

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

6(5)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2010

**Анализ результатов
научно-исследовательской деятельности**

**Некроз кардиомиоцитов и прогноз
при хронической сердечной недостаточности**

Заболеваемость острыми формами ИБС

**Диагностика и лечение пролапса
митрального клапана**

**Генетические маркеры
наследственного синдрома
слабости синусового узла**

Инвазивные стоматологические процедуры и Варфарин

Инфильтративные сердечно-сосудистые заболевания

**Европейские рекомендации по профилактике,
диагностике и лечению инфекционного эндокардита (начало)**

**Заявление CONSORT о стандартах представления результатов
рандомизированных испытаний**

**5 лет
с РФК!**



ЭКВАТОР®
амлодипин + лизиноприл

В два раза больше
аргументов!



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



Всероссийское научное
общество кардиологов

Государственный
Научно-исследовательский
центр профилактической
медицины Росмедтехнологий

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

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

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2010; т.6, №5 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2010; v.6, N 5

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 «Прессы 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



Издатель: ООО "Столичная
Издательская Компания"
107076, Москва, Строгинка, 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

Кутищенко Н.П.

Executive Editor

Kutishenko N.P.

Заместитель ответственного секретаря

Колос И.П.

Deputy Executive Editor

Kolos I.P.

Выпускающий редактор

Лишута А. С.

Managing Editor

Lishuta A. S.

Редакционная коллегия

Александров Ан. А. (Москва)
Аничков Д.А. (Москва)
Ахмеджанов Н. М. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Гиляревский С. Р. (Москва)
Голиков А. П. (Москва)
Деев А. Д. (Москва)
Довгалевский П. Я. (Саратов)
Дошицкий В. Л. (Москва)
Задионченко В. С. (Москва)
Закирова А. Н. (Уфа)
Калинина А. М. (Москва)
Конради А. О. (Санкт-Петербург)
Концевая А. В. (Москва)
Кухарчук В. В. (Москва)
Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Латфуллин И. А. (Казань)
Мартынов А. И. (Москва)
Матюшин Г. В. (Красноярск)
Небиридзе 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)

Международный редакционный совет

Вардас П. (Ираклион, Греция)
Виджейрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)
Демария А. (Сан Диего, США)
Джусипов А. К. (Алматы, Казахстан)
Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь)
Пушка П. (Хельсинки, Финляндия)
Стаченко С. (Эдмонтон, Канада)
Цинамдзгвишвили Б. В. (Тбилиси, Грузия)

Корректор

Вознесенская О. А.

Перевод

Казаковцева Т. А.
Чипигина Н. С.

Администратор сайта

Краджян Д. А.

International Advisory Board

Vardas P. (Heraklion, Greece)
Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)
DeMaria A. (San Diego, USA)
Dzhusipov A. K. (Almaty, Kazakhstan)
Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)
Puska P. (Helsinki, Finland)
Stachenko S. (Edmonton, Canada)
Tsinamdzgvishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

Proofreader

Voznesenskaya O. A.

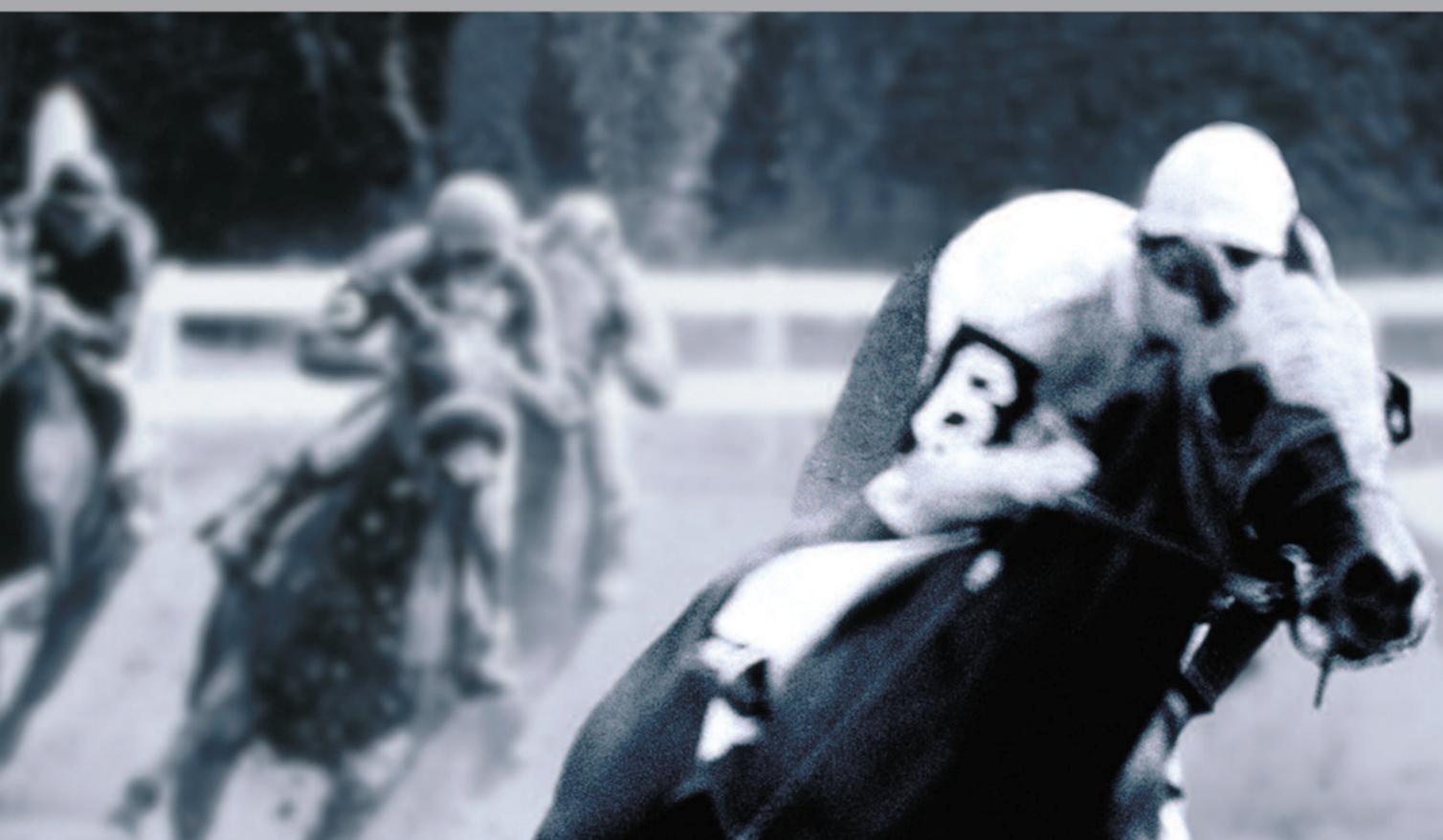
Translation

Kazakovtseva T. A.
Chipigina N. S.

Website Manager

Kradjyan D.A.

ТОРВАКАРД
АТОРВАСТАТИН



Цель достигима!



*Снижает сердечно-
сосудистый риск уже
в первые месяцы
приема*

Имеются противопоказания. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата

ZENTIVA
Компания Группы санофи-авентис

ООО «ЗЕНТИВА Фарма»
115035, Москва, ул. Садовническая, 82, стр. 2
тел.: (495) 721-1666, факс: (495) 721-1669
e-mail: info@zentiva.ru, www.zentiva.ru

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ

- Методические подходы к анализу результатов научно-исследовательской деятельности
С.А. Трушчелев, Р.Г. Оганов 623

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Взаимосвязь персистирующего некроза кардиомиоцитов и прогноза больных хронической сердечной недостаточностью
Е.Н. Головенко, Д.А. Напалков, В.А. Сулимов 631

Возрастные аспекты заболеваемости острыми формами ишемической болезни сердца и смертности от них у мужчин и женщин

- С.А. Бойцов, С.С. Якушин, Н.Н. Никулина, Г.И. Фурменко, С.А. Акинина от лица исследователей Российского многоцентрового эпидемиологического исследования Заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС) 639

Почему пациентам с сердечной недостаточностью не назначаются бета-адреноблокаторы и как это можно исправить?

- С.Н. Терещенко, И.В. Жиров 645

Фиксированная комбинацияvalsartan/амлодипин: влияние на регрессию гипертрофии миокарда левого желудочка, эндотелиальную функцию и экскрецию альбумина с мочой у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с метаболическим синдромом

- Е.И. Тарловская, Н.С. Максимчук, И.Е. Сапожникова, С.В. Мальчикова 652

Применение аторвастатина для предупреждения повторных приступов фибрилляции предсердий после электрической кардиоверсии у больных ишемической болезнью сердца

- С.Н. Терещенко, Н.Г. Чуич, А.Л. Сыркин, Д.А. Андреев, А.В. Кольчуриня, В.П. Терентьев, А.Ю. Борозинец 657

Полиморфизм гена альфа2B-адренергического рецептора – новый генетический маркер наследственного синдрома слабости синусового узла

- С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова, Д.А. Никулин, М.И. Воевода, В.Н. Максимов 662

Влияние бета-блокаторов на уровень артериального давления, periоперационные осложнения и длительность госпитализации у пациентов с промежуточным риском сердечно-сосудистых осложнений при плановой холецистэктомии: открытое сравнительное рандомизированное исследование

- О.Л. Барбаш, Р.В. Репникова, Т.В. Шофорусь, О.И. Голофеаева 667

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

- Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента после перенесенного инфаркта миокарда. О чем говорят данные доказательной медицины?
С.Ю. Марцевич 673

Магний и пролапс митрального клапана. Эффективность и точки приложения

- А.Г. Автандилов, К.М. Дзеранова, А.А. Пухаева, Е.Д. Манизер 677

CONTENTS

EDITORIAL

- Methodical approaches to the analysis of the results of research activities
S.A. Trushchelev, R.G. Oganov 623

ORIGINAL STUDIES

- Interrelation between persistent necrosis of cardiomyocytes and prognosis in patients with chronic heart failure
E.N. Golovenko, D.A. Napalkov, V.A. Sulimov 631

Age-dependent aspects of acute coronary heart disease incidence rate and mortality in men and women

- S.A. Boytsov, S.S. Yakushin, N.N. Nikulina, G.I. Furmenko, S.A. Akinina on behalf of researchers of RESONANCE (Russian multicenter epidemiologic study of acute coronary heart disease morbidity, mortality, diagnostic and treatment quality) study 639

Why beta-blockers are not prescribed to patients with heart failure and how to improve it?

- S.N. Tereshchenko I.V. Zhirov 645

Fixed combination of valsartan and amlodipine: effects on the left ventricular hypertrophy regression, albuminuria reduction and endothelium function in hypertensive patients with metabolic syndrome

- Ye.I. Tarlovskaya, N.S. Maksimchuk, I.Ye. Sapozhnikova, S.V. Malchikova 652

The use of atorvastatin for the prevention of recurrent atrial fibrillation after electrical cardioversion in patients with ischemic heart disease

- S.N. Tereshchenko, N.G. Chuich, A.L. Syrkin, D.A. Andreev, A.V. Kolchurina, V.P. Terentev, A.Yu. Borozinets 657

The polymorphism of α 2B-adrenergic receptor gene – a new genetic marker of the hereditary sick sinus syndrome

- S.Iu. Nikulina, V.A. Shulman, A.A. Chernova, D.A. Nikulin, M.I. Voevoda, V.N. Maksimov 662

Effect of beta-blockers on blood pressure, perioperative complications and hospital stay duration in patients with intermediate risk of cardiovascular complications after routine cholecystectomy: an open comparative randomized study

- O.L. Barbarash, R.V. Repnikova, T.V. Shoforus, O.I. Golofaeva 667

POINT OF VIEW

- The use of angiotensin converting enzyme inhibitors after myocardial infarction. What do evidence-based medicine data speak for?
S.Yu. Martsevich 673

Magnesium and mitral valve prolapse. Efficacy and the points of application.

- A.G. Avtandilov, K.M. Dzeranova, A.A. Pukhaeva, E.D. Manizer 677

Инвазивные стоматологические процедуры у больных, принимающих варфарин: возможности и перспективы безопасности	T.В. Козлова, И.М. Макеева, В.Ю. Дорошина, С.И. Бокарева685
Практические аспекты применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа у пациентов с эректильной дисфункцией и сердечно-сосудистыми заболеваниями в общетерапевтической практике	М.Н. Мамедов, Г.Г. Шарвадзе, Е.А. Поддубская, А.К. Аушева691
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ	
Фиксированная низкодозовая комбинация лизиноприла и гидрохлортиазида в профилактике сердечно-сосудистых событий у больных артериальной гипертонией	А.О. Шевченко, О.П. Шевченко697
Длительная терапия ацетилсалциловой кислотой. Как избежать возможных осложнений?	И.В. Жиров703
Новые подходы к лечению артериальной гипертонии: от выбора оптимального препарата к выбору оптимальной комбинации	О.Д. Остроумова, Е.А. Смолярчук, И.В. Хворостянная709
Препараты калия и магния при лечении сердечно-сосудистых заболеваний в практике врача первичного звена здравоохранения	А.М. Шилов, М.В. Мельник, А.О. Осиya, А.С. Лишута717
ИЗ JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	
Инфильтративные сердечно-сосудистые заболевания: кардиомиопатии, которые трудно дифференцировать	J. B. Seward, G. Caslaing-Verzosa722
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ	
Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению инфекционного эндокардита (новая версия 2009 года)	Рабочая группа Европейского общества кардиологов733
Инфекционный эндокардит (профилактика, диагностические критерии и лечение): ключевые положения 2010	А.А. Демин747
ФОРУМЫ	
Очередной конгресс 2010 г. Европейского общества кардиологов в Стокгольме: новости для практического врача	С.Ю. Марцевич749
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ ПУБЛИКАЦИЙ	
Заявление CONSORT о стандартах представления результатов рандомизированных испытаний: разъяснения и уточнения (2001) (продолжение)	Д.Г. Альтман, К.Ф. Шульц, Д. Мохер, М. Эgger, Ф. Давидофф, Д. Элбурн, П.К. Гёче, Т. Ланг, от группы CONSORT752
ЮБИЛЕИ	
5 лет с «РФК»!	764
К юбилею заслуженного деятеля науки, члена-корреспондента РАМН, заместителя Министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации Вероники Игоревны Скворцовой.	766
К 90-летию со дня рождения Федора Ивановича Комарова	768
Вниманию авторов	772
Подписка на журнал	773

The invasive dental procedures in patients treating with warfarin: possibilities and prospects for safety	T.V. Kozlova, I.M. Makeyeva, V.Y. Doroshina, S.I. Bokareva685
Phosphodiesterase-5 inhibitors use in patients with erectile dysfunction and cardiovascular disease in clinical practice	M.N. Mamedov, G.G. Sharvadze, E.A. Poddubsky, A.K. Ausheva691
CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY	
Fixed low-dose combination of lisinopril and hydrochlorothiazide in the prevention of cardiovascular events in hypertensive patients	A.O. Shevchenko, O.P. Shevchenko697
Long-term therapy with acetylsalicylic acid. How to avoid the possible complications?	I.V. Zhirov703
New approaches of the hypertension treatment: from choosing the best drug to choose the optimum drugs combination	O.D. Ostromova, E.A. Smolyarchuk, I.V. Khvorostyanaya709
Potassium and magnesium drugs in the treatment of cardiovascular diseases in the practice of primary care physician	A.M. Shilov, M.V. Melnik, A.O. Osiya, A.S. Lishuta717
FROM THE JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	
Infiltrative Cardiovascular Diseases: Cardiomyopathies that look alike	J.B. Seward, G. Caslaing-Verzosa722
THERAPY GUIDELINES	
Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009)	The Task Force on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)733
The Infective endocarditis (prevention, diagnosis criteria and treatment): key points 2010.	A.A. Demin747
FORUMS	
The congress of the European Society of Cardiology 2010 in Stockholm: news for practitioners	S.Yu. Martsevich749
GUIDELINES FOR PAPER PREPARATION	
The Revised CONSORT Statement for Reporting Randomized Trials: Explanation and Elaboration (2001) (continuation)	D.G. Altman, K.F. Schulz, D. Moher, M. Egger, F. Davidoff, D. Elbourne, P.C. Gotzsche, T. Lang, for the CONSORT Group752
JUBILEE	
5 years with Rational Pharmacotherapy in Cardiology	764
To the jubilee of Veronica I. Skvortsova, Honoured Science Worker, corresponding member of Russian Academy of Medical Sciences, Deputy Minister of Health and Social Development Ministry	766
To the 90-th anniversary of the birth of Fedor I. Komarov	768
To author's attention	772
Subscription to the journal	773

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 β-адреноблокаторов на копулятивную функцию у больных артериальной гипертензией». Кардиология, 2004. 2. Ко Д.Т., Hebert P.R., Coffey C.S. et al. «β-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction». JAMA 2002, 288: 351–357.

