта в историческом плане. Доступ в архив должен быть простым и контролироваться другой организацией (не издателем), например библиотекой. Одобряется размещение статей в нескольких архивах.

III. H. Реклама

Большинство медицинских журналов размещают рекламу, которая приносит доход их издателям, однако нельзя допускать, чтобы реклама оказывала влияние на принятие редакционных решений. В журналах должна существовать официальная, чёткая, прописанная в тексте политика по размещению рекламы как в печатных, так и в электронных версиях. Насколько это возможно, рекламная политика на Web-сайтах должна соответствовать печатной версии. Редакторы должны иметь полную власть над утверждением рекламных сообщений и проведением рекламной политики в целом.

По возможности, редакторы должны использовать суждения независимых организаций в рецензировании рекламы. У читателей должна быть возможность легко отличить рекламный материал от редакционного. Необходимо избегать совместного размещения рекламных и редакционных материалов, касающихся одного и того же продукта. Не одобряется вставка рекламных страниц в статьи, так как это нарушает восприятие редакционного материала. Рекламное место не должно продаваться с условием, что реклама появится в том же выпуске, что и определённая статья.

Реклама не должна доминировать над содержанием журнала, но редакторам следует проявлять осторожность при печати рекламных объявлений только одного или двух рекламодателей, так как в этом случае читатели могут подумать, что эти рекламодатели оказывают влияние на редактора.

Журналы не должны рекламировать продукты, в отношении которых доказано, что они вредят здоровью, напри-

мер табак. Редакторы должны быть уверены, что они следуют существующим стандартам рекламы, принятым в их стране, либо разработать свои собственные стандарты. Организации и агентства не должны в своих интересах контролировать скрытую и другую неразмещаемую рекламу, за исключением случаев, когда этого требует закон. Наконец, редакторы должны рассматривать возможность публикации критики в отношении рекламных сообщений.

III. I. Медицинские журналы и средства массовой информации (СМИ)

Общественный интерес к новостям в медицинской сфере вынуждает популярные СМИ конкурировать за информацию об исследованиях. Исследователи и институты нередко поощряют публикацию описаний исследований в немедицинских СМИ путём проведения пресс-конференций или интервью до соответствующей публикации в научном журнале.

Общественность имеет право на доступ к важной медицинской информации в определённых временных рамках, и редакторы должны этому способствовать. Биомедицинские журналы публикуются, в первую очередь, для своего круга читателей, но общество в целом также может проявлять законный интерес к их содержанию. Во взаимодействиях журнала со СМИ необходимо придерживаться соответствующего баланса между этими суждениями. Практикующие врачи должны иметь доступ ко всем деталям отчёта, до того как они смогут сообщить своим пациентам выводы какой-либо работы. Более того, отчёты в СМИ о результатах работы, до того как она прошла процедуру экспертной оценки и полностью проверена, могут привести к распространению неточных и преждевременных выводов.

В некоторых странах установлена система наложения запрета на публикацию соответствующих материалов в СМИ, до того как результаты оригинального исследования будут опубликованы в научном журнале. Система запретов создаёт "единые правила игры", что принимается большинством журналистов, так как это минимизирует давление на них в отношении публикации заметок, на тщательную подготовку которых у них не было времени. Временная последовательность биомедицинских публикаций также важна для минимизации экономического хаоса, так как в некоторых статьях содержится информация, способная серьёзно повлиять на финансовые рынки. С другой стороны, существует мнение, что система запретов служит интересам научных журналов и препятствует быстрому распространению научной информации.

Если редакторы хотят установить определённые стандарты в этих вопросах, для них могут оказаться полезными следующие рекомендации.

- Редакторы могут поощрять организованную передачу медицинской информации от исследователей общественности через рецензируемые журналы. Это может дополняться соглашением с авторами, что они не будут публиковать свою работу, пока их рукопись находится на рассмотрении или ожи-

дает публикации, а также соглашением со СМИ, что они не будут печатать статьи по данным вопросам, до того как результаты оригинального исследования будут опубликованы в журнале. При этом журнал, в свою очередь, будет сотрудничать с ними и помогать в подготовке грамотных публикаций.

- Редакторы должны иметь в виду, что система запретов работает на "честном слове", никакой официальной политики и принудительных механизмов в этом отношении не существует. Решение значительного числа СМИ и биомедицинских журналов не придерживаться системы запретов приведёт к её быстрому распаду.

- Очень небольшое количество медицинских исследований имеют такое существенное значение для общественного здоровья, чтобы новости о них необходимо было печатать до полной публикации в научном журнале. В случае таких исключительных обстоятельств соответствующие власти, отвечающие за общественное здоровье, должны решить, сообщать ли предварительную информацию практикующим врачам и СМИ, и должны нести ответственность за своё решение. Если автор и соответствующие власти хотят, чтобы рукопись рассматривалась в конкретном журнале, до печати информации в СМИ необходимо проконсультироваться с редактором этого журнала. Если редакторы согласны с необходимостью немедленной публикации в СМИ, они должны отказаться от своей политики, ограничивающей предпубликационную гласность.

- Политика по ограничению предпубликационной гласности не должна распространяться на отчёты в СМИ о презентациях и кратких обзорах, представленных на научных конференциях (см. раздел «Дублирующие публикации»). Исследователи, представляющие свою работу на научных конференциях, могут свободно обсуждать свою презентацию с журналистами, однако они не должны передавать им большее количество информации о своей работе, чем было сообщено в разговоре.

- Незадолго до публикации статьи редакторам следует помочь СМИ подготовить грамотные отчёты: предоставить информацию и предварительные копии журнала, ответить на вопросы или отослать журналистов к соответствующим экспертам. Такая помощь даст возможность СМИ приурочить выпуск своей заметки к публикации статьи.

- Вышеперечисленные принципы распространяются и на материалы, досрочно напечатанные в электронных версиях журналов.

III. J. Обязательства по регистрации клинических испытаний

По мнению ICMJE, очень важно, чтобы полная база данных клинических испытаний была публично доступна. В соответствии с определением ICMJE, клиническим испытанием считается любой исследовательский проект, в котором человеческие субъекты либо подвергаются вмешательству в их организм, либо участвуют в сравнительных исследованиях,

либо входят в контрольную группу с целью изучения причинно-следственных взаимосвязей между медицинским вмешательством и исходом для здоровья. Медицинские вмешательства включают приём лекарств, хирургические процедуры, использование медицинских устройств, воздействие на поведение человека и тому подобное.