ООО «Никомед Дистрибъшн Сентэ»: 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 2, т: (495) 933 5511, 502 1626, ф: (495) 502 1625, www.bisoprolol.ru, www.nycomed.ru. Рег. уд. МЗ РФ П № 012963/01. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению.



Министерство здравоохранения и социального развития
Российской Федерации

Российский кардиологический научно-производственный
комплекс Минздравсоцразвития

Всероссийское научное общество кардиологов



РОЛЬ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ В СНИЖЕНИИ СМЕРТНОСТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

III Всероссийская конференция «Неотложная кардиология – 2010»

Адрес оргкомитета: ФГУ РКНПК

121552, г. Москва. 3-я Черепковская ул., д.15А

Контактные телефоны: (495) 414-62-14, 414-61-18

Факс/автоответчик: (495) 414-62-14

E-mail: snn_cardio@mail.ru

www.cardioweb.ru

23 – 24 ноября, 2010 года
г. Москва

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К АНАЛИЗУ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

С.А. Трушелёв*, Р.Г. Оганов

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

Методические подходы к анализу результатов научно-исследовательской деятельности

С.А. Трушелёв*, Р.Г. Оганов

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

Рассмотрено значение научной медицинской информации и индикаторов ее влияния (публикационная активность исследователя, цитируемость, импакт-фактор, индекс Хирша и др.). Отмечены источники формирования соответствующих индикаторов. Сообщение содержит сведения о научометрических показателях зарубежных и российских научных журналов, специализирующихся в области кардиологии.

Ключевые слова: медицинская информация, наука, факторы влияния, медицина, кардиология.

РФК 2010;6(5):623-630

Methodical approaches to the analysis of the results of research activities

S.A. Trushchelev*, R.G. Oganov

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

The value of scientific medical information and its impact indicators (researcher's publishing activity, citation, impact factor, Hirsch index, etc) is considered. Sources of relevant indicators are specified. Data on scientometric indicators of Russian and international scientific cardiology journals are presented.

Key words: medical information, science, impact factor, medicine, cardiology.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):623-630

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

Введение

Растущая социальная значимость науки обуславливает пристальное внимание ко всем факторам, от которых зависит ее развитие, в том числе и к состоянию системы учета результатов научно-исследовательской деятельности. Это та область деятельности, вне которой эффективное управление современной наукой невозможно.

В некоторых передовых экономически развитых странах реализуются программы оценки научно-исследовательской деятельности, включающие в качестве одной из составляющих количественные показатели результатов деятельности организаций. Так, британская программа Research Assessment Exercise предусматривает оценку результативности национальных университетов с 4-летней периодичностью, и на основе этого рейтинга университетам предоставляется финансирование [1]. Австралийское правительство реализует программу Research Quality Framework [2]. На основе мета-данных университетских репозиториев и инди-

каторов Thomson Scientific производится анализ производительности организаций, научных лабораторий и отдельных ученых.

Система учета результатов научно-исследовательской деятельности в России

В Российской Федерации также разрабатываются системы учета результатов научно-исследовательской деятельности. В Федеральном законе № 127-ФЗ от 23.08.96 г. «О науке и государственной научно-технической политике» определены основные цели государственной научно-технической политики: развитие, рациональное размещение и эффективное использование научно-технического потенциала; увеличение вклада науки и техники в развитие экономики государства, реализацию важнейших социальных задач; обеспечение прогрессивных структурных преобразований в области материального производства, повышение его эффективности и конкурентоспособности продукции; улучшение экологической обстановки и защиты информационных ресурсов государства; укрепление обороноспособности государства и безопасности личности, общества и государства; упрочение взаимосвязи науки и образования. Постановлением Правительства РФ от 8 апреля 2009 г. № 312 «Об оценке результативности деятельности научных организа-

Сведения об авторах:

Трушелёв Сергей Андреевич – к.м.н., в.н.с. отдела координации и внедрения научных исследований ГНИЦ ПМ, доцент Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ
Оганов Рафаэль Гегамович – д.м.н., профессор, академик РАМН, директор ГНИЦ ПМ, Президент ВНОК

ций, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения» утверждены Правила оценки результативности деятельности научных организаций. На основе установленных показателей научные организации будут отнесены к одной из следующих категорий:

- 1-я категория – научные организации-лидеры;
- 2-я категория – стабильные научные организации, демонстрирующие удовлетворительную результативность;
- 3-я категория – научные организации, утратившие научный профиль и перспективы развития.

В связи с внедрением количественных подходов к оценке эффективности деятельности научных коллективов, качества научной продукции и выделенных на ее осуществление ресурсов активно разрабатываются научометрические системы [3]. Для научометрического анализа, объектом которого выступает научная область или научно-исследовательское направление, предпочтительно использовать результаты анализа информационного потока научной продукции (журнальные публикации, патенты, диссертации, зарегистрированные технологии и др.). Журнальные статьи, как наиболее массовый вид публикаций, представляют важнейший интерес для анализа масштабов, структуры и источников развития исследований. Патент – разновидность научно-технической литературы, которая, с одной стороны, имеет интеллектуальную ценность, а с другой – позволяет определять появление новых технологических возможностей в той или иной области. Диссертация отражает этап квалификационного роста и суммарный вклад конкретного ученого. По совокупности диссертаций, написанных в научном коллективе, можно оценивать развитие научной школы как неформального творческого коллектива. Это важно при оценке кадрового потенциала науки.

Важной методической проблемой мониторинга документопотока является обеспечение высокого качества инструментария (процесс измерения, статистическая обработка результатов и их адекватная интерпретация). Информация, полученная в процессе исследования, должна быть обработана, структурирована и сформирована в виде баз данных. В мировом документопотоке научной информации наиболее известны два мощных научометрических инструмента – Web of Science и Scopus. Первый – продукт Института научной информации США – индексирует более 8 700 периодических изданий, второй – продукт компании Elsevier – мониторит более 15 000 действующих журналов. В обоих базах данных явно доминируют публикации на английском языке. Этот аспект не устраивает многих ученых и менеджеров науки, поэтому в разных странах и регионах разработаны свои системы научометрии (Евросоюз, Россия, Китай, Япония и т.д.).

В России с 2005 г. активно развивается Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ). Эта национальная информационно-аналитическая система предназначена не только для оперативного обеспечения научных исследований актуальной справочно-библиографической информацией. РИНЦ также является мощным инструментом, позволяющим осуществлять оценку результативности и эффективности деятельности научно-исследовательских организаций, ученых, определять уровень научных журналов и т.д. Ожидается, что этот инструмент уже в ближайшем будущем предоставит возможность объективного сравнения отечественных журналов с лучшими зарубежными изданиями.

РИНЦ функционирует на базе «Научной электронной библиотеки» (<http://www.elibrary.ru>) – крупнейшего российского информационного портала в области науки, технологии, медицины и образования. В ее базе данных по состоянию на 09.08.2010 число наименований журналов составило 30 509, из них российских – 6 180, а по тематике «Медицина и здравоохранение» – 1 017. В этой библиотеке общее число журнальных публикаций составляет 13 356 464, а общее число пристатейных ссылок – 68 870 521. Такой ресурс позволяет привязывать ссылки не только к российским, но и к зарубежным источникам.

Изучение документопотока дает возможность обнаружить тенденции и определить темп развития конкретного научного направления, выявить наиболее эффективные научные коллективы [3-5].

С этими процессами тесно связана проблема совершенствования качества научного продукта. Некоторые эксперты по проблемам методологии науки отмечают, что современные исследования сильно подвержены случайным и систематическим ошибкам, имеют погрешности научного обоснования [6,7]. Вред, приносимый ошибками такого рода, очевиден, особенно в медицине: исследователь заявляет о «статистически достоверном» эффекте лечения, редактор помещает статью в журнал, а врач, неспособный критически оценить публикацию, применяет неэффективный метод лечения. В конце этой цепи находится больной, который и расплачивается за все, подвергаясь неестественному риску и не получая действительно эффективного лечения. Не следует сбрасывать со счетов и ущерб от самого факта проведения бессмысленных исследований. Деньги и подопытные животные приносятся в жертву науке, больные рисуют ради сбора ошибочно интерпретируемых данных [8].

Из этого следует, что качество медицинской информации – важнейшая потребительская характеристика – совокупность свойств, отражающих степень пригодности конкретной информации об объектах и их взаимосвязях для достижения целей, стоящих перед пользователем [9]. Качественную характеристику на-

учной медицинской информации определяют такие свойства, как актуальность, точность, достоверность, верифицируемость, репрезентативность, содержательность, достаточность, устойчивость, своевременность, доступность.

Научную медицинскую информацию составляют сведения из научных и профессиональных публикаций, отражающих объективные закономерности развития направлений медицины, здравоохранения, смежных фундаментальных и прикладных научных дисциплин соответственно современному состоянию медицинской науки и практики.

Количество источников научной медицинской информации быстро растет, удваиваясь каждые 5-7 лет. Ежегодно в мире издается более 35 000 книг по медицине и здравоохранению. В том числе в Российской Федерации по разделу «Медицинская и спортивная литература» в 2008 г. вышло 6 934 наименования брошюр и книг общим тиражом 32,1 млн экземпляров [10]. Фонд Центральной научной медицинской библиотеки (<http://www.scsml.rssi.ru>) насчитывает 3 млн экземпляров отечественной и зарубежной медицинской литературы (в том числе научных трудов, переводов, диссертаций и их авторефератов, депонированных рукописей и т.д.).

Количество медико-биологических журналов в современном обществе огромно и достигает нескольких десятков тысяч. Одновременно со стремительно увеличивающимся потоком медицинских публикаций возникают и проблемы. Среди последних особенно ощущаются затруднения в поиске информации и недопотребление ее, а также языковые и терминологические трудности вследствие расширения медицинской лексики и др. Необходимость изучения и решения указанных проблем привела к появлению специальной дисциплины – медицинской информатики, осуществляющей анализ и выработку новых технологий научно-информационной деятельности в отрасли. Последнее основано на использовании достижений информатики – науки, изучающей общие свойства и структуру научной информации, а также процессы ее создания, переработки и передачи.

Научно обоснованная медицинская информация необходима для принятия решений на любом из уровней управления здравоохранением и медицинской наукой, однако относительно недавно информацию стали рассматривать как общий и ценный ресурс, который необходимо планировать, регулировать, финансировать и возобновлять [11, 12]. В связи с этим в последнее время все чаще обращаются к изучению документотока научной продукции на основе параметрических критериев. Разработаны показатели активности, воздействия и оперативности, индексы Прайса, Хирша, импакт-факторы, индикаторы результативности на-

учной деятельности и др. Рассмотрим некоторые из них.

Показатель публикационной активности

Количественный анализ публикационной активности – самый простой и естественный подход к определению научного вклада. Это один из достоверных и наглядных индикаторов продуктивности ученого, научной организации, отрасли науки. Он лежит в основе большинства формализованных систем оценки продуктивности научных кадров. Опубликованный научный труд (журнальная статья, книга и т.д.) помимо информационно-индикативной функции (оповещение научного сообщества о результатах научного поиска) закрепляет интеллектуальные права исследователя и отражает его отношение к труду предшественников посредством цитирования их работ. Опубликованные результаты научного поиска превращаются в частичку всемирного объема знаний.

Некоторые научоведы отмечают, что многие публикации остаются невостребованными [13, 14]. Среди причин этого явления можно выделить сильное распределение медицинской информации по увеличивающемуся числу изданий. Так, в России по разделу «Кардиология» издаются более 20 научных журналов, ежегодно выпускаются более 10 сборников материалов научных конференций, а также множество руководств, монографий, учебников и др. Кроме того, многие многопрофильные научные журналы имеют рубрику по кардиологии.

В преодолении этой проблемы многие крупные издательства и библиотечные фонды создают собственные базы данных и поисковые системы. Среди отечественных информационных ресурсов известны и наиболее популярны «Российская государственная библиотека» (<http://www.rsl.ru>), «Центральная научная медицинская библиотека Первого МГМУ имени И.М. Сеченова» (<http://www.scsml.rssi.ru>), «Научная электронная библиотека» (<http://www.elibrary.ru>), «Всероссийский институт научной и технической информации РАН» (<http://www.viniti.ru>). Эти фонды входят в число организаций, куда направляется обязательный экземпляр каждого вышедшего издания. Среди зарубежных библиотечных фондов отметим крупный специализированный информационный ресурс в области медицины «The U.S. National Library of Medicine» (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Отмеченные информационные ресурсы позволяют при удаленном доступе в режиме реального времени провести поиск по интересующей теме, автору, дате или периоду времени, ключевым словам и другим признакам. При этом часто предоставляется не только аннотация, но и открытый доступ к публикации. В этих же базах данных можно произвести библиографический поиск собственных научных трудов и убедиться в их «види-

мости».

Чтобы обеспечить наилучшую видимость своих научных сообщений врач-исследователь должен выработать стиль «публикационного поведения». При этом надо ориентироваться на специализированные журналы с высоким фактором влияния [15].

Индекс цитирования

Индекс цитирования — принятая в научном сообществе мера значимости деятельности ученого. Величина индекса определяется количеством ссылок в других источниках. Библиографическая ссылка на источник — важная этико-правовая норма в сфере науки. Ссылки можно рассматривать как показатель научной коммуникации. Считается, что это объективный показатель, поскольку его невозможно «организовать» [14]. Статистика научного цитирования позволяет определить закономерности формирования науки, темпы развития научных школ, вероятные места «прорыва» в науке. Низкий коэффициент цитируемости журнала, ученого, научного коллектива свидетельствует об их малой заметности в научной среде. Высокая цитируемость статей обычно указывает на их полезность, однако низкий показатель цитируемости не отожествляет их малую ценность.

В области кардиоваскулярной патологии наиболее цитируемая статья — P. Libby, P.M. Ridker, A. Maseri «Inflammation and atherosclerosis», вышедшая в журнале «Circulation» в 2002 г. На это научное сообщение установлено 6 117 ссылок. Статья находится в свободном доступе (<http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/105/9/1135.pdf>) и с ней можно ознакомиться.

Давность и структура ссылок на научные работы — информативные наукометрические показатели. Так, ссылки на новые работы характерны для молодых и быстро развивающихся научных направлений, а ориентация на архивные источники свидетельствует не только о существовании старых и нерешённых проблем, но иногда и об отставании исследовательских направлений.

Ссылки не только фиксируют связь той или иной работы со статьями предшественников, но и в неявной форме указывают на место и роль цитируемого автора в научном сообществе. Частота цитирования сильно коррелирует с известностью автора сообщения, наличием у него научных премий, поэтому частое цитирование можно считать признаком важности исследователя [15].

Показатель количества ссылок на публикации сотрудников (цитируемость) свидетельствует об авторитетности и важности коммуникаций внутри научной организации, взаимном научном интересе, развитии и устойчивости научной школы.

Индекс влияния издания

Индекс влияния издания (импакт-фактор, ИФ) — численный показатель важности научного журнала. Впервые этот показатель стали использовать в 1873 г. при анализе цитируемости юридической литературы. С 1960-х годов этот индекс ежегодно рассчитывают по разным наукам в Институте научной информации (Institute for Scientific Information, ISI) и публикуют в «Journal Citation Report» (Thomson Scientific, USA).

В последнее время руководители и эксперты в области науки все чаще (в том числе и в России) обращаются к ИФ, определяя уровень журналов, качество статей, опубликованных в них, а также оценивая уровень конкурсных заявок на финансовую поддержку исследователей. Установлено, что ИФ журнала зависит от области исследований и его типа. Из года в год он может заметно меняться, опускаясь до предельно низких значений (например, при изменении названия журнала). Тем не менее, общепризнано, что ИФ — один из важных критериев, по которому можно сопоставлять уровень научных исследований в близких областях знаний. В 2009 г. наибольший ИФ среди медицинских периодических изданий был у «New England Journal of Medicine» (<http://www.nejm.org>) и составил 47,05.

Расчет импакт-фактора основан на 3-летнем периоде. Например, импакт-фактор журнала в 2009 году (ИФ2009) вычисляют следующим образом: ИФ2009 = А/В, где А — число цитирований статей, опубликованных в данном журнале в 2007–2008 гг. и в течение 2009 года мониторируемы в определенной совокупности журналов; В — число статей, опубликованных в данном журнале в 2007–2008 гг. Из методики расчета следует, что ИФ издания тем выше, чем чаще авторы ссылаются на свежие публикации. Журналы с высоким ИФ обычно имеют жесткую и многоступенчатую систему отбора и рецензирования научных рукописей.

На основе данных Web of Science (Интернет-версия ISI) нами составлена подборка научных журналов, специализирующихся в области кардиологии (таблица 1). Всего по этому направлению в 2003–2009 гг. индексировались 27 специализированных научных изданий, однако в таблицу мы включили только те научные журналы, у которых импакт-фактор рассчитывался не менее 3 раз и составлял более нуля.

Расчет ИФ может осуществлять только крупный библиотечный фонд. Так, в 2008 г. Институт научной информации производил мониторинг более 8 400 журналов (в том числе по медицине — 2 343) из 60 стран. В 2009 г. в Web of Science было включено 108 российских журналов, что составило 1,35% от совокупности мониторируемых журналов и 3,6% от всех журналов, выходящих в Российской Федерации. Эти факты заставляют задуматься о репрезентативности получаемых

Таблица 1. Импакт-факторы зарубежных научных журналов, специализирующихся в области кардиологии

Наименование журнала	Ежегодное количество статей	Импакт-фактор					
		2003	2004	2005	2006	2007	2008
«International Journal of Cardiology»	855	1,892	2,095	1,765	2,234	2,878	3,121
«American Journal of Cardiology»	696	3,059	3,14	3,059	3,015	3,603	3,905
«Journal of the American College of Cardiology»	462	7,599	9,133	9,2	9,701	11,054	11,438
«Pediatric Cardiology»	201	0,581	0	0,986	0,826	0,868	1,03
«Journal of Molecular and Cellular Cardiology»	179	4,954	4,198	3,872	4,859	5,246	5,054
«Journal of Electrocardiology»	136	0,542	0	0,852	0,912	1,069	1,126
«Cardiology»	120	1,127	1,585	2,092	1,795	1,701	1,837
«Canadian Journal of Cardiology»	107	1,369	1,297	1,357	1,134	1,422	1,796
«Clinical Cardiology»	93	1,221	1,069	1,108	0,989	1,067	1,211
«Clinical Research in Cardiology»	91	0	0	0	0	1,442	2,418
«Journal of Nuclear Cardiology»	86	1,629	1,849	2,08	2,44	2,359	2,442
«Current Opinion in Cardiology»	79	2,15	2,162	1,865	2,797	2,504	2,915
«Cardiology in the Young»	77	0,595	0	0,471	0,884	0,912	0,956
«Basic Research in Cardiology»	57	2,993	3,009	2,806	3,798	4,333	5,407
«Annals of Noninvasive Electrocardiology»	53	0,989	0	0,79	1,354	1,151	1,12
«Cardiology Clinics»	46	0	0	0	1,433	0,968	0,753
«American Journal of Geriatric Cardiology»	14	0	0	0	0	0,689	1,08
«Current Problems in Cardiology»	11	0,917	0	3,6	3,417	3,042	3,292
							3,957

данных, так как подавляющая часть отечественных научных публикаций остается «невидимой». Причины этого явления, как объективные, так и субъективные: языковый барьер, труднодоступность журналов, национальные особенности цитирования, локальная обособленность некоторых направлений науки и др.

Со сходными проблемами сталкиваются и в других неанглоязычных странах. Так, в Web of Science представлено только 30 из 4 000 научных журналов, выходящих в Китае, т.е. менее 1%. Для решения проблемы объективной количественной оценки научных результатов в Китае еще в 1989 г. был создан собственный индекс цитирования Chinese Science Citation Index, охватывающий более 1000 ведущих национальных журналов. Аналогичные проекты имеются в Японии (Citation Database for Japanese Papers), Тайване (Taiwan Humanities Citation Index) и Европе (Euro-Factor).

На основе данных РИНЦ нами составлена подборка некоторых отечественных научных журналов, специализирующихся в области кардиологии (таблица 2). Названия изданий приведены в соответствие с их местом в рейтинге РИНЦ 2009. Отметим, что в рейтинг РИНЦ 2009 включены 697 отечественных периодических изданий по всем направлениям наук.

Практическое значение ИФ еще состоит в том, что он отражает вероятность цитирования материала, опубликованного в данном журнале. Например, если один автор опубликовал в 2009 г. только одну статью

в журнале «Journal of the American College of Cardiology» (ИФ2009 = 12,535), то ожидаемое число ссылок («откликов») на это сообщение будет 12-13. Если другой автор опубликовал в этом же году 10 статей, но в нескольких журналах со средним ИФ2009 = 0,25, то ожидаемый «отклик» составит 2-3 ссылки на все публикации. Таким образом, этот индикатор имеет численное выражение и его можно использовать для выявления воздействия ученого на научное сообщество, а также для сравнения его продуктивности с другими.

Показатель научной продуктивности исследователя

Индекс Хирша (H-index) – показатель научной продуктивности исследователя, основанный на соотношении количества его публикаций и их цитирования. Этот индекс объективен при сравнении показателей деятельности ученых, работающих в одной области исследований. Индекс Хирша коррелирует с продолжительностью активной научной деятельности исследователя в годах. Считается, что индекс более 10 баллов может быть одним из определяющих факторов в принятии решения о предоставлении исследователю карьерного и финансового приоритета в крупной исследовательской организации или университете.

Индекс Хирша является количественной характеристикой продуктивности учёного за весь период научной деятельности; он представлен в реферативных ба-

Таблица 2. Наукометрические показатели российских научных журналов, специализирующихся в области кардиологии

Наименование журнала	Наукометрический показатель				
	Трехлетний импакт-фактор РИНЦ 2009	Коэффициент самоцитируемости, %	Время полужизни статей из журнала, процитированных в 2009 году	Время полужизни статей, процитированных в журнале в 2009 году	Место в рейтинге РИНЦ 2009
«Терапевтический архив»	0,439	15,1	8	7,2	6
«Сердечная недостаточность»	0,383	5,7	6,2	6,9	15
«Кардиоваскулярная терапия и профилактика»	0,377	18,7	4,3	7,5	86
«Кардиология»	0,369	0	8,2	-	121
«Сердце: журнал для практикующих врачей»	0,345	0	4,6	8	170
«Грудная и сердечно-сосудистая хирургия»	0,191	9,3	12,4	8,6	168
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»	0,196	7,3	2,4	6,9	240
«Клиническая физиология кровообращения»	0,213	21,1	8,9	8,4	276
«Российский кардиологический журнал»	0,222	9	4,9	7,5	316
«Бюллетень научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания»	0,187	35,7	4,9	9	332
«Детские болезни сердца и сосудов»	0,124	33,3	4,2	9,6	463
«Вестник аритмологии»	0,015	0	8,4	-	696

зах данных Scopus и Web of Science. Этот индекс можно также получить от крупных поставщиков информационных услуг и университетов: «Google» (<http://code.google.com/p/citations-gadget/>), «Lille University of Science and Technology» (<http://interaction.lille.inria.fr/~roussel/projects/scholarindex/index.cgi>), РИНЦ (<http://elibrary.ru>). Используя доступ через «Google», мы установили, что авторы вышеуказанной статьи имеют очень высокие показатели индекса Хирша: P. Libby – 146, P.M. Ridker – 119, A. Maseri – 85. Следовательно, эти авторы – научные лидеры, существенно влияющие на формирование знания в научном сообществе.

К достоинствам индекса Хирша относят то, что он отсеивает «случайных» соавторов; этот показатель высок у тех авторов, которые имеют большое количество публикаций, и многие из них часто цитируются. Установлено, что этот индекс будет одинаково низок как у автора одной сверхпопулярной статьи, так и у автора множества работ, процитированных не более одного раза. Однако этот индикатор может дать неверную оценку значимости исследователя. В частности, короткая карьера учёного приводит к недооценке его работ.

При обращении к общедоступным базам данных в Интернете следует учитывать, что данные этих сервисов могут быть неполными. У российских исследователей величина индекса часто бывает занижена из-за особенностей транскрипции и перевода их фамилий и названий журналов.

Индекс оперативности

В наукометрии важно знать, насколько быстро распространяются в научном сообществе сведения о результатах научных исследований. Это отражает индекс оперативности. Его вычисляют как отношение числа полученных журналом в определенном году цитат к суммарному числу статей, вышедших за данный год в журнале [16]. По данным Web of Science [17], в 2006 г. было установлено, что в области медицины и здравоохранения 938 из 1 835 публикаций оперативно отображались только в 10% журналах с высокими импакт-факторами. Это означает, что более половины документов публикуются в журналах высокого качества.

Из формулы расчета индекса также следует, что часто выпускаемые журналы могут иметь преимущество по этому показателю, потому что у статьи, опубликованной в начале года, есть больше шансов быть процитированной в этом же году. У многих журналов, которые издаются нечасто или в конце года, индекс оперативности низкий.

Показатель, отражающий быстроту цитирования

Известность статьи в научном мире отражает показатель быстроты ее цитирования. Расчет этого индекса производят по формуле: $IS = m/m^*$, где m – количество ссылок на литературу, изданную не более 5 лет назад; m^* – количество ссылок на литературу, издан-

ную не более года назад. Этот показатель можно использовать для изучения активности объекта (исследователя, издания и др.) на переднем крае науки.

Индекс Прайса

Индекс Прайса [18] вычисляют по формуле: $IP = m/n$, где m – количество ссылок на литературу, изданную менее 5 лет; n – количество ссылок на литературу, изданную более 5 лет назад (архивную литературу). По этому показателю можно оценивать влияние журнала, научно-исследовательской организации, отдельного ученого (и даже отдельной страны) на фронт научных разработок. Изучение статистических данных показало, что индекс Прайса по всем типам наук составляет около 50%. Низкий индекс указывает на особый тип исследований, при котором ученый усваивает сначала все известное по данному вопросу, потом дает усвоенно-му «созреть» в своем разуме и, наконец, извлекает из него новое решение.

Индекс самоцитирования

Индекс самоцитирования равен отношению числа ссылок в публикациях журнала на тот же самый журнал к общему числу цитирований, которые были произведены из этого журнала [16]. Иными словами, коэффициент самоцитирования – это доля ссылок на журнал во всех сделанных цитированиях. Считается, что высокий коэффициент самоцитирования свидетельствует о замкнутости и изолированности дисциплины, в которой специализируется издание [4]. Обнаружена закономерность: журналы с высоким коэффициентом самоцитируемости – малоцитируемые издания [16].

В научном сообществе отношение к цитированию собственных работ неоднозначное (чаще негативное). Встречаются публикации, когда пристатейный список литературы состоит преимущественно из перечисления трудов автора. Однако в научном мире принято при использовании научных данных, фактов и идей ссылаться на других авторов, используя систему библиографического описания источника, а результаты своих изысканий доказывать статистически. Если автору необходимо отметить, что научное сообщение стало продолжением ранее опубликованного материала или показать какую-то другую связь, то следует прибегать к иным способам индикации собственных работ, без включения ссылки в список литературы. Считается, что самоцитирование может существенно исказить общую картину описываемого явления.

Индекс долголетия научной информации

Востребованность научной информации, продолжительность ее влияния отражает индекс полужизни публикации. Этот параметр тоже основан на системе цитат-анализа. По числу ссылок можно определить, как

быстро изменяется цитируемость, например, в 2 раза (период полужизни). Эта закономерность – аналог периода полураспада радиоактивных элементов – показатель, отражающий быстроту обновления знания, интенсивность прогресса. Для биомедицинской литературы он равен 3 годам (в основном за счет «короткоживущей» биологической литературы), в физике – 4,6 года, в математике – 10,5 года [15]. В таблице 2 приведены показатели продолжительности (времени) полужизни статей некоторых отечественных журналов. Видно, что эти показатели значительно большие в сравнении со средним по биомедицине – свидетельство медленного обновления знания.