Условием для рассмотрения рукописи на предмет публикации в журналах-членах ICMJE является регистрация клинических испытаний в соответствующем реестре. Детали этой политики содержатся в редакционных выпусках (см. Редакционные статьи, под заголовком «Часто задаваемые вопросы»). ICMJE призывает редакторов других биомедицинских журналов принять сходную политику.

ICMJE не пропагандирует какой-то конкретный реестр, однако журналы-члены этого комитета должны требовать от авторов регистрации их клинического исследования в реестре, отвечающем нескольким требованиям. Реестр должен быть доступен для общественности без взимания платы. Он должен быть открытым для всех лиц, желающих зарегистрироваться, и должен управляться организацией, не преследующей целей личной выгоды. Должен существовать механизм для подтверждения законности регистрационных данных, кроме того, реестр должен быть доступен для поиска в электронном виде. Как минимум, реестр должен включать элементы данных, приведённых в Таблице 1. Регистрация клинического исследования с пропущенными полями или с полями, содержащими неинформативные термины, считается недостаточной.

Важно отметить, что ICMJE требует регистрации методов проведения испытаний, но не их результатов, он также признаёт существование потенциала для проблем, которые могут возникнуть из-за представления результатов исследования, не подвергнутых процедуре экспертного рецензирования. Однако членам ICMJE известно, что Корректирующий Акт FDA (Food and Drug Administration Amendments Act – FDAAA) от 2007 г. требует от исследователей регистрации результатов. ICMJE не будет расценивать как предшествующую публикацию размещение результатов в том же первичном реестре клинических испытаний, что и начальная регистрация, если результаты указаны в виде таблиц, как требует FDAAA. Исследователи должны быть предупреждены, что редакторы журналов, соблюдающих рекомендации ICMJE, могут расценить более детальное описание результатов испытаний и результаты, опубликованные в каких-либо других реестрах, кроме первичного (в случае FDAAA, ClinicalTrials.gov), как предшествующую публикацию. ICMJE ожидает, что условия для регистрации результатов существенно изменятся в ближайшие годы, что потребует внесения поправок в эти рекомендации, так как дополнительные агентства устанавливают другие требования в отношении регистрации результатов.

ICMJE рекомендует журналам печатать регистрационный номер клинического исследования в конце резюме. Также ICMJE рекомендует авторам при доступности регистрационного номера указывать его при первом использовании сокра-

щённого названия исследования, чтобы потом ссылаться либо на исследование, которое они описывают, либо на другие исследования, упоминающиеся в рукописи.

IV. Подготовка и представление рукописи

IV. А. Подготовка рукописи к представлению в биомедицинский журнал

Редакторы и рецензенты проводят многие часы за чтением рукописей, поэтому они предпочитают получать рукописи, удобные для чтения и редактирования. Большая часть информации в журнальных Инструкциях для авторов посвящена достижению этой цели путями, соответствующими редакционным нуждам конкретного журнала. Приведённая ниже информация представляет собой руководство по подготовке рукописей для любого журнала.

IV. А. 1. а. Общие принципы

Текст статьи, посвящённой наблюдательному исследованию или экспериментальной работе, обычно (но не обязательно) состоит из следующих разделов: «Введение», «Методы», «Результаты» и «Обсуждение». Такая структура — это не случайный публикационный формат, а в значительной степени прямое отражение процесса научного исследования. В длинных статьях внутри отдельных разделов могут потребоваться подзаголовки (особенно в «Результатах» и в «Обсуждении») для более чёткого представления их содержания. Что касается других типов статей, таких как описание случая, рецензии, редакционные статьи, то для них могут потребоваться другие форматы.

Электронные форматы дают возможность добавлять отдельные детали или целые секции, наслаивать информацию, вырезать части статьи и тому подобное. Но всё это приемлемо только для электронных версий. Авторы должны тесно сотрудничать с редакторами в развитии и использовании таких новых публикационных форматов и представлять свои рукописи для рецензирования не только в печатном, но и в электронном формате.

Во всех разделах рукописи: на титульной странице, в резюме, тексте, благодарностях, списке литературы, таблицах и подписях под ними — следует использовать двойной межстрочный интервал и оставлять большие поля. Это даёт возможность редакторам и рецензентам редактировать текст строчка за строчкой, добавляя комментарии и вопросы прямо на копии рукописи. В рукописи, представляемой в электронном формате, также необходимо соблюдать двойной межстрочный интервал.

Авторы должны последовательно пронумеровать все страницы рукописи, начиная с титульной, для облегчения редакционного процесса.

IV. А. 1. б. Руководства по описанию специфических исследований

В отчётах по исследованиям часто пропускают важную информацию. Для ряда исследовательских дизайнов были

разработаны соответствующие рекомендации (Таблица 2), следовать которым могут попросить авторов некоторые журналы. Авторам следует обратиться к Инструкциям для авторов журнала, который они выбрали.

Общие требования, перечисленные в следующем разделе, относятся к описанию основных элементов исследования любого дизайна. Кроме того, авторам рекомендуется обращаться к описательным рекомендациям, относящимся к дизайну конкретно их исследования. Для описания рандомизированных контролируемых испытаний авторам следует обращаться к заявлению CONSORT. Это руководство содержит набор рекомендаций, включая список пунктов, которые необходимо описать, и диаграмму "движения" пациентов.

IV. А. 2. Титульная страница

На титульной странице должна быть представлена следующая информация:

1. Название статьи. Краткие названия воспринимаются легче, чем длинные, сложные и запутанные. Короткие названия, однако, могут быть лишены важной информации, например такой, как дизайн исследования (что особенно важно при идентификации рандомизированных контролируемых испытаний). Авторам следует включать в название всю информацию об исследовании, что облегчит поиск электронной версии статьи.

2. Имена авторов и их регалии. Некоторые журналы публикуют самую высокую научную степень каждого автора, в то время как другие журналы так не делают.

3. Название подразделения (подразделений) и института (институтов), на базе которых выполнялась работа.

4. Отказы, если таковые имеются.

5. Контактная информация авторов, с которыми будет вестись переписка. Имя, почтовый адрес, номера телефона, факса и e-mail автора, ответственного за рукопись ("автора, находящегося в переписке"; этот автор может быть, а может и не быть "поручителем" целостности исследования). Автор, находящийся в переписке, должен четко указать, можно ли публиковать его e-mail.