Показатель результативности научной деятельности

Показатель результативности научной деятельности (ПРНД) – комплексный индикатор оценки деятельности научных работников, определяемый на основе учета результатов их работы за предыдущие 2 года. Разработан в Российской академии наук. Введен приказом Минобрнауки России, Минздравсоцразвития России, РАН от 03 ноября 2006 г. № 273 «Об утверждении видов, порядка и условий применения стимулирующих выплат, обеспечивающих повышение результативности деятельности научных работников и руководителей научных учреждений и научных работников научных центров Российской академии наук» (http://www.edu.ru/db-mon/mo/Data/d_06/prm273-2.htm). Показатель рассчитывают по формуле: $ПРНД = kG + pM + rU + hD + sK + bP + gR$, где G – публикации в журналах; M – монографии; U – учебники; D – доклады на конференциях; K – научно-образовательные курсы; P – патенты; R – научное руководство; k, p, r, h, s, b, g – весовые коэффициенты, которые можно найти в приложении 2 к упомянутому выше приказу.

Заключение

Современный научометрический подход позволяет составить общее представление о результатах научно-исследовательской деятельности в отрасли науки, научном коллективе, а также об использовании этих результатов в научном сообществе. Существенную помощь в этом оказывает Российский индекс научного цитирования. Дальнейшее развитие средств электронного документооборота, систем анализа и визуализации потока научной продукции, расширение номенклатуры единиц учета, введение комплексных показателей будет способствовать объективизации оценки научно-исследовательской деятельности и профессионального влияния.

Практическое значение индикаторов состоит в том, что потребители научной медицинской информации

(организаторы здравоохранения, менеджеры медицинской науки, практикующие врачи, научные работники и др.) вполне могут делать свой выбор, ориентируясь на научометрические показатели изданий, так как журналы с высоким импакт-фактором имеют жесткую систему отбора публикаций, выпускают высококачественную продукцию. По сравнению с зарубежными научными журналами, специализирующимиися в области кардиологии, у отечественных изданий

показатели импакт-фактора ниже. В связи с этим издателям и редакторам в развитии качества своих научных журналов также необходимо опираться на научометрические параметры. Современный подход к планированию издательской деятельности предполагает непрерывный процесс оценки уровня продукции и использование лучших достижений других организаций.

Литература

1. RAE Manager's Report April 2009 [Electronic resource]. Available on URL: <http://www.rae.ac.uk/pubs/2009/manager/manager.pdf> (Date Treatment August 25, 2010).
2. Research Quality Framework: Assessing the quality and impact of research in Australia [Electronic resource] 2006. Available on URL: http://www.dest.gov.au/NR/rdonlyres/EC11695D-B59D-4879-A84D-87004AA22FD2/14099/rqf_quality_metrics.pdf (Date Treatment August 25, 2010).
3. Markusova V.A. Who and how to measure science? Vestnik vysshey shkoly 2002; 12: 42-46. Russian. (Маркусова В.А. Кто и как измеряет науку? Вестник высшей школы 2002; 12: 42-46).
4. Price D.S. The exponential curve of science. Discovery 1956; 17(6):240-243.
5. Rousseau R. Journal Evaluation: Technical and Practical Issues. Library Trends 2002; 50 (3): 418-439.
6. Bashchinskij S.E. The quality of Russian scientific publications devoted to curative and preventive interventions. Mezhdunarodnyy zhurnal meditsinskoy praktiki 2005; 1: 32-36. Russian. (Башинский С.Е. Качество российских научных публикаций, посвященных лечебным и профилактическим вмешательствам. Международный журнал медицинской практики 2005; 1: 32-36).
7. Kudrina V.G. About the role of research expertise in the reform of medical science. Zdravookhranenie Rossijskoy Federatsii 1992; 6: 19-20. Russian. (Кудрина В.Г. О роли экспертизы исследований в условиях реформы медицинской науки. Здравоохранение Российской Федерации 1992; 6: 19-20).
8. Glantz S.A. Primer of Biostatistics. New York: McGraw-Hill; 1994.
9. Fomin V.N. Qualimetry. Quality management. Certification. M.: Os-89; 2008. Russian. (Фомин В. Н. Квалиметрия. Управление качеством. Сертификация. М.: Ось-89; 2008).
10. Kirilova L.A., Sukhorukov K.M. Again, a record! Statistics of Russian book publishing in 2008. Bibliografiya 2009;2:3-7. Russian. (Кирилова Л.А., Сухоруков К.М. И снова рекорд! Статистика российского книгоиздания в 2008 г. Библиография 2009;2:3-7)
11. Kaygorodova T.V. Scientific and information support for decision making in medicine and healthcare. Sotsialnye aspekty zdorovya naseleniya 2009; 12(4): 17. Russian. (Кайгородова Т.В. Научно-информационное обеспечение принятия решений в медицине и здравоохранении. Социальные аспекты здоровья населения 2009; 12(4): 17).
12. Bordons M., Fernandez M.T., Gomez I. Advantages and limitations in the use of impact factor measures for the assessment of research performance in a peripheral country. Scientometrics 2002; 53 (2): 195-206.
13. Alferov A.A. Scientist and Information. In: Karpov M.M., editor. Science and scientific creativity (Proceedings). Rostov-on-Don: Izdatelstvo Rostovskogo universiteta; 1981. S. 5-22. Russian. (Алферов А.А. Ученый и информация. В: Карпов М.М., редактор. Наука и научное творчество (сборник научных трудов). Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского университета; 1981. С. 5-22).
14. Zorin N.A. Scientometrics in medicine. Mezhdunarodnyy zhurnal meditsinskoy praktiki 2006; 5: 18-36. Russian. (Зорин Н.А. Наукометрия в медицине. Международный журнал медицинской практики 2006; 5: 18-36).
15. Vlasov V.V. Significance of scientific publication in professional journals. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2010; 7: 86-89. Russian. (Власов В.В. Значение научных публикаций в специализированных журналах. Журнал неврологии и психиатрии 2010; 7: 86-89).
16. Pislyakov V.V. Evaluation of scientific knowledge based on citation indexes. Sociological Journal 2007;1:128-140. Russian. (Писляков В.В. Методы оценки научного знания по показателям цитирования. Социологический журнал 2007; 1: 128-140).
17. Bibliometric Analysis for the U.S. Environmental Protection Agency/Office of Research and Development's Human Health Research Program 2006 [Electronic resource]. Available on: URL: http://www.epa.gov/hhrp/files/human_health_bibliometric_analysis.pdf (Date Treatment August 25, 2010).
18. Price D.S. Quota of citations in the exact and inexact science, technology and non-science. Voprosy filosofii 1971; 3: 149-155. Russian. (Прайс Д.С. Квоты цитирования в точных и неточных науках, технике и не-науке. Вопросы философии 1971; 3: 149-155).

Поступила 26.08.2010
Принята в печать 09.09.2010

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

INTERRELATION BETWEEN PERSISTENT NECROSIS OF CARDIOMYOCYTES AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

E.N. Golovenko*, D.A. Napalkov, V.A. Sulimov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8/2, Moscow, 119991 Russia

Interrelation between persistent necrosis of cardiomyocytes and prognosis in patients with chronic heart failure

E.N. Golovenko*, D.A. Napalkov, V.A. Sulimov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8/2, Moscow, 119991 Russia

Background. Chronic heart failure (CHF) progression is accompanied by remodeling of muscular, collagen and vascular elements of myocardium. This can lead to increase in serum concentrations of myocardial lesion markers (cardiac troponin I (TrI) and myoglobin) which seem to correlate with poor prognosis in patients with CHF.

Aim. To estimate correlations between cardiac TrI, myoglobin, creatine phosphokinase MB-fraction (MB-CPK) serum concentrations and disease severity and prognosis in CHF patients.

Material and methods. Fifty eight patients with CHF of different etiology were included into the study. Physical examination, clinical and biochemical blood assays, chest X-ray study, echocardiography and ECG daily monitoring (initially and at the end of the study) were carried out. TrI and myoglobin levels were estimated by immunoenzymometric assay. The follow-up period was 6 months. The following end points were used: CHF worsening caused hospital admission, acute myocardial infarction, and lethal outcome.

Results. Mean TrI and myoglobin concentrations equaled 0.04 [0.02; 0.06] ng/ml and 62.95 [35.86; 77.28] µg/l, respectively. Demographic characteristics of patients (gender, age) did not influence these markers levels. TrI concentration correlated with CHF severity: it was significantly higher in patients with CHF of functional class (FC) III-IV than in those with CHF of FC I-II ($p<0.001$). Negative correlation was revealed between TrI level and ejection fraction ($p<0.001$). TrI concentration was significantly higher in patients with life-threatening ventricular arrhythmia than in patients without it ($p=0.001$). Besides, TrI level was significantly higher in patients with registered end points than in those with stable CHF course ($p=0.001$).

Conclusion. TrI correlates with CHF severity and probably has prognostic value in these patients.

Key words: chronic heart failure, troponin I, myoglobin, prognosis.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):631-638

Взаимосвязь персистирующего некроза кардиомиоцитов и прогноза больных хронической сердечной недостаточностью

Е.Н. Головенко*, Д.А. Напалков, В.А. Сулимов

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

Актуальность. Прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) сопровождается ремоделированием мышечного, коллагенового и сосудистого компонентов миокарда. Это может сопровождаться повышением содержания маркеров повреждения миокарда (сердечного тропонина I (трI) и миоглобина) в сыворотке. Последнее, по-видимому, связано с неблагоприятным прогнозом пациентов с ХСН.

Цель. Изучить связь уровней сердечного трI, миоглобина, МВ-фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК) в сыворотке, тяжести течения заболевания и прогноза у пациентов с ХСН.

Материал и методы. В исследование включены 58 пациентов с ХСН различной этиологии. Пациентам проведены физикальное обследование, общий и биохимический анализ крови, рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография и суточное мониторирование ЭКГ (исходно и по окончании исследования). Уровни трI и миоглобина определяли путем иммуноферментного анализа. Длительность наблюдения составила 6 мес. В качестве конечных точек были приняты госпитализации в связи с усугублением тяжести ХСН, острый инфаркт миокарда, летальный исход.

Результаты. Содержание трI и миоглобина в среднем составило, соответственно, 0,04 [0,02; 0,06] нг/мл и 62,95 [35,86; 77,28] мкг/л. Демографические характеристики пациентов (пол, возраст) не влияли на уровни этих маркеров. Содержание трI было связано с тяжестью ХСН: у пациентов с 3-4 функциональным классом (ФК) ХСН его уровень был достоверно выше, чем у пациентов с 1-2 ФК ХСН ($p<0,001$). Выявлена обратная зависимость между уровнем трI и фракцией выброса ($p<0,001$). У больных с жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями уровень трI был достоверно выше, чем без оных ($p=0,001$). У пациентов, у которых были зарегистрированы конечные точки, уровень трI значительно превышал его содержание у пациентов со стабильным течением ХСН ($p=0,001$).

Заключение. Уровень трI коррелирует с тяжестью ХСН и может иметь прогностическое значение у этих пациентов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, тропонин I, миоглобин, прогноз.

РФК 2010;6(5):631-638

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): elenagolovenko@gmail.com

Improvement of cardio-vascular diseases (CCD) treatment and increase in longevity explain annual augmenta-

Author information:

Elena N. Golovenko – PG student of Faculty therapy chair №1 of the I.M. Sechenov First MSMU

Dmitri A. Napalkov – Ph.D., MD, associate professor of the same chair

Vitali A. Sulimov – Ph.D., MD, Professor, Head of the same chair

Сведения об авторах:

Головенко Елена Николаевна – аспирант кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Напалков Дмитрий Александрович – к.м.н., доцент

той же кафедры

Сулимов Виталий Андреевич – д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

Ежегодный рост распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН) объясняется увеличением продолжительности жизни пациентов и повышением эффективности лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Несмотря на достижения в медицине, частота госпитализаций и летальных исходов у больных ХСН остается высокой. В связи с ее огромной социальной значимостью выявление и изучение маркеров неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН представляет перспективное направление.

Известно, что ремоделирование мышечного, коллагенового и сосудистого компонентов миокарда сопутствует трансформации бессимптомного нарушения

tion of chronic heart failure (CHF) incidence. Despite progress in CHF therapy hospital admission and mortality rates are still high. It is important to reveal and study poor prognosis markers in CHF patients due to high social importance of the disease.

Remodeling of muscular, collagenous and vascular elements of myocardium associates with transformation of latent myocardial dysfunction into manifest CHF [1]. Morphology of severe heart failure is characterized by presence of cardiomyocytes destruction locuses, structural anomalies of viable cardiomyocytes and fibrosis progression [2,3]. Small focuses of necrosis not only worsen myocardial contractive function, but can also cause life-threatening heart rate disorders and sudden cardiac death when localized in cardiac conduction system. Sudden cardiac death makes up 30-50% of lethal outcomes in patients with end-stage CHF [4]. Small focuses of necrosis are supposed to release specific markers of myocardial lesion in circulation. Correlation between cardiomyocytes destruction, increase in cardiospecific markers level, and CHF severity was first noted by Missov et al. in 1995 [5]. Additional studies are needed to evaluate significance of cardiospecific markers of myocardial necrosis in CHF patients for cardio-vascular risk calculation.

The aim of our study was to evaluate correlation between concentrations of cardiomyocytes necrosis specific markers (troponin I (TrI), myoglobin, and MB-fraction of creatine phosphokinase (MB-CPK) in serum, disease severity, and prognosis in CHF patients.

Material and methods

A total of 58 patients with clinical signs of CHF (at rest and/or at exercise), left ventricle ejection fraction (LVEF) < 50% and/or myocardial diastolic dysfunction were included into the study. Patients were included regardless of etiology, stage, and functional class of disease.

Exclusion criteria were: acute myocardial infarction or unstable angina pectoris during previous two months; percutaenous coronary interventions, aortocoronary bypass surgery, electrical cardioversion within one year before the study; myocarditis, significant renal, hepatic or pulmonary insufficiency, oncological diseases, systemic illness, acute and chronic skeletal muscle diseases, sepsis, DIC syndrome, and cytostatics therapy.

At the beginning of the study serum lipid spectrum was estimated, kidneys function examined, and urine assays evaluated. Chest X-ray study was carried out to detect congestion signs, pleural effusion presence, and cardiac borders enlargement. Echocardiographic study was carried out to evaluate LVEF and diastolic dysfunction signs. Holter ECG recording detected heart rate abnormalities.

TrI and myoglobin concentrations in serum were evaluated by enzyme-linked immunoassay. Creatine phosphokinase activity (total and MB-fraction) in serum was also examined.