6. Имя и адрес автора, к которому можно будет направлять запросы на отázky статьи, либо утверждение, что у авторов отписок нет.

7. Источники поддержки в виде грантов, оборудования, лекарств или всего перечисленного.

8. Сокращенное название статьи (колонтитул). Некоторые журналы требуют короткий верхний или нижний колонтитул, обычно не более 40 символов (включая буквы и пробелы), внизу титульной страницы. Колонтитулы публикуются в большинстве журналов, также они иногда используются в редакционных офисах для размещения и хранения рукописей в картотеках.

9. Подсчёт количества слов. Подсчёт количества слов текста (не считая резюме, благодарностей, подписей под рисунками и списка литературы) позволяет редакторам и рецензентам оценить, поместится ли статья на отведённом для

неё месте и соответствует ли представленная рукопись лимиту слов, установленному данным журналом. Отдельный подсчёт слов в резюме полезен по той же причине.

10. Количество рисунков и таблиц. Если количество рисунков и таблиц не указано на титульной странице, редакционному штату и рецензентам бывает трудно определить, действительно ли рисунки и таблицы, которые должны сопровождать рукопись, были в неё включены.

IV. А. 3. Страница с уведомлением о наличии конфликта интересов

Чтобы не упустить из виду информацию о возможном конфликте интересов, надо включать её в рукопись. Она, однако, должна быть представлена на отдельной странице или на страницах, непосредственно следующих за титульной. В разных изданиях эта информация включается в различные разделы журнала. Некоторые журналы не отправляют информацию о конфликте интересов рецензентам (см. раздел II. D. Конфликты интересов).

IV. А. 4. Резюме

Резюме (требования в отношении объёма и формата которого разнятся) должно следовать за титульной страницей. В нём должно быть введение, утверждающее актуальность работы и формулирующее цель исследования, представлены основные процедуры (отбор объектов для исследования, методы наблюдения и анализа), основные результаты (с уделением особого внимания их статистической значимости) и главные выводы. Необходимо выделить новые и важные аспекты исследования или наблюдений. Резюме статей, описывающих клинические испытания, должны содержать пункты, требуемые группой CONSORT (www.consort-statement.org/?=1190).

Поскольку резюме является единственной частью статьи, индексируемой во многих электронных базах данных, а также нередко единственным прочитываемым разделом, авторы должны быть уверены, что они точно отразили содержание статьи. К сожалению, информация, содержащаяся в резюме, не всегда соответствует содержанию статьи (6). Формат структурирования резюме отличается в разных журналах, некоторые журналы используют более чем один формат. Авторы должны составлять резюме в соответствии с форматом, требуемым журналом, который они выбрали.

ICMJE рекомендует указывать регистрационный номер исследования в конце резюме. Также ICMJE рекомендует авторам указывать этот номер (если он есть) при первом использовании сокращённого названия исследования, чтобы в дальнейшем ссылаться либо на исследование, которое они описывают, либо на другие исследования, упоминаемые в рукописи.

IV. А. 5. Введение

В этом разделе описывается состояние изучаемой проблемы и её актуальность. Указывается цель исследования либо

гипотеза, проверяемая исследованием или наблюдением. Формулирование цели исследования в виде вопроса позволяет лучше сфокусировать внимание на ней. Должны быть уточнены как основная, так и вторичные цели работы, описан предшествующий анализ подгрупп. Ссылаться можно только на относящиеся непосредственно к данной проблеме работы, нельзя использовать данные или выводы из описываемого исследования.

IV. А. 6. Методы

В раздел «Методы» необходимо включать только ту информацию, которая была доступна на момент составления плана или протокола исследования. Вся информация, полученная во время исследования, указывается в разделе «Результаты».

IV. А. 6. а. Отбор и описание участников

Опишите, по каким принципам проводился отбор участников наблюдения или эксперимента (пациенты или лабораторные животные, включая контрольные группы), в т.ч. критерии включения и исключения; также необходимо описать исходную популяцию. Так как значение таких показателей, как пол и возраст, для цели исследования не всегда понятно, авторы должны объяснять, почему, например, они включают в исследование только участников определённого возраста или почему не включались женщины. Ведущим принципом должна быть ясность в отношении того, как было проведено исследование. Если авторы используют такие переменные, как расовый или этнический признак, они должны уточнить, как они определяли эти показатели, и оправдать их значение для исследования.

IV. А. 6. б. Техническая информация

Необходимо указать используемые методики, аппаратуру (с уточнением названия и адреса фирмы-производителя) и процедуры в деталях, достаточных для того, чтобы другие исследователи могли воспроизвести результаты. Дайте ссылки на стандартные методики, включая методы статистической обработки (см. ниже); приведите соответствующие ссылки и короткие описания методик, которые были опубликованы, но недостаточно хорошо известны, опишите новые или существенно модифицированные методы, объясните причины их использования и оцените их ограничения. Чётко идентифицируйте все используемые лекарственные препараты и химические вещества, включая названия дженериков, дозы и пути введения.

Авторы, представляющие обзорные рукописи, должны включать раздел, описывающий методы, использованные при размещении, отборе, выделении и синтезе данных. Эти методы также должны быть суммированы в резюме.

IV. А. 6. с. Статистика

Опишите статистические методы достаточно подробно, чтобы знающий читатель мог верифицировать описываемые

результаты. По возможности, представьте количественную оценку данных и укажите соответствующую погрешность измерения (например, доверительный интервал). Не стоит полагаться только на проверку статистической гипотезы — определение значений Р, так как это не всегда передаёт важную информацию о масштабах эффекта. Ссылки, касающиеся дизайна исследования и статистических методов, должны быть только на стандартные работы (с указанием страниц). Расшифруйте статистические термины, аббревиатуры и большую часть символов. Укажите используемую компьютерную программу.

IV. А. 7. Результаты

Представляйте Ваши результаты в логической последовательности в виде текста, таблиц и иллюстраций, на первом месте должны находиться наиболее важные результаты. Не повторяйте все данные из таблиц и иллюстраций в тексте, выделите или суммируйте только наиболее важные наблюдения. Дополнительные данные и технические детали можно разместить в приложении, где они будут доступны, но не будут нарушать восприятие текста, либо их можно опубликовать отдельно в электронной версии журнала.