функции сердца в манифестную XCH [1]. Морфологическая картина тяжелой сердечной недостаточности характеризуется наличием участков гибели кардиомиоцитов, структурными аномалиями жизнеспособных кардиомиоцитов и прогрессированием фиброза [2,3]. Мелкие очаги некроза, по-видимому, не только ухудшают сократительную функцию миокарда, но и при их локализации в проводящей системе сердца могут служить причиной жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти. Последняя определяет 30-50% летальных исходов пациентов с терминальной сердечной недостаточностью [4]. Предполагается, что появление мелких очагов некроза способствует высвобождению в кровоток специфических маркеров повреждения миокарда. Впервые о наличии связи между гибелю кардиомиоцитов, повышением уровня кардиоспецифических биомаркеров в сыворотке и тяжестью XCH упомянули в 1995 г Missov et al. [5]. В настоящее время для оценки значимости уровней кардиоспецифических биомаркеров некроза миокарда у больных XCH при расчете сердечно-сосудистого риска требуется проведение дополнительных исследований.

Целью нашего исследования явилось изучение связи уровней специфических биомаркеров некроза кардиомиоцитов (тромонин I (трI), миоглобин, МВ-фракция креатинфосфокиназы (МВ-КФК)) в сыворотке, тяжести течения заболевания и прогноза у пациентов с XCH.

Материал и методы

В исследование включены 58 пациентов с клиническими признаками XCH (в покое и/или при нагрузке) и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <50% и/или нарушением диастолической функции миокарда. Пациенты включались в исследование вне зависимости от этиологии, стадии и функционального класса заболевания.

Критерии исключения: острый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия в течение последних 2 мес; чрескожные коронарные вмешательства, аортокоронарное шунтирование, электрическая кардиоверсия в течение 1 года до исследования; миокардиты; клинически значимая почечная, печеночная или дыхательная недостаточность, онкологические заболевания, диффузные заболевания соединительной ткани, острые и хронические заболевания скелетной мускулатуры, сепсис, ДВС-синдром; прием цитостатиков.

При включении в исследование у всех пациентов проводили анализ крови с определением липидного спектра, оценку функции почек, общий анализ мочи. Для выявления признаков застоя в малом круге кровообращения, а также выпота в плевральную полость

Patients were followed up during 6 months. After that another examination was made, and end points were evaluated (CHF aggravation caused hospital admission, acute myocardial infarction, lethal outcome).

Treatment of patients complied with international guidelines: ACE-inhibitors, β -adrenoblockers, loop diuretics (when necessary). Target doses of drugs were achieved in majority of patients, but sometimes hypotension and/or bradycardia prevented dose increase. Patients with previous myocardial infarction or with ischemic heart disease with hyperlipidemia received statins (n=16; 27.6%). 35 Thirty five patients (60.3%) received spironolactone.

Data were processed with SPSS, version 17.0. Non-parametric methods were used: Mann-Whitney U-test and Spearman ρ -coefficient. Data are shown as median [25;75 percentile] or as per cent of the total amount of patients. ROC-analysis was carried out to evaluate sensitivity and specificity of cardiospecific markers. The ROC-curve (Receiver Operator Characteristic) shows correlation between the number of correctly classified positive instances and the number of incorrectly classified negative ones. A diagnosed value with zero degree of prognosis is depicted as a line tilted at 45 degrees angle (diagonal). The more concave the ROC-curve is the more accurate prognosis of test results is.

Results and discussion

Table 1 presents characteristics of the patients.

The median age was 68.8 [54.75; 71.25] years. Patients were predominantly men (n=35; 60.3%). CHF etiology was different: ischemic heart disease (IHD) – in 30 patients (51.7%), heart valve diseases – in 10 patients (17.2%), dilated cardiomyopathy (DCMP) – in 6 patients (10.3%), arterial hypertension – in 6 patients (10.3%), atrial fibrillation – in 3 patients (5.2%), pericarditis – in 2 patients (3.4%), and restrictive cardiomyopathy (RCMP) – in 1 patient (1.7%).

CHF of degree I was diagnosed in 7 (12.1%) patients, of degree IIA – in 14 patients (24.1%), of degree IIB – in 36 patients (62.1%) and of degree III – in 1 (1.7%) patient. Distribution of patients according to functional class (FC) was as follows: FC I – 9 (15.5%) patients, FC II – 16 patients (27.6%), FC III – 27 patients (46.6%), and FC IV – 6 patients (10.3%). The median LVEF defined using echocardiography was 42.5 [32.00; 46.50] %.

Median TnI and myoglobin concentrations in serum were 0.04 [0.02; 0.06] ng/ml and 62.95 [35.86; 77.28] mcg/l respectively. Fourteen patients (24.1%) had TnI level above 0.07 ng/ml, which is the reference standard of the used technique for myocardial infarction. Nine patients (15.5%) had myoglobin level above normal value (up to 85 mcg/l). Medians of the total CPK and of its MB-fraction were 66.5 [49.00; 154.47] units/l and 14.00 [9.50; 17.75] units/l respectively (normal values: CPK 32.0–294.0

и расширения границ сердца выполняли рентгенографию органов грудной клетки. Также проводилось эхокардиографическое исследование с оценкой ФВ ЛЖ и признаков диастолической дисфункции. При мониторировании ЭКГ по Холтеру выявлялись нарушения сердечного ритма.

Путем иммуноферментного анализа определяли уровни TnI и миоглобина в сыворотке крови пациентов. Также оценивалась активность КФК общей и МВ в сыворотке.

В течение 6 мес проводили наблюдение за пациентами; по истечении этого срока осуществляли повторное обследование и оценивали конечные точки (госпитализация в связи с усугублением тяжести ХСН, острый инфаркт миокарда, летальный исход).

Пациенты получали терапию в соответствии с международными рекомендациями: ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, при необходимости – петлевые диуретики. У большинства пациентов были достигнуты целевые дозы препаратов, однако в некоторых случаях увеличению доз препараторов препятствовало развитие гипотонии и/или брадикардии. Пациенты, перенесшие инфаркт миокарда или страдающие ИБС и имеющие гиперлипидемию, получали статины (n=16; 27.6%). 35 пациентов (60.3%) получали спиронолактон.

Обработка результатов проводилась с помощью SPSS, версия 17.0; при обработке использовались непараметрические методы: U-критерий Манна-Уитни и коэффициент ρ Спирмана. Данные представлены как медиана (25;75 перцентиль) или процент от общего числа пациентов. С целью оценки чувствительности и специфичности изменений уровня кардиоспецифических биомаркеров был проведен ROC-анализ. ROC-кривая (Receiver Operator Characteristic) показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных. Диагностируемое значение с нулевой степенью прогнозирования изображается линией, наклоненной под углом 45 градусов (диагональ). Чем более выгнута ROC-кривая, тем точнее является прогнозирование результатов теста.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Медиана возраста пациентов составила 68,8 [54,75; 71,25] лет. Среди больных преобладали мужчины (n=35; 60,3%). Пациенты имели различную этиологию ХСН: ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 30 (51,7%), поражение клапанного аппарата сердца – 10 (17,2%), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – 6 (10,3%), артериальная гипертония – 6 (10,3%), фибр-

Table 1. Characteristics of the patients

Index	Patients' data
Age*, years	68.8 [54.75; 71.65]
Gender, n (%)	
male	35 (60.3)
female	23 (39.7)
CHF etiology, n (%)	
ICD	30 (51.7)
Heart valve diseases	10 (17.2)
DCMP	6 (10.3)
Arterial hypertension	6 (10.5)
Atrial fibrillation	3 (5.2)
Pericarditis	2 (3.4)
RCMP	1 (1.7)
NYHA FC, n (%)	
FC I	9 (15.5)
FC II	16 (27.6)
FC III	27 (46.6)
FC IV	6 (10.3)
CHF stage by Strajesko-Vasilenko classification, n (%)	
I	7 (12.1)
IIa	14 (24.1)
IIb	36 (62.1)
III	1 (1.7)
Ejection fraction*, %	42.50 [32.00; 46.50]

* - data are shown as median [25;75 percentile]

Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметр	Данные пациентов
Возраст*, лет	68,8 [54,75; 71,65]
Пол, n (%)	
мужской	35 (60,3)
женский	23 (39,7)
Этиология ХСН, n(%)	
ИБС	30 (51,7)
Поражение клапанного аппарата	10 (17,2)
ДКМП	6 (10,3)
Артериальная гипертония	6 (10,5)
Фибрилляция предсердий	3 (5,2)
Перикардит	2 (3,4)
РКМП	1 (1,7)
ФК по NYHA, n (%)	
1 ФК	9 (15,5)
2 ФК	16 (27,6)
3 ФК	27 (46,6)
4 ФК	6 (10,3)
Стадия ХСН по Стражеско-Василенко, n (%)	
1 стадия	7 (12,1)
2а стадия	14 (24,1)
2б стадия	36 (62,1)
3 стадия	1 (1,7)
Фракция выброса*, %	42,50 [32,00; 46,50]

* – данные представлены как медиана (25;75 перцентиль)

рилляция предсердий – 3 (5,2%), перикардит – 2 (3,4%), рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) – 1 больной (1,7%).

ХСН 1 стадии имели 7 (12,1%) пациентов, 2а – 14 (24,1%), 2б – 36 (62,1%), 3 – 1 (1,7%). По функциональным классам (ФК) пациенты распределились следующим образом: 1 ФК – 9 (15,5%) пациентов; 2 ФК – 16 (27,6%); 3 ФК – 27 (46,6%) и 4 ФК – 6 (10,3%). Медиана ФВ ЛЖ, определенная при эхокардиографии, составила 42,50 [32,00; 46,50] %.

Медиана значений уровней трп и миоглобина в сыворотке составила, соответственно, 0,04 [0,02; 0,06] нг/мл и 62,95 [35,86; 77,28] мкг/л. Уровень трп был выше 0,07 нг/мл (референсное значение использованной методики для инфаркта миокарда) у 14 больных (24,1%). Уровень миоглобина был выше нормы (до 85 мкг/л) – у 9 больных (15,5%). Медиана уровня КФК общей и МВ в сыворотке составила 66,5 [49,00; 154,47] ед/л и 14,00 [9,50; 17,75] ед/л, соответственно (норма: КФК 32,0–294,0 ед/л; МВ-КФК 0–24,0 ед/л).

Уровень кардиоспецифических маркеров, а также тяжесть ХСН не зависели от демографических характеристик пациентов (пол, возраст). Статистически значимых различий между уровнями трп (0,04 [0,02; 0,07] нг/мл против 0,02 [0,01; 0,06] нг/мл; $p=0,08$) и тяжестью ХСН ($p=-0,148$, $p=0,2$) у пациентов мужского и женского пола не отмечено. Достоверной связи возраста пациентов с уровнем трп ($p=0,192$, $p=0,15$) и тяжестью ХСН ($p=0,293$, $p=0,08$) также не выявлено.

Уровень трп у пациентов с ишемической (0,05 [0,02; 0,07] нг/мл) и неишемической (0,03 [0,1; 0,05] нг/мл) этиологией ХСН значимо не различался ($p=0,2$). Вместе с тем, уровень трп был взаимосвязан с тяжестью ХСН: у пациентов с 3-4 ФК ХСН он был достоверно выше, чем у пациентов с 1-2 ФК ХСН (0,06 [0,035; 0,075] нг/мл против 0,02 [0,01; 0,03] нг/мл, соответственно; $p<0,001$) (рис. 1). Также была выявлена обратная зависимость между уровнем трп и ФВ ЛЖ ($p=-0,602$; $p<0,001$). При проведении ROC-анализа (рис. 2) было отмечено, что уровень трп в сыворотке больше или равный 0,055 нг/мл с 96%-ной специфичностью и 57,6%-ной чувствительностью свидетельствует о тяжелом течении ХСН.

У пациентов с содержанием трп в сыворотке ниже 0,07 нг/мл ФВ ЛЖ оказалась выше, чем у больных с содержанием трп выше 0,07 нг/мл (44,0 [37,3; 48,0] % против 30,0 [22,8; 41,0]%, $p<0,001$).

Кроме того, было отмечено, что уровень трп у пациентов, имеющих признаки нарушения кровообращения по малому кругу, превосходит таковой у пациентов без застойных явлений (0,06 [0,02; 0,08] нг/мл против 0,02 [0,01; 0,05] нг/мл, $p=0,012$). Для нару-

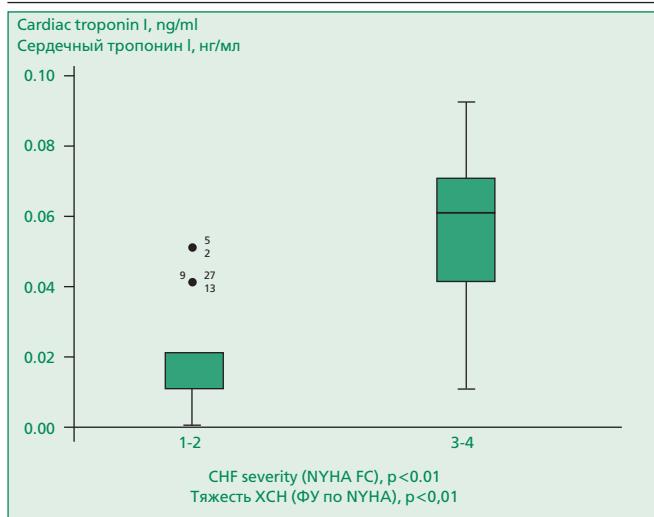


Figure 1. Troponin I concentration depending on CHF severity

Рисунок 1. Зависимость уровня тропонина I от тяжести ХСН

units/l; MB-CPK 0–24.0 units/l).

Demographic characteristics (gender, age) of patients did not influence cardiospecific markers level and CHF severity. TrI levels (0.04 [0.02; 0.07] ng/ml vs 0.02 [0.01; 0.06] ng/ml; $p=0.08$) and CHF severity ($\rho=-0.148$, $p=0.2$) did not differ significantly in men and women. Significant correlation of age with TrI level ($\rho=0.192$, $p=0.15$) and with CHF severity ($\rho=0.293$, $p=0.08$) was not found either.

TrI level did not distinguish significantly ($p=0.2$) in patients with ischemic (0.05 [0.02; 0.07] ng/ml) and non-ischemic CHF (0.03 [0.1; 0.05] ng/ml). At the same time TrI level correlated with CHF severity: it was significantly higher in patients with FC III-IV than in patients with FC I-II (0.06 [0.035; 0.075] ng/ml vs 0.02 [0.01; 0.03] ng/ml respectively; $p<0.001$) (Fig.1). We also detected negative relationship between TrI level and LVEF ($\rho=-0.602$; $p<0.001$). ROC-analysis revealed that TrI level in serum above or equal to 0.055 ng/ml indicated severe CHF course (specificity 96%, sensitivity 57.6%) (Fig.2).

LVEF was higher in patients with TrI level in serum less than 0.07 ng/ml than in those with TrI level above 0.07 ng/ml (44.0 [37.3; 48.0] % vs 30.0 [22.8; 41.0] %, $p<0.001$).

We also revealed that TrI level was higher in patients with signs of pulmonary congestion than in those without it (0.06 [0.02; 0.08] ng/ml vs 0.02 [0.01; 0.05] ng/ml, $p=0.012$). No correlation of TrI level with systemic circulation disorders was found.

Correlation between CHF severity and myoglobin level was revealed. The median myoglobin level in patients with FC I-II was 48.20 [29.65; 63.85] mcg/l, and in patients with FC III-IV – 72.60 (59.70; 89.85) mcg/l, $p<0.001$. Myoglobin level did not depend on CHF stage and ejection fraction values.

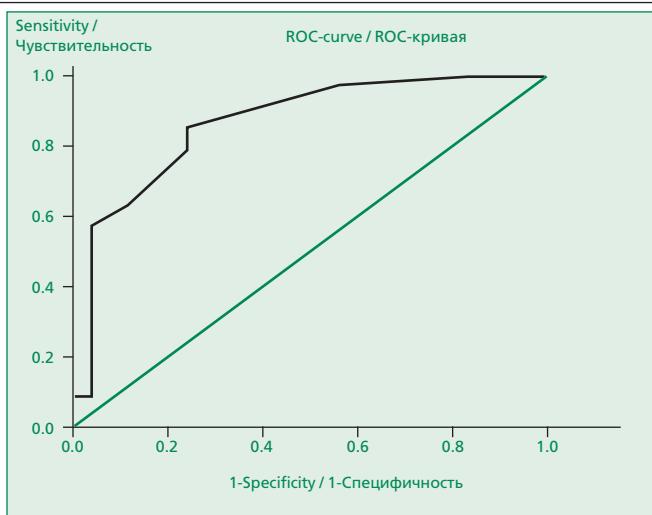


Figure 2. ROC-curve of troponin I and CHF severity correlation

Рисунок 2. ROC-кривая зависимости уровня тропонина I от тяжести ХСН

шений кровообращения по большому кругу такой взаимосвязи выявлено не было.

Аналогичным образом была выявлена зависимость между тяжестью ХСН и уровнем миоглобина. Медиана уровня миоглобина у больных ХСН 1-2 ФК составила 48,20 [29,65; 63,85] мкг/л, а у больных 3-4 ФК – 72,60 [59,70; 89,85] мкг/л, $p<0,001$. Зависимости уровня миоглобина от стадии ХСН и значений фракции выброса выявлено не было.

Связи уровней кардиоспецифических биомаркеров и наличием гипертрофии миокарда выявлено не было. Уровни трI и миоглобина при наличии диастолической дисфункции значимо не отличались от тахикардии в ее отсутствие.

Следует также отметить, что содержание МВ-КФК в сыворотке пациентов не зависело от тяжести ХСН и значений фракции выброса.

Кроме того, у больных, имеющих желудочковые нарушения ритма, уровень трI был достоверно выше, чем при отсутствии оных (0,06 [0,04; 0,08] нг/мл против 0,02 [0,01; 0,04] нг/мл, $p=0,001$). При этом у пациентов, имеющих в сутки пробежки желудочковой тахикардии, уровень трI (0,15 [0,06; 0,28] нг/мл) был достоверно выше, чем у пациентов, страдающих желудочковой экстрасистолией (0,06 [0,03; 0,07] нг/мл, $p=0,012$) или не имеющих желудочковых нарушений ритма (0,02 [0,01; 0,04] нг/мл, $p=0,002$).

Часть пациентов, включенных в исследование, (29,5%) завершили шестимесячный период наблюдения. У 13 (68,4%) из них были зарегистрированы конечные точки: госпитализация по причине ухудшения течения ХСН – 10 (34,5%), острый инфаркт миокарда – 2 (6,9%), летальный исход – 3 (10,3%). У пациентов с зарегистрированными конечными точками

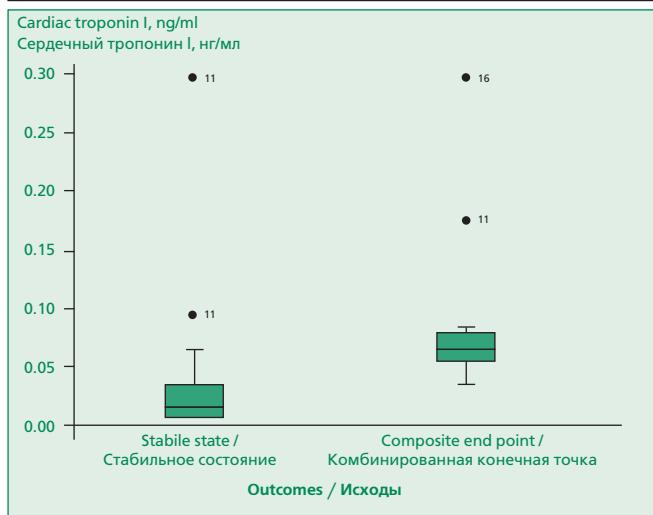


Figure 3. Troponin I level in patients accomplished 6-month follow-up

Рисунок 3. Уровни тропонина I у пациентов, завершивших 6-месячный период наблюдения

There was no correlation between cardiospecific markers levels and myocardial hypertrophy. TrI and myoglobin levels did not distinguish significantly in patients with and without diastolic dysfunction.

MB-CPK level in serum did not correlate with CHF severity or with LVEF.

TrI level was significantly higher in patients with ventricular heart rate disorders than in those without them (0.06 [0.04; 0.08] ng/ml vs 0.02 [0.01; 0.04] ng/ml, $p=0.001$). At that TrI level was significantly higher in patients with runs of ventricular tachycardia (detected at daily ECG recording) (0.15 [0.06; 0.28] ng/ml) than in those with ventricular extrasystoles (0.06 [0.03; 0.07] ng/ml, $p=0.012$) or without ventricular heart rate disorders (0.02 [0.01; 0.04] ng/ml, $p=0.002$).

Part of the patients included into the study (29.5%) has accomplished 6-month period of follow-up by now. End points were registered in 13 (68.4%) patients; CHF worsening caused hospital admission – in 10 (34.5%) patients, acute myocardial infarction – in 2 (6.9%) patients, and lethal outcome – in 3 (10.3%) patients. Patients with registered end points demonstrated significantly higher TrI level compared with patients with stable CHF course (0.020 ng/ml [0.010; 0.048] and 0.060 ng/ml [0.070; 0.090] respectively ($p=0.001$)) (Fig.3). Twenty nine patients who were included into the study less than 6 months ago and who have not developed end points yet are still followed up.

ROC-analysis (Fig. 4) revealed that TrI concentration in serum above or equal to 0.045 ng/ml predicts development of composite end point (CHF worsening caused hospital admission, acute myocardial infarction, lethal outcome) with specificity of 79% and sensitivity of 93%.

It is important to note that none of the patients included

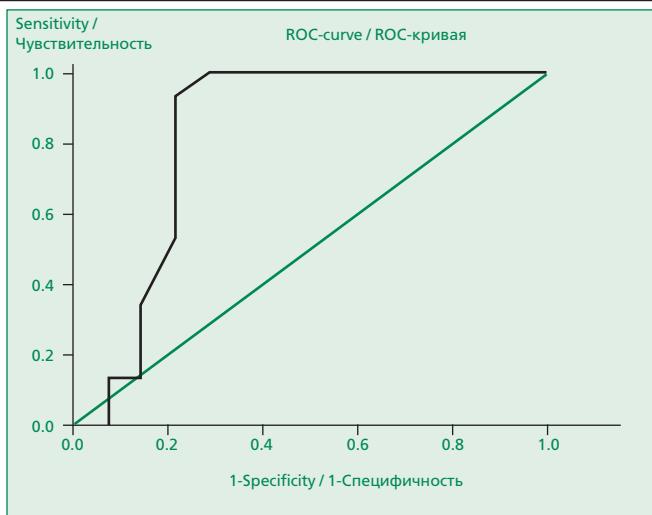


Figure 4. ROC-curve of correlation between troponin I level and chronic heart failure outcomes

Рисунок 4. ROC-кривая взаимосвязи уровня тропонина I и исходов сердечной недостаточности

уровень трI значимо превышал таковой у пациентов со стабильным течением ХСН (0,020 нг/мл [0.010; 0,048] и 0,060 нг/мл [0,070; 0,090], соответственно, ($p=0,001$)) (рис. 3). Продолжается наблюдение за 29 пациентами, с момента включения в исследование которых прошло менее 6 мес и у которых конечных точек не зарегистрировано.

При проведении ROC-анализа (рис. 4) было выявлено, что уровень трI в сыворотке, превышающий или равный 0,045 нг/мл, с 79%-ной специфичностью и 93%-ной чувствительностью предсказывает развитие комбинированной конечной точки (госпитализации вследствие ухудшения течения заболевания, острого инфаркта миокарда, летального исхода).

Важно отметить, что ни у одного из пациентов, включенных в исследование, в том числе у больных с положительным уровнем трI ($>0,07$ нг/мл) не было выявлено признаков острого инфаркта миокарда (в соответствии с критериями Европейских рекомендаций по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда, 2008). Также были исключены другие причины острого повреждения миокарда. Тем не менее, у отдельных пациентов с очень тяжелой ХСН могут определяться высокие уровни трI (выше референсного значения для острого инфаркта миокарда), что согласуется с данными литературы. Так, было показано, что у ряда пациентов с терминальной ХСН высокий уровень сердечного тропонина I ($>0,1$ нг/мл) может отражать гибель кардиомиоцитов [5].

В нашем исследовании уровень трI коррелировал с тяжестью ХСН (ФК по NYHA), ее стадией (по классификации Стражеско-Василенко) и величиной ФВ ЛЖ. Кроме того, было отмечено, что повышение уровня трI ассоциировано с наличием жизнеугрожающих нару-

into the study, including those with positive TnI level (>0.07 ng/ml) had signs of acute myocardial infarction (in accordance with European Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction, 2008). Other causes of acute myocardial lesion were also excluded. Nevertheless TnI level can be high (above reference value for acute myocardial infarction) in some patients with severe CHF, which is in line with some other research data. Thus, it was shown that high TnI level (>0.1 ng/ml) in some patients with end stage of CHF can reflect cardiomyocytes destruction [5].

Our study showed correlation of TnI concentration with CHF severity (FC by NYHA classification), with its stage (by Strajesko-Vasilenko classification), and with LVEF. We also noted that increase in TnI level associated with life-threatening heart rate disorders. So, we found relation between TnI concentration and known predictors of poor prognosis in CHF patients.

TnI level correlated with composite end point development in patients who accomplished 6-month follow-up.

Cardiospecificity of cardiac troponins is significantly higher than that of myoglobin and MB-CPK. These compounds level increase in serum is transitory at myocardium

shений ритма сердца. Таким образом, выявлена связь уровня TnI с известными предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов, страдающих ХСН.

У пациентов, завершивших шестимесячный период наблюдения, уровень TnI коррелировал с развитием комбинированной конечной точки.

Кардиоспецифичность сердечных тропонинов значительно выше, чем у миоглобина и МВ-КФК. При повреждении миокарда повышение содержания этих соединений в сыворотке является транзиторным. Кроме того, повышение их концентраций может быть следствием повреждения клеточных мембран и утечки цитозоля. В нашем исследовании была продемонстрирована взаимосвязь между содержанием миоглобина в сыворотке и тяжестью ХСН. Вместе с тем активность сывороточной МВ-КФК у обследованных пациентов не превышала верхнего порога нормальных значений, значимых корреляций уровня данного маркера с тяжестью состояния пациентов выявлено не было.

У пациентов с ишемической этиологией ХСН причиной повышения уровня кардиоспецифических биомаркеров могут быть повторные эпизоды ишемии миокарда, однако уровень тропонинов повышается и

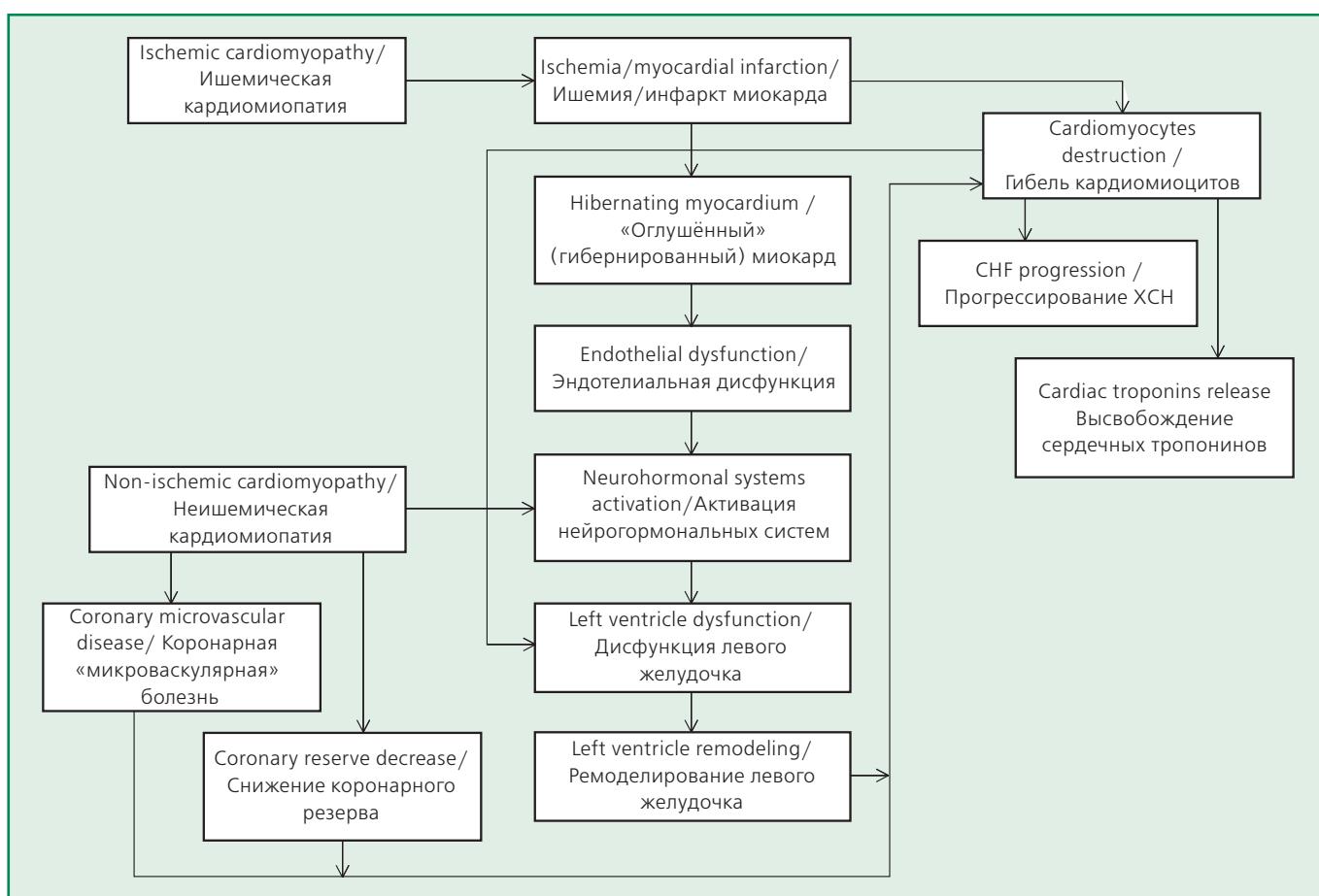


Figure 5. Mechanisms of cardiomyocytes destruction at chronic heart failure progression (by Del Carlo CH, O'Connor CM) [7].
Рисунок 5. Механизмы гибели кардиомиоцитов на фоне прогрессирования хронической сердечной недостаточности (по Del Carlo CH, O'Connor CM [7])

lesion. Moreover, concentrations of these agents can rise due to cellular membrane lesion and cytosol leakage. Our study demonstrated correlation between myoglobin level in serum and CHF severity. At that, MB-CPK concentration in serum in examined patients did not exceed the upper threshold of normal values, and no significant correlation of this marker level with severity of patients' state was found.