При суммировании данных в разделе «Результаты» представляйте исчисляемые результаты не только в виде производных (например процентов), но также в виде абсолютных значений, на основании которых были рассчитаны эти производные, а также указывайте статистические методы, использованные для их анализа. Ограничьте количество таблиц и рисунков, оставив только те, которые необходимы для объяснения основной идеи статьи и оценки подтверждающих данных. Используйте графики как альтернативу таблицам с большим количеством цифр и записей, не дублируйте данные в графиках и таблицах. Избегайте нетехнического использования технических терминов в статистике, таких как "случайный" (что предполагает использование рандомизирующего устройства), "нормальный", "значимый", "корреляции" и "выборка".

При научной целесообразности следует включать анализ таких переменных, как возраст и пол.

IV. А. 8. Обсуждение

Уделите особое внимание новым и важным аспектам исследования и выводам, которые следуют из них. Не повторяйте подробно данные или другую информацию, представленные в разделах «Введение» или «Результаты». При описании экспериментальных исследований обсуждение целесообразно начать с краткого суммирования основных результатов, затем рассмотреть механизмы или объяснения получения этих результатов, сравнить и противопоставить их другим похожим исследованиям, установить ограничения проведённого исследования. Также следует рассмотреть возможность использования результатов в будущих исследованиях и в клинической практике.

Сопоставьте выводы с целями исследования, избегайте

неподтверждённых фактами заявлений и выводов. Следует особенно избегать утверждений об экономической выгоде, если только рукопись не содержит соответствующие экономические данные и анализ. Не стоит заявлять о преимуществах или ссылаться на работу, которая не закончена. Формулируйте новые гипотезы, если они обоснованы, указывая при этом, что они новые.

IV. А. 9. Список литературы

IV. А. 9. а. Общие рассуждения в отношении списка литературы

Хотя ссылки на обзорные статьи могут обеспечить доступ читателей ко всему объёму литературы по данной теме, эти статьи не всегда точно отражают оригинальную работу. Поэтому там, где это возможно, надо давать ссылки на оригинальные исследования. С другой стороны, обширные списки литературы, состоящие из оригинальных работ по данной тематике, могут занять большое количество места в печатном варианте. Таким образом, целесообразно использовать небольшое количество ссылок на ключевые работы, тем более что сейчас ссылки могут быть добавлены в электронную версию публикуемых статей, и поиск литературы в электронном формате позволяет читателям легко находить изданную литературу.

Избегайте ссылок на тезисы. При ссылках на статьи, принятые к печати, но ещё не опубликованные, необходимо обозначать их как "находящиеся в печати"; авторы должны получить письменное разрешение на цитирование таких статей, а также подтверждение, что они приняты к публикации. Информация из рукописей, представленных, но не принятых к публикации, должна цитироваться в тексте с обозначением "неопубликованные наблюдения" с письменным разрешением от источника.

Избегайте цитирования "личной переписки", если только в ней не содержится специальная информация, недоступная в опубликованных источниках; в таких случаях в скобках необходимо указать имя персоны и дату переписки. При цитировании в научных статьях надо получить письменное согласие и подтверждение точности цитаты от источника личной переписки.

Не все журналы проверяют точность цитат, поэтому ошибки в цитатах иногда появляются в опубликованных версиях статей. Для минимизации таких ошибок проверьте соответствие цитат оригинальным источникам. Авторы должны проверить, чтобы не было цитирования статей, признанных ошибочными, либо это должно быть сделано в контексте цитирования утверждения, признанного ошибочным. В случае статей, опубликованных в журналах, индексируемых в MEDLINE, ICMJE рассматривает PubMed как авторитетный источник информации о признании ошибочности публикации. Авторы могут определить такие статьи по значку [pt]: изъятая публикация (Retracted Publication [pt]) в PubMed.

IV. А. 9. б. Формат и стиль цитирования

Стиль цитирования, рекомендуемый Едиными Требованиями, базируется, главным образом, на разработках Аме-

риканского Национального Института Стандартов (American National Standards Institute), принятых NLM для её баз данных. В отношении информации по рекомендуемым форматам разнообразных типов ссылок авторам следует проконсультироваться в NLM's Citing Medicine.

Ссылки должны быть пронумерованы в той последовательности, в которой они представлены в тексте. Обозначайте ссылки в тексте, таблицах и в подписях арабскими цифрами в скобках. Ссылки, представленные только в таблицах или подписях под рисунками, должны быть пронумерованы в последовательности, соответствующей первому упоминанию в тексте определённой таблицы или рисунка. Названия журналов следует сокращать согласно стилю, используемому в списке журналов, индексируемых в MEDLINE, размещённом NLM на Web-сайте библиотеки. В различных журналах авторов по-разному просят цитировать электронные источники: либо в скобках в тексте, либо как пронумерованные ссылки после текста. Соответствующие вопросы авторы должны уточнить в журнале, в который они планируют представлять свою работу.

IV. А. 10. Таблицы

Использование таблиц позволяет представить информацию в сжатом виде с любым желаемым уровнем точности и детализации. Включение данных в таблицы вместо текста нередко делает возможным уменьшить его объём.

В таблицах необходимо соблюдать двойной интервал и размещать их на отдельном листе статьи. Таблицы нумеруются последовательно, в соответствии с первым упоминанием о них в тексте, также необходимо указывать короткое название каждой таблицы. Не используйте горизонтальные или вертикальные линии внутри таблицы. Каждой колонке надо давать короткое или аббревиатурное название. Расшифруйте все нестандартные аббревиатуры в примечании и используйте следующие символы в последовательности:

*, †, ‡, §, ||, **, ††, ‡‡

Укажите единицы измерения переменных и такие статистические показатели, как стандартное отклонение и стандартная ошибка среднего.

Удостоверьтесь, что каждая таблица процитирована в тексте.

Если вы используете данные из других опубликованных или неопубликованных источников, получите разрешение и должным образом поблагодарите этот источник.

Дополнительные таблицы, содержащие резервные данные, объём которых слишком большой, чтобы публиковать их в печатном варианте, могут быть размещены в электронной версии журнала с использованием архивирования либо без него. В таких случаях в тексте необходимо указать, что такая информация доступна и где она располагается. Представляйте таблицы на рассмотрение вместе со статьёй, чтобы их могли посмотреть рецензенты.

IV. А. 11. Иллюстрации (рисунки)

Рисунки должны быть либо профессионально нарисованы и сфотографированы, либо представлены как оцифрованные снимки. Кроме требований, чтобы рисунки подходили для печати, в настоящее время некоторые журналы просят авторов представить электронные файлы рисунков в форматах, обеспечивающих высокое качество изображений в Web-версии журнала (например, JPEG или GIF). Перед тем как отправлять эти изображения, авторы должны просмотреть их на экране компьютера, чтобы убедиться, что они отвечают их собственным стандартам качества.

При включении в статьи рентгенограмм, томограмм и других диагностических изображений, как и изображений патолого-анатомических препаратов, микропрепаратов, используйте резкие глянцевые чёрно-белые или цветные отпечатки размером обычно 127 × 173 мм. Хотя некоторые журналы перерисовывают картинки, многие этого не делают. Поэтому буквы, цифры и символы на рисунках должны быть чёткими и соответствовать тому, что они обозначают; также они должны быть достаточно большими, чтобы остаться разборчивыми после уменьшения рисунка для публикации. Рисунки должны быть как можно более ясными, так как многие из них будут непосредственно включены в слайд-презентацию. Названия и детальные объяснения приводятся в подписях под рисунками, а не в самих иллюстрациях.

Микрофотографии должны иметь внутреннюю маркировку — шкалу. Символы, стрелки или буквы, используемые на микрофотографиях, должны контрастировать с фоном. Фотографии потенциально узнаваемых людей должны сопровождаться письменным разрешением на их использование.

Фотографии должны быть пронумерованы в соответствии с порядком, в котором они упоминаются в тексте. Если рисунок публиковался ранее, необходимо получить письменное согласие от владельца авторских прав на его репродукцию, а также поблагодарить оригинальный источник. При нахождении документов в публичном доступе такое согласие не требуется.

В случае цветных иллюстраций уточните, в каком виде их принимает журнал: в виде цветных негативов, позитивов на прозрачной подложке или в виде цветных отпечатков. Сопровождающие рисунки с указанием области, которая должна быть представлена на изображении, могут быть полезны для редактора. Некоторые издания публикуют цветные иллюстрации только в платном порядке.

Авторы должны консультироваться с редакцией в отношении требований к рисункам, представляемым в электронных форматах.

IV. А. 12. Подписи под иллюстрациями (рисунками)

Подписи печатаются с соблюдением двойного межстрочного интервала на отдельной странице с арабскими цифрами, соответствующими иллюстрациям. Когда в иллюстрациях для идентификации её частей используются символы,

стрелки, цифры или буквы, в подписи необходимо указать и объяснить каждый из этих символов. Также надо указать масштаб внутренней шкалы в фотографиях микропрепаратов и способ окрашивания этих микропрепаратов.

IV. А. 13. Единицы измерений

Значения длины, высоты, веса и объёма должны быть указаны в соответствующих метрических единицах (метр, килограмм, литр) или в их десятичных кратных единицах.

Температура должна указываться в градусах по Цельсию, артериальное давление — в миллиметрах ртутного столба (за исключением случаев, когда журналом специально требуются другие единицы).

В различных журналах используются разные единицы для описания гематологических, биохимических и ряда других параметров. Авторы должны ознакомиться с Инструкциями для авторов соответствующего журнала и представлять данные лабораторных исследований как в соответствии с местными требованиями, так и в соответствии с международной системой СИ. Редакторы могут потребовать, чтобы авторы дополнительно указывали альтернативные (не СИ) единицы измерений, так как единицы СИ используются не везде. Концентрации лекарственных препаратов могут описываться в соответствии с системой СИ или в единицах массы; там, где это нужно, альтернативные единицы могут быть указаны в скобках.

IV. А. 14. Аббревиатуры и символы

Используйте только общепринятые аббревиатуры; использование нестандартных аббревиатур может запутать читателей. Избегайте использования аббревиатур в названии рукописи. При первом использовании аббревиатуры она должна указываться в скобках после её расшифровки, исключения составляют аббревиатуры в стандартных единицах измерения.

IV. В. Отправка рукописи в журнал

В настоящее время всё большее количество журналов требуют представления рукописей в электронном варианте, либо на диске, либо присланных по электронной почте, либо загруженных непосредственно на Web-сайт журнала. Представление рукописей в электронном виде экономит время и деньги, а также облегчает редакционный процесс (в частности, при отправке рукописи на рецензию). По поводу специфических инструкций в отношении электронного представления рукописей авторы должны ознакомиться с журнальными Инструкциями для авторов.

При представлении рукописи в печатном варианте отправляйте необходимое количество копий рукописи и рисунков: они понадобятся для рецензирования и редактирования; не следует ждать, что редакционный штат будет делать требуемые копии рукописи.

К рукописям необходимо прилагать сопроводительное письмо, в котором должна содержаться следующая инфор-

мация:

- Заявление редактору обо всех представлениях рукописи и предшествующих описаниях работы, которые могут быть расценены как дублирующая публикация той же или очень похожей работы. Любая такая работа должна быть упомянута в новой статье. Копии этих материалов должны быть представлены вместе с рукописью, чтобы помочь редактору разобраться в ситуации.

- Отчёт о финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к конфликту интересов, если такая информация не включена в саму рукопись или в анкету автора.

- Утверждение о том, что рукопись прочитана и одобрена всеми авторами, что соблюдены требования авторского права, рассмотренные ранее в этом документе, а также что каждый автор уверен, что рукопись представляет честно выполненную работу, если эта информация не указана в другой форме (см. ниже).

- Имя, адрес и номер телефона автора, состоящего в переписке, который ответствен за связь с другими авторами при пересмотре и окончательном одобрении корректуры, если эта информация не включена в саму рукопись.

В письме должна содержаться любая дополнительная информация, которая может помочь редактору. Если рукопись подавалась ранее в другой журнал, следует предоставить комментарии редактора этого журнала и рецензентов вместе с ответами авторов на эти замечания. Редакторы поощряют авторов в представлении предшествующей переписки. Это может ускорить процесс рецензирования.

Многие журналы предоставляют автору специальную технологическую карту (checklist), содержащую перечень компонентов, которые должны быть включены в рукопись. Некоторые журналы в настоящее время требуют также, чтобы авторы заполняли такие технологические карты при описании конкретных типов исследований (например, карту CONSORT при описании рандомизированных контролируемых испытаний). Авторам следует посмотреть, используются ли в журнале такие карты, и отправить их вместе с рукописью, если они требуются.