Repeated episodes of myocardial ischemia can be a reason of cardiospecific markers increase in patients with ischemic CHF, however troponins level rises in patients with other CHF etiologies as well. A number of experimental CHF models showed that CHF causes coronary microcirculation and subendocardial perfusion damaging, which results in cardiomyocytes apoptosis and LV remodeling [1].

Results of our study, as well as other research data, [6] demonstrate correlation between cardiac troponins concentration in serum, CHF severity and prognosis in CHF patients. Troponins concentration in CHF patients rises due to persistent cardiomyocytes destruction, coming with this syndrome (Fig.5). However, exact mechanism of this phenomenon is not studied yet.

Conclusion

The obtained data can change CHF patients management. In particular, cardiospecific markers evaluation can facilitate cardio-vascular risk stratification. Besides, estimation of troponins concentration in serum dynamics in specific treatment will help to correct drugs therapy. Further research work is necessary to solve this problem.

The study received the grant for the young scientists of the President of the Russian Federation.

References/Литература

1. Missov E., Calzolari C., Pau B. Circulating Cardiac Troponin I in Severe Congestive Heart Failure. Circulation 1997; 96(9): 2953-2958.
2. Beltrami C.A., Finato N., Rocco M. et al. Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. Circulation 1994;89(1):151-163.
3. Schaper J.S., Froede R., Hein S. et al. Impairment of the myocardial ultrastructure of the cytoskeleton in dilated cardiomyopathy. Circulation 1991;83(2):504-514.
4. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al.; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005;352(3):225-37.
5. Missov E., Calzolari C. Elevated cardiac troponin I in some patients with severe congestive heart failure [abstract]. J Mol Cell Cardiol 1995;27:A405.
6. Napalkov D.A., Golovenko E.N., Sulimov V.A. Prognostic value of cardiac troponins in patients with chronic heart failure. Lechashhij vrach 2009; 2: 14-16. Russian. (Напалков Д.А., Головенко Е.Н., Сулимов В.А. К вопросу о прогностической значимости уровня сердечных тропонинов у больных хронической сердечной недостаточностью. Лечящий врач 2009; 2: 14-16)
7. Del Carlo C.H., O'Connor C.M. Cardiac troponins in congestive heart failure. Am Heart J 1999;138(4 Pt 1):646-53.

Received/Поступила 30.06.2010
Accepted/Принята в печать 03.08.2010

ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСТРЫМИ ФОРМАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И СМЕРТНОСТИ ОТ НИХ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

С.А. Бойцов¹, С.С. Якушин², Н.Н. Никулина^{2*}, Г.И. Фурменко³, С.А. Акинина⁴

от лица исследователей Российского многоцентрового эпидемиологического исследования
Заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС)

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

² Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
390026, Рязань, Высоковольтная ул., д. 9

³ Воронежская Государственная Медицинская Академия им. Н.Н. Бурденко
394036, Воронеж, Студенческая ул., 10

⁴ Окружная клиническая больница Ханты-Мансийска. 628011, Тюменская обл.,
Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Ханты-Мансийск, Калинина ул., 40

Возрастные аспекты заболеваемости острыми формами ишемической болезни сердца и смертности от них у мужчин и женщин

С.А. Бойцов¹, С.С. Якушин², Н.Н. Никулина^{2*}, Г.И. Фурменко³, С.А. Акинина⁴

от лица исследователей Российского многоцентрового эпидемиологического исследования Заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС)

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

² Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. 390026, Рязань, Высоковольтная ул., д. 9

³ Воронежская Государственная Медицинская Академия им. Н.Н. Бурденко. 394036, Воронеж, Студенческая ул., 10

⁴ Окружная клиническая больница Ханты-Мансийска. 628011, Тюменская обл., Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Ханты-Мансийск, Калинина ул., 40

Цель. Изучить половозрастные особенности заболеваемости острыми формами ишемической болезни сердца (ИБС), а также смертности и летальности от них.

Материал и методы. В популяции нескольких административных районов городов Воронеж, Рязань и Ханты-Мансийск численностью 285 736 человек (46% мужчин) за 12 мес наблюдения выполнен анализ заболеваемости острыми формами ИБС (шифры I21.0-I22.9, I20.0, I24 по МКБ-10), смертности и летальности от них в зависимости от пола и возраста. Показатели заболеваемости, смертности, летальности рассчитывались на основании данных медицинской документации, а также случаев, выявленных по протоколу исследования.

Результаты. У мужчин показатели заболеваемости острыми формами ИБС и смертности от острых форм ИБС были выше, чем у женщин (в 1,99 и 1,79 раза, соответственно, $p < 0,001$). Изучаемые показатели увеличиваются с возрастом, достигая максимального уровня в 50–59 лет, практически не изменяются два последующих десятилетия (60–79 лет), а затем снижаются. Заболеваемость и смертность у женщин с возрастом также нарастает, но достигает максимума только в 70–79 лет, сравниваясь в этом возрасте с уровнем мужчин и превышая его в возрастной категории >80 лет. Возрастная кривая летальности у мужчин имеет J-образную форму с минимальными значениями среди пациентов 50–79 лет, а у женщин – линейный характер с минимальными значениями среди пациентов <50 лет.

Заключение. На основании выявленных закономерностей, популяцию больных с острыми формами ИБС целесообразно рассматривать не только с учетом пола, но и возраста: <50 лет, 50–79 лет и >80 лет. Каждая из этих групп характеризуется особыми эпидемиологическими свойствами.

Ключевые слова: острые формы ишемической болезни сердца, инфаркт миокарда, заболеваемость, смертность, летальность.

РФК 2010;6(5):639–644

Age-dependent aspects of acute coronary heart disease incidence rate and mortality in men and women

S.A. Boytsov¹, S.S. Yakushin², N.N. Nikulina^{2*}, G.I. Furmenko³, S.A. Akinina⁴ on behalf of researchers of RESONANCE (Russian multicenter epidemiologic study of acute coronary heart disease morbidity, mortality, diagnostic and treatment quality) study

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

² Ryazan State I.P. Pavlov Medical University. Visokovoltynaya ul. 9, Ryazan, 390026 Russia

³ Voronezh N.N. Burdenko State Medical Academy. Studencheskaya ul. 10, Voronezh, 394036 Russia

⁴ Khanty-Mansi District Hospital. Kalinina ul. 40, Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansiysk Autonomous District – Yugra, Tyumen Region, 628011 Russia

Aim. To study gender and age characteristics of incidence rate, mortality and lethality in acute coronary heart disease (ACHD).

Material and Methods. Analysis of the ACHD (ICD-10 codes: I21.0-I22.9, I20.0, I24) morbidity, mortality and lethality, depending on sex and age was performed in the population ($n=285\,736$; 46% men) of several city administrative districts of Voronezh, Ryazan and Khanty-Mansiysk. Morbidity, mortality and lethality were calculated on the basis of medical documentation as well as cases identified by the study protocol.

Results. The ACHD morbidity and mortality in men were 1.99 and 1.79 times higher ($p < 0,001$), respectively, than these in women. The studied parameters increase with age, reaching a maximum in 50–59 y.o., have a plateau in 60–79 y.o. and then they decrease. Morbidity and mortality in women increase with age, but reach a maximum in 70–79 y.o., being comparable with the male level, and then exceed it in >80 y.o. Age curve of lethality in men has J-like shape with minimum in patients of 50–79 y.o. Women have a line age curve with minimum in patients of <50 y.o.

Conclusion. The population of ACHD patients should be considered according to both the sex and age: <50, 50–79 and >80 y.o. Every of these population group has special epidemiological characteristics.

Key words: acute coronary heart disease, myocardial infarction, morbidity, mortality, lethality.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):639–644

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

Сведения об авторах:

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, первый заместитель генерального директора, заместитель директора по науке РКНПК

Якушин Сергей Степанович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии РязГМУ им. акад. И.П.Павлова

Никулина Наталья Николаевна – к.м.н., ассистент той же кафедры

Фурменко Галина Ивановна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ВГМА им. Н.Н. Бурденко, главный кардиолог Воронежской области

Акинина Светлана Андреевна – к.м.н., главный кардиолог г. Ханты-Мансийск

Высокая распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) и обусловленная ею смертность населения нашей страны требуют разностороннего изучения сложившейся ситуации для определения приоритетных направлений оказания медицинской помощи населению [1]. Тесная взаимосвязь возраста и уровня заболеваемости ИБС, особенно инфарктом миокарда (ИМ), а также смертности от них, была выявлена еще в первых эпидемиологических исследованиях ИБС [2–5]. Так, в ряде работ 70-х гг. XX столетия была показана экспоненциальная зависимость

уровня смертности при ИБС от возраста, т.е. в каждой 10-летней возрастной категории пациентов показатель смертности превышал показатель предыдущей возрастной группы более чем вдвое, а для лиц относительно молодых возрастных групп – в 5-10 раз [5]. Эти данные не потеряли своей актуальности до настоящего времени, т.к. отражают эпидемиологические показатели, которые имели место до широкого использования современных методов лечения и профилактики ИБС и, в частности, ИМ, т.е., по существу, отражают «естественнное» течение этих заболеваний.

Безусловно, достижения медицинской науки последующих лет не могли не отразиться на закономерностях развития ИБС, что предопределяло необходимость изучения данного вопроса в каждом поколении пациентов. Поэтому результаты более поздних эпидемиологических исследований характеризуют популяцию, уже измененную под влиянием развития системы медицинской помощи и профилактики ИБС, т.е. во многом отражают эффективность и недостатки этой системы, а также ее потребности в эпидемиологической информации [6-9].

Например, еще 20-30 лет назад потребности изучения проблемы ИБС и ее острых форм ограничивались чаще всего популяцией лиц до 60-65 летнего возраста [7, 10-12], нередко только мужского пола [11-14], и ИМ в качестве предмета изучения [7, 8, 13]. Однако потребности современной системы здравоохранения ориентированы на выявление эпидемиологических особенностей ИБС с учетом пола, возраста, а также разных вариантов острых коронарных катастроф (не только клинически выраженного и зарегистрированного ИМ, но и его невыявленных случаев, ишемической стадии ИМ, внезапной коронарной смерти, острого коронарного синдрома) [15-20].

Таким образом, целью настоящего исследования стало изучение половозрастных особенностей заболеваемости острыми формами ИБС, а также смертности и летальности от них.

Материал и методы

В исследование включено население нескольких административных районов городов Воронеж, Рязань и Ханты-Мансийск общей численностью 285 736 человек, из которых 131 439 (46,0%) человек представляли мужское население. Период наблюдения составил 12 месяцев. К острым формами ИБС были отнесены заболевания, соответствующие шифрам I21.0-I22.9, I20.0, I24 по МКБ-10 [21-22]. Следует особо отметить, что анализируемые показатели заболеваемости, смертности, летальности рассчитывались на основании не только официально зарегистрированных случаев острых форм ИБС, но также случаев, не зарегистрированных в медицинской документации, но выявленных

по протоколу исследования.

Официально зарегистрированные заболеваемость, смертность и летальность определялись на основании диагнозов, вынесенных в истории болезни, амбулаторные карты и медицинские свидетельства о смерти. Уточненные показатели рассчитывались с учетом не зарегистрированных случаев острой ИБС, как нефатальных, так и фатальных. С целью выявления нефатальных незарегистрированных случаев были проанализированы документы скорой медицинской помощи, истории болезни, электрокардиограммы и амбулаторные карты населения, включенного в исследование. Для выявления фатальных незарегистрированных случаев острой ИБС в каждом случае смерти независимо от заключительного (посмертного) диагноза были подвергнуты анализу данные амбулаторной карты, истории болезни (в случае стационарного лечения), документация скорой медицинской помощи, протокол аутопсии (в случае проведения вскрытия), а также информация, полученная от лечащего врача, родственников умершего и/или свидетелей смерти.

К фатальным незарегистрированным случаям острой ИБС были отнесены следующие:

1) Если патологоанатомическое исследование или судебно-медицинская экспертиза выявили признаки ИМ, в том числе его ишемической стадии, или острой коронарной недостаточности, а шифр первоначальной причины смерти в медицинском свидетельстве о смерти не соответствовал I21.0-I22.9, I20.0, I24 по МКБ-10 [21-22].

2) Если лечащим врачом или врачом/фельдшером скорой медицинской помощи были описаны признаки острого коронарного синдрома накануне или в день смерти, эту информацию подтвердили родственники умершего или свидетели смерти, но в медицинском свидетельстве о смерти в качестве первоначальной причины смерти указано хроническое заболевание, например хроническая ИБС. При этом по каким-либо причинам электрокардиограмма не регистрировалась и не выполнялось вскрытие.

3) Если имела место внезапная сердечная смерть (ВСС) больного, страдающего ИБС, а в качестве первоначальной причины смерти было указано любое хроническое заболевание. Данный критерий был введен на основании Информационно-методического письма Минздрава РФ от 01.01.2002 [23]: несмотря на то, что для случаев ВСС в МКБ-10 [21-22] предусмотрен собственный шифр – I46.1, в случаях ВСС больного с ИБС, первоначальной причине смерти должен присваиваться шифр I24.8 «Другие формы острой ИБС» [23].

Показатели заболеваемости (новые случаи болезни в популяции в фиксированный период времени [24]) и смертности (частота смертельных исходов от данного

заболевания в популяции [24]) рассчитаны отдельно для каждой возрастной категории мужчин и женщин на 100 000 населения соответствующего пола в год. Летальность (частота смертельных исходов в группе больных данным заболеванием [24]) рассчитана как отношение в % числа летальных случаев острых форм ИБС среди анализируемой категории пациентов к числу всех случаев острых форм ИБС в той же категории. Показатель выявляемости в настоящем исследовании отражает отношение количества официально зарегистрированных случаев острых форм ИБС к числу случаев, выявленных согласно описанному выше алгоритму в той же категории пациентов, выраженное в процентах. Статистическая обработка выполнена с помощью пакетов статистических программ STATISTICA 6.0 и MS Excel 2007.