Рукопись также должны сопровождать письма с разрешениями воспроизводить ранее опубликованный материал, использовать ранее опубликованные иллюстрации, давать информацию об идентифицируемых лицах или благодарить людей за их участие в работе.

V. Список литературы

A. Источники, цитируемые в данном документе:

1. Davidoff F., for the CSE Task Force on Authorship. Who's the author? Problems with biomedical authorship, and some possible solutions. Science Editor. 2000; 23:111-9.

2. Yank V., Rennie D. Disclosure of researcher contributions: a study of original research articles in The Lancet. Ann Intern Med. 1999;130:661-70.

3. Flanagan A., Fontanarosa P.B., DeAngelis C.D. Authorship for research groups. JAMA. 2002;288:3166-8.

4. Godlee F., Jefferson T. Peer Review in Health Sciences. London: BMJ Books; 1999.

5. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2000;284:3043-5.

6. Pitkin R.M., Branagan M.A., Burmeister L.F. Accuracy of data in abstracts of published research articles. JAMA. 1999;281:1110-1.

B. Другие источники информации, имеющие отношение к биомедицинским журналам:

Всемирная Ассоциация Редакторов Медицинских Журналов (WAME)

Совет Редакторов Научных Журналов (CSE)

Европейская Ассоциация Редакторов Научных Журналов (EASE)

Cochrane Collaboration

Комитет по Публикационной Этике (COPE)

VI. О международном комитете редакторов медицинских журналов

ICMJE — это группа редакторов основных медицинских журналов, участники которой встречаются ежегодно и работают над Едиными Требованиями к рукописям. ICMJE предлагает присылать предложения и комментарии на этот документ.

VII. Авторы Единых Требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы

Авторами Единых Требований являются члены ICMJE — журналы и организации, а также их представители, одобрившие пересмотренные Требования к рукописям в сентябре 2008, включая Annals of Internal Medicine, British Medical Journal, Canadian Medical Association Journal, Croatian Medical Journal, Journal of the American Medical Association, Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (The Dutch Medical Journal), New England Journal of Medicine, New Zealand Medical Journal, The Lancet, The Medical Journal of Australia, Tidsskrift for Den Norske Lægeforening (The Journal of the Norwegian Medical Association), Ugeskrift for Læger (Journal of the Danish Medical Association), the U.S. NLM, and the World Association of Medical Editors.



К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА ЮРИЯ ИСАЕВИЧА ГРИНШТЕЙНА

21 апреля 2010 г. доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой терапии института последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Юрию Исаевичу Гринштейну исполняется 60 лет.

В 1975 г. Ю.И. Гринштейн окончил лечебный факультет Красноярского государственного медицинского института. В 1976–1980 гг. он — врач лаборатории гемодиализа Краевой больницы. С 1980 года — ассистент кафедры внутренних болезней №2 Красноярского медицинского института, а с 1993 г. — доцент этой же кафедры. В 1985 г. защитил в Москве кандидатскую диссертацию, а в 1994 г. — докторскую в Сибирском медицинском университете в г. Томске. Материалы написанной им докторской диссертации на конкурсной основе были удостоены гранта международного научного фонда (фонда Сороса). С 1993 г. — заведующий кафедрой терапии ФПК и ППС (ныне ИПО) Красноярской медицинской академии (ныне университета).

С 1996 по 1998 г. Ю.И. Гринштейн — проректор КрасГМА по лечебной работе и последипломному образованию. С 1998 по 2003 г. по совместительству возглавлял Краевой Центр интенсивной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии на этапе его становления, внес существенный вклад в развитие современных технологий в кардиологии и кардиохирургии в Красноярском крае, руководил в Красноярске проведением многих российских и международных кардиологических исследований по изучению эффективности и безопасности лекарственных средств.

Под руководством Ю.И. Гринштейна защищены одна докторская и 14 кандидатских диссертаций. Ю.И. Гринштейн — автор 454 работ, из них 53 статьи опубликованы в журналах ВАК и международной печати, 76 — в отраслевых журналах и сборниках. Грин-

штейн является автором или соавтором шести монографий, учебника по внутренней медицине, руководства с грифом УМО МЗ РФ «Неотложная помощь в терапии и кардиологии», а также обладателем 13 патентов на изобретения РФ и 76 рацпредложений. По инициативе Ю.И. Гринштейна и под его руководством в г. Красноярске проведено 8 Сибирских конференций по актуальным вопросам кардиологии и фармакотерапии. Под редакцией Ю.И. Гринштейна издано 11 сборников по проблемам кардиологии и внутренних болезней, большое количество методических рекомендаций.

Ю.И. Гринштейн является членом экспертного совета ВНОК, членом проблемной комиссии межведомственного научного совета по медицинским проблемам Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера (кардиология), членом редколлегии журналов ВАК «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Российские медицинские вести», членом редакционного совета дальневосточного издания «Приморский медицинский журнал». Главный редактор отраслевого журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика».

Ю.И. Гринштейн — член ряда российских и международных творческих организаций: общества кардиологов и нефрологов РФ; член правления секции неотложной кардиологии ВНОК РФ, председатель секции по профилактике тромбозов Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, член правления научного общества терапевтов РФ, член Европейского общества кардиологов и специалистов по сердечной недостаточности.

Юрий Исаевич — председатель правления краевого научно-практического общества терапевтов и председатель краевого научно-практического общества по артериальной гипертонии. Член-корреспондент РАЕН, лауреат профессорской премии мэра г. Красноярска за достижения в области науки и образования. Награжден знаком «Отличник здравоохранения» и медалью 100 лет Российскому научному обществу терапевтов.

Всероссийское научное общество кардиологов, редколлегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», ученики и коллеги по работе поздравляют Юрия Исаевича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, счастья и новых творческих успехов.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОЛОГОВ
РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 5–7 ОКТЯБРЯ 2010 МОСКВА

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 5–7 октября 2010 в Москве, в новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А. Проезд: ст. метро «Ленинский проспект».

Тематика Конгресса:

- Диспансеризация кардиологических больных.
- Фундаментальные исследования в кардиологии.
- Новые медицинские технологии в кардиологии.
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний.
- Интервенционная кардиология.
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний.
- Проблемы реабилитации кардиологических больных.
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.
- Совершенствование организации кардиологической службы.

Научная программа Конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа размещается на официальном сайте Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) www.scardio.ru за 1,5–2 месяца до начала Конгресса.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму и подтверждение оплаты организационного взноса.

Регистрационный взнос (не включает стоимость публикации тезисов) должен быть перечислен на счет ВНОК: до 1 июня 2010 г. — 1600 руб., с 1 июня до 1 сентября 2010 г. — 2000 руб., с 1 сентября 2010 г. — 2400 руб. (соответственно, 55 у.е., 65 у.е., 80 у.е. по курсу ЦБ РФ на день оплаты).

Публикация тезисов (одна работа) — 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты организационного взноса освобождаются члены правления ВНОК, председатели всех научных симпозиумов и участники конкурса молодых ученых. Публикация тезисов для этих категорий также производится бесплатно.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Зарегистрироваться можно по адресу: registrasiya@gnicpm.ru.

Банковские реквизиты:

Получатель платежа: Общественная организация «Всероссийское научное общество кардиологов» (ОО «ВНОК»)
Расчетный счет 40703810000000001646 в ООО КБ «МК Банк» г. Москвы
БИК 044585428, к/с 30101810900000000428 Банка России, ИНН 7720029912, КПП 772001001

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: оргвзнос за участие Иванова И.И. в конгрессе кардиологов 2010; взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов 2010.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 апреля 2010 г.

Убедительная просьба — заблаговременно подавайте Ваши тезисы. Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов — 1 страница А4; поля сверху, снизу, справа и слева — по 3 см., шрифт Times — 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков.
2. В заглавии должны быть указаны: название тезисов (заглавными буквами); с новой строки — фамилии и инициалы авторов; с новой строки — учреждение, город, страна.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С.

ФГУ «ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий», Москва (точку не ставить)

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы, распечатанные в двух экземплярах или записанные на цифровом носителе (дискета, компакт-диск), высылайте по адресу: **101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ «ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий», Оргкомитет Конгресса кардиологов.**
5. Тезисы также могут быть отправлены в электронном виде в формате Word на электронный адрес: tesisi@gnicpm.ru. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, ИвановИИМосква1 для одной (первой) работы и ИвановИИМосква2 для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке «Тема» обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении. Например: ТезисыИвановИИМосква1, ТезисыИвановИИМосква2.

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо приложить информацию о контактном лице (название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта). Информация о контактном лице присылается распечатанной на отдельном листе (по почте) или отдельным файлом.

Тезисы, будут печататься факсимильно, без повторного набора и редакторской правки. Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу, рассматриваться не будут.

По всем вопросам, связанным с приемом тезисов, обращайтесь к Загребельному Александру Васильевичу. Тел: 8 916 608 38 39, e-mail: azagrebelyny@gnicpm.ru

Конкурс молодых ученых. Условия участия:

- К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет.
- Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу.
- Для проведения предварительной экспертизы до 12 апреля 2010 г. в Оргкомитет должны быть направлены следующие документы с пометкой «На конкурс»:
- конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии);
- тезисы конкурсной работы (для включения в Сборник тезисов докладов);
- сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронная почта);
- направление от учреждения;
- рекомендация научного руководителя.

Все документы должны быть представлены в 2-х экземплярах.

Работа допускается к финалу конкурса по итогам предварительной независимой экспертизы.

Результаты экспертизы будут размещены на сайте <http://www.scardio.ru> после 20 июля 2010 г.

Процедура финала конкурса включает устный доклад (время выступления 15 минут).

Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК.

По вопросам конкурса молодых ученых обращайтесь к Карповой Алле Владимировне. Тел: (495) 621 88 82 раб тел, e-mail: akarpova@gnicpm.ru

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- сателлитные симпозиумы;
- доклады в рамках научной программы;
- выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

E-mail для заявки на участие в научной программе:

programma@gnicpm.ru

E-mail для заявки на участие в выставке: vistavka@gnicpm.ru

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Конгресса гостиницах «Спутник», «Салют» и др. По всем вопросам, связанным с бронированием мест и проживанием, необходимо обращаться к Полянской Юлии, тел.: (495) 730 61 18, факс: (495) 956 89 34, e-mail: j.polyanskaya@intourist.ru

Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, оплативших бронь.

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 261 (ФГУ «ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий»)

Оргкомитет Конгресса кардиологов

Ответственный секретарь — д.м.н. Мамедов Мехман Ниязиевич

Тел/факс: (495) 624 45 93

Тел.: (495) 627 03 95

E-mail: mmamedov@gnicpm.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

Российского национального конгресса кардиологов Москва, 5–7 октября 2010 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____

Должность _____ Ученая степень _____ Ученое звание _____

Место работы _____

Служебный адрес с индексом _____

Домашний адрес с индексом _____

Телефон: служебный с кодом города _____ домашний с кодом города _____

Факс с кодом города _____ Email _____

Оплата регистрационного взноса: Дата _____, № квитанции _____

Просьба поставить ☒ в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет

Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 1 сентября 2010 года на электронный адрес:

registrasiya@gnicpm.ru, или по факсу (495) 624-45-93

По всем вопросам предварительной регистрации просим обращаться к Капустинной Анне Владимировне.

Тел: (495) 627-03-60, e-mail: Akapustina@gnicpm.ru

КАРДИОЛОГИ РОССИИ О «ДЕЛАХ СЕРДЕЧНЫХ»

С 24 по 26 февраля 2010 г. в Конгресс-центре гостиницы «Космос» прошел Всероссийский научно-образовательный форум «Профилактическая кардиология», на котором ведущие кардиологи страны обсуждали вопросы предупреждения и развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Организаторами мероприятия выступили Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК); Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий; Национальное научное общество «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация»; Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо».

«Необходимо снизить сверхсмертность»

Форум открылся выступлением Николая Фёдоровича Герасименко — первого заместителя председателя комитета Государственной Думы по охране здоровья, академика РАМН, — который в своем докладе привел печальную статистику смертности российского населения, где сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему играют главную роль, и рассказал о задачах по сокращению «лишнего миллиона смертей», стоящих перед государством и врачами и ассоциированных с нездоровым образом жизни. Николай Иванович подчеркнул важность законодательного ограничения курения в общественных местах, повышения ответственности за продажу алкоголя, необходимости повышения массовости спортивно-оздоровительных мероприятий и улучшения диагностики ССЗ.