Результаты

Среди включенного в исследование населения общей численностью 285 736 человек доля взрослого населения (≥ 18 лет) составила 76,4%, лиц старше трудоспособного возраста (≥ 60 лет для мужчин и ≥ 55 лет для женщин) – 21,4%. Почти половина мужской популяции (49,3%) представлена лицами 20-49 лет, тогда как женщины того же возраста составляют 44,1% женской популяции. До 60-летнего возраста доживают 12,5% мужчин и 21,0% женщин ($p < 0,001$); до 70-лет – 5,6% и 11,5%, соответственно ($p < 0,001$); до 80 – 1,1% и 3,4% ($p < 0,001$).

Проведенный анализ показал, что у мужчин изучаемой популяции отмечено 507,49 случаев острых форм ИБС (здесь и далее – на 100 000 мужского населения всех возрастных групп в год), а среди женщин – 254,50 случаев (здесь и далее – на 100 000 женского населения всех возрастных групп в год). Последний показатель оказался в 1,99 раза ниже по сравнению с аналогичным у мужчин ($p < 0,001$). Для сопоставления с результатами классических эпидемиологических исследований также были рассчитаны показатели заболеваемости среди лиц < 70 лет и < 60 лет. В результате подобное ограничение возраста привело к существенному изменению соотношения уровней заболеваемости у мужчин и женщин в пользу мужчин. Так, среди населения, не достигшего 70 лет, заболеваемость острыми формами ИБС составила у мужчин 388,58 случаев, а у женщин – в 3,23 раза меньше ($p < 0,01$): 120,15 случаев. Среди лиц, не достигших 60 лет, заболеваемость среди мужчин преобладает уже в 4,47 раза ($p < 0,01$) – соответственно, 242,37 и 54,20 случаев.

В дальнейшем был проведен анализ старших возрастных групп, обычно «ускользающих» из поля зрения исследователей из-за возрастного ограничения популяции эпидемиологических исследований. Если рассматривать лиц возрастной категории 60 лет и

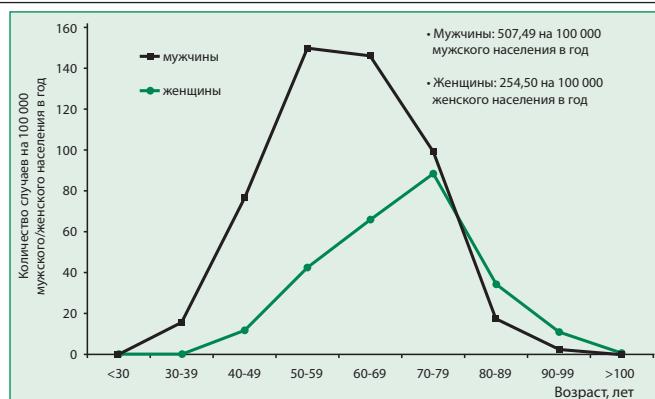


Рис. 1. Заболеваемость острыми формами ИБС в различных возрастных группах мужчин и женщин

старше, то здесь еще сохраняется небольшое (в 1,32 раза) преобладание заболеваемости среди мужчин (265,12 vs 200,3; $p < 0,01$). Однако среди населения старше 70 лет острые формы ИБС становятся преимущественно женской проблемой: 118,91 случаев у мужчин vs 134,35 случаев у женщин (у мужчин меньше в 1,13 раза; $p < 0,05$). Женщины 80 лет и старше переносят острые формы ИБС (в расчете на 100 000 населения соответствующего пола) чаще мужчин в 2,32 раза ($p < 0,01$), а женщины 90 лет и старше – в 5,07 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, возрастные тенденции заболеваемости острыми формами ИБС у мужчин и женщин имеют свои особенности (рис.1). Во-первых, наглядно продемонстрировано «запаздывание» у женщин развития острых коронарных нарушений на 10-20 лет по сравнению с мужчинами. Во-вторых, в популяции мужчин до 50 лет и женщин до 70 лет наблюдается увеличение заболеваемости с возрастом. При этом у мужчин оно носит экспоненциальный характер (с возрастом увеличивается в геометрической прогрессии), тогда как у женщин имеет практически линейную зависимость (с каждым десятилетием заболеваемость женщин увеличивается в среднем в 1,5 раза). В-третьих, уровень заболеваемости среди мужчин преобладает только в популяции до 70 лет, тогда как за одно десятилетие 70-79 лет частота развития острых форм ИБС у женщин сравнивается с таковой у мужчин, а среди лиц 80 лет и старше – существенно преобладает (рис.1).

Возрастные кривые смертности от острых форм ИБС демонстрируют те же закономерности, что были выявлены для показателей заболеваемости (рис.2). Максимум смертности у мужчин приходится на два десятилетия жизни – 50-59 и 60-69 лет (аналогично показателям заболеваемости), однако и в последующем десятилетии (70-79 лет) показатели смертности у мужчин остаются практически на том же уровне (рис.2), тогда как заболеваемость начинает снижаться

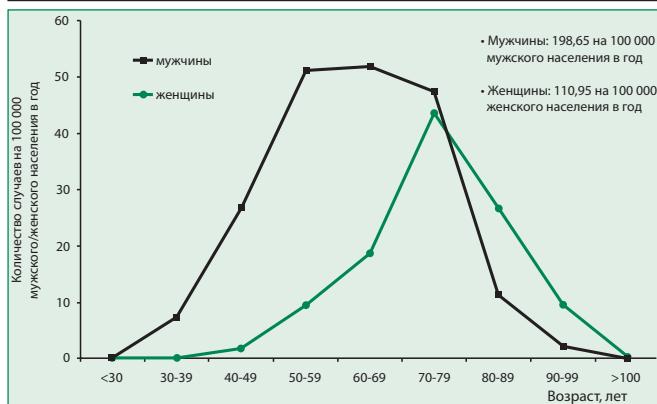


Рис. 2. Смертность от острых форм ИБС в различных возрастных группах мужчин и женщин

ся (рис. 1). Среди женского населения пик смертности от острых форм ИБС также совпадает с пиком заболеваемости и приходится на 70-79 лет, а в последующие десятилетия уровень смертности женского населения от острых форм ИБС превосходит таковой у мужчин в среднем в 2,72 раза ($p<0,001$) (рис.2).

На следующем этапе исследования в каждой возрастной группе мужчин и женщин оценивался показатель летальности (отношение числа летальных случаев к общему количеству случаев) при острых формах ИБС с целью определения возможного влияния возраста и пола пациентов на вероятность летального исхода в случае развития острой коронарной катастрофы. Согласно полученным данным, уровень летальности у мужчин при развитии острой коронарной патологии составил 39,14%, у женщин – 43,60% ($p<0,05$), что отражает более неблагоприятный прогноз для пациентов женского пола. Однако в популяции моложе 70 лет летальность у мужчин составила 35,40%, у женщин – 25,22% ($p<0,01$), т.е. более неблагоприятный прогноз среди больных моложе 70 лет характерен для лиц мужского пола.

Обращает на себя внимание и другая выявленная закономерность. Наименьшая вероятность летального исхода в случае развития острой коронарной катастрофы у мужчин наблюдается в возрасте от 50 до 79 лет включительно (рис. 3), несмотря на то, что число коронарных катастроф у мужчин в этом возрасте самое высокое (рис.1). Если же острая коронарная катастрофа развивается в более молодом возрасте (<50 лет), что наблюдается реже (рис.1), то вероятность летального исхода в таком случае будет выше (рис. 3). То же можно сказать и о категории мужчин старческого возраста: несмотря на меньшее число острых коронарных катастроф в этом возрасте (рис.1), летальность таких пациентов выше по сравнению с категорией 50-79 лет (рис. 3). Более того, в старческом возрасте летальность у мужчин имеет самый высокий уровень и нарастает с каждым десятилетием жизни (рис.3).

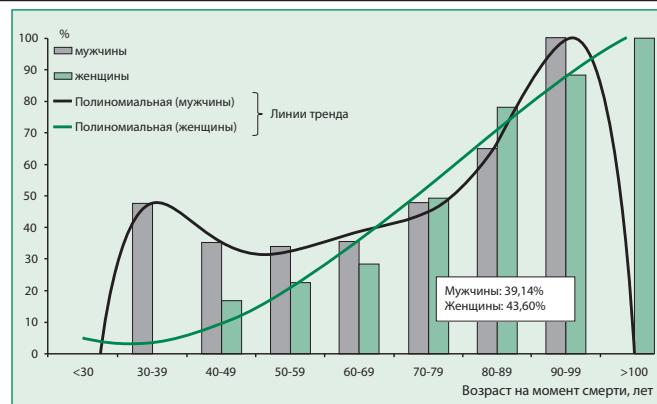


Рис. 3. Летальность от острых форм ИБС в различных возрастных группах мужчин и женщин

Для женщин отмечено более однозначное влияние возраста на выживаемость в случае развития острой коронарной катастрофы: каждое десятилетие жизни женщины повышает вероятность летального исхода, т.е. снижает выживаемость (рис. 3). Так, наименьшие показатели летальности зарегистрированы среди женщин, не достигших 50 лет (а не 50-79 лет, как у мужчин), наибольшие – среди женщин старческого возраста (что аналогично мужчинам).

Наконец, для полноценного понимания эпидемиологической ситуации по острым формам ИБС и половозрастных особенностей формирования изучаемых показателей было целесообразным проанализировать выявляемость острых форм ИБС. Под последним понималось отношение официально зарегистрированных случаев острых форм ИБС к числу всех (зарегистрированных и незарегистрированных) случаев острых форм ИБС, выявленных по протоколу исследования.

Как среди мужчин, так и среди женщин выявляемость острых форм ИБС с возрастом уменьшалась, особенно в случаях летального исхода (рис.4). При этом выявляемость острых форм ИБС, в т.ч. фатальных, в стационарах не вызывает существенных проблем, особенно если в данном стационаре высокая частота проведения аутопсий. Низкая выявляемость острых форм ИБС обусловлена, в основном, теми летальными случаями, которые развиваются вне медицинских учреждений и до первого контакта пациента с медицинским сотрудником.

Самые низкие показатели выявляемости острых форм ИБС были зарегистрированы среди лиц старших возрастных групп (рис. 4). При этом уровень выявляемости острых форм ИБС у женщин в целом, по нашим данным, оказался сопоставимым с таковым у мужчин (75,52% и 79,22%, соответственно, $p>0,05$). Выявляемость летальных случаев у мужчин и женщин составила, соответственно, 46,91% и 43,85%.

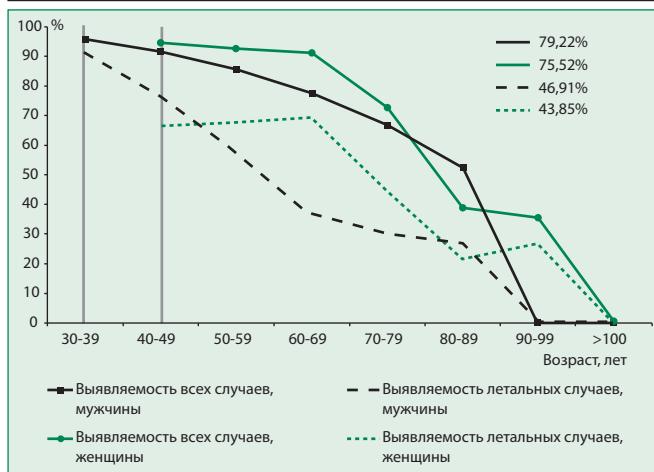


Рис. 4. Выявляемость острых форм ИБС в различных возрастных группах мужчин и женщин

Обсуждение

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что оценка эпидемиологических показателей в отношении острых форм ИБС без учета пола и возраста не может обеспечить адекватное представление о существующей эпидемиологической ситуации. Искусственное формирование изучаемой популяции за счет исключения пациентов старше определенного возраста также затрудняет интерпретацию полученных результатов в масштабах популяции в целом. Так, если из анализируемой нами популяции исключить пациентов старше 65-70 лет, как это имело место в большинстве классических эпидемиологических исследований, то это приведет к тому, что из поля зрения исследователей выпадет каждый четвертый случай острой ИБС у мужчин и каждый второй(!) случай – у женщин. С учетом выявленных эпидемиологических закономерностей представляется целесообразным рассматривать показатели заболеваемости, смертности и летальности для острых форм ИБС отдельно в трех возрастных группах мужчин и женщин: среди лиц до 50 лет, 50-79 лет, 80 лет и старше. Механический перенос данных любой из этих групп на всю популяцию приводит к существенному исказению представлений об эпидемиологической ситуации по острым формам ИБС.

В целом, выявлено «запаздывание» развития острых коронарных событий в женской популяции по сравнению с мужской, что соотносится с данными других авторов и объясняется, прежде всего, гормональной защитой женщин до менопаузы [15, 19].

Показано, что наиболее “типичной” для острых

форм ИБС является возрастная категория пациентов 50-79 лет, которая вносит основной вклад в формирование показателей заболеваемости и смертности населения от указанных патологических состояний. Тем не менее, пациенты 50-79 лет имеют более благоприятный прогноз по сравнению с другими возрастными группами. Это обусловлено, с одной стороны, оптимальным развитием компенсаторных механизмов в миокарде и системе коронарных сосудов, а с другой стороны, настороженностью медицинского персонала в плане острой коронарной патологии в этом возрасте. Как следствие – более активные и быстрые диагностические и лечебные мероприятия.

Более неблагоприятный прогноз у пациентов мужского пола до 50 лет, скорее всего, связан с несовершенством компенсаторных механизмов в миокарде и коронарных артериях, а также неверной тактикой поведения пациентов, так как зачастую подобные случаи бывают первым проявлением ИБС. Случаи острой форм ИБС у женщин до 50 лет единичны, что не позволяет сделать однозначных выводов о прогнозе у этой категории пациентов.

Небольшой удельный вес пациентов ≥ 80 лет среди всей популяции больных с острыми формами ИБС обусловлен низкой продолжительностью жизни нашего населения, особенно мужчин. При этом пациенты ≥ 80 лет являются прогностически наиболее неблагоприятной возрастной группой: 9 из 10 случаев острой коронарных событий заканчиваются в этом возрасте летальным исходом. Это является следствием атипичных проявлений и сложностей диагностики острой форм ИБС в этом возрасте, большим количеством сопутствующих заболеваний и, наконец, недостаточной настороженностью врачей [17, 18]. Последнее, в свою очередь, обусловлено ограничением включения таких пациентов в большинство клинических и эпидемиологических исследований острой форм ИБС [3, 4, 7, 10-12, 14].

Заключение

Заболеваемость острыми формами ИБС и смертность от них в мужской популяции (с пиком к 50-летнему возрасту и плато в