Депрессия уступает только курению

Президент Форума — Президент ВНОК, академик РАМН Рафаэль Гегамович Оганов провел параллель между убылью населения в Европе и России, а также рассказал об интересных данных исследования смертности в странах СНГ, которые свидетельствуют о том, что число смертей напрямую не зависит от экономической ситуации: «соло» в наши дни отведено образу жизни. «Модификация образа жизни и снижение уровня факторов риска может замедлить развитие заболевания как

до, так и после появления клинических симптомов», — отметил академик. Кроме того, по результатам данных другого исследования, которое упомянул в своем выступлении Рафаэль Гегамович, в России значительное влияние на распространенность ССЗ оказывают психосоциальные факторы: в 46% у больных ССЗ были отмечены депрессивные расстройства различной степени тяжести. Таким образом, депрессия по своему значению в развитии ССЗ уступает только курению.

В рамках пятидесяти докладов и симпозиумов, состоявшихся в течение трех дней работы форума, обсуждались следующие вопросы: какие факторы риска, приводящие к ССЗ, следует считать основными; как их корректировать; какими современными возможностями предупреждения метаболического синдрома обладают кардиологи в наши дни; как проводить первичную и вторичную профилактику ССЗ у особых групп населения; как лечить стенокардию и хроническую сердечную недостаточность.

На экспозиции, которая традиционно проходит в рамках форума, всем желающим измерялся уровень холестерина; на стендах прошли кардиологические викторины и были представлены новейшие лечебные и профилактические кардио-препараты, профилактическое питание, широкий спектр современного диагностического и лечебного оборудования.

Свою продукцию вниманию посетителей представили более тридцати ведущих российских и зарубежных производителей медицинской продукции для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний из 12 стран мира: «Мерк Шарп и Доум Идеа, Инк» (США), «Фармстандарт» (Россия), «Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ» (Германия), «Акрихин» (Россия), «Актавис» (Исландия), КРКА (Россия), «Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ» (Россия), «ПИК-ФАРМА» (Россия), «Байер Шеринг Фарма» (Германия), «Никомед Дистрибьюшн Сентэ» (Россия), «Босналиек» (Босния и Герцеговина), «Данон Индустрия» (Россия), «Алтайвитамины» (Россия), «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия), «Синтез» (Россия), «Вёрваг Фарма ГмбХ и КО КГ» (Германия), «ДМС Передовые Технологии», «Кардиолита» (Литва) и другие компании.

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.

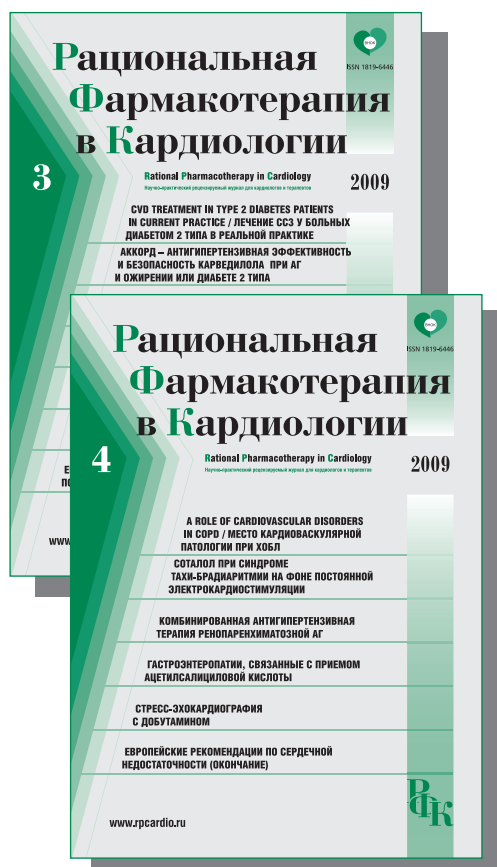
29. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала.

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 оставшиеся номера 2010 г. через издательство «Столичная Издательская Компания»

Вид подписки	Стоимость подписки на 2010 г. (4 номера, N3 - N6)
Для индивидуальных подписчиков	680 руб
Для предприятий и организаций	1040 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.

Плательщик (подпись) _____

Кассир

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.

Плательщик (подпись) _____

Квитанция

Кассир

2010



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



Контактный телефон с кодом города.....

Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций



ЖИТЬ БЕЗ РИСКА

ЭГИЛОК РЕТАРД®

метопролол 50 мг, 100 мг N 30

Широкому кругу больных с высоким сердечно-сосудистым риском



- **Эффективное и безопасное лечение**

- **Профилактика инфаркта миокарда**

- **Предупреждение жизнеугрожающих аритмий**

- **Доказанное снижение коронарных катастроф**

ЭГИЛОК РЕТАРД®, ЭГИЛОК® (метопролол). **Применение и дозы.** Обычная доза классического Эгилока 100 - 200 мг в сутки в два приема, максимальная доза – 400 мг/сут в два приема. Обычная доза Эгилока Ретард - 1 таб (50 или 100 мг) в сутки, максимальная доза 200 мг/сут в один приём. **Форма выпуска.** Делимые таблетки 25 и 50 мг метопролола по 60 шт. в упаковке, 100 мг – по 30 и 60 шт. в упаковке. Ретард таблетки 50 и 100 мг по 10 и 30 шт в упаковке. **Показания к применению.** Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность, профилактика приступов мигрени. **Противопоказания.** АВ-блокада II, III степени, синоатриальная блокада, ЧСС менее 50 уд/мин, синдром слабости синусового узла, систолическое АД ниже 90 мм рт.ст., острая сердечная недостаточность, выраженные нарушения периферического кровообращения. **Побочное действие.** Нарушение атриовентрикулярной проводимости, брадикардия, синдром Рейно, бронхоспазм, головокружение, утомляемость.

Регистрационный номер: П № 015639/01, П № 015121/01

Дополнительная информация: ОАО ЭГИС Представительство в России, г. Москва, 121108, ул., Ивана Франко, 8
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www: www.egis.ru





Экватор®
амлодипин 5мг, лизиноприл 10мг

В два раза больше аргументов!

Амлодипин - отличная эффективность
+ Лизиноприл - защита иАПФ



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8,
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949, e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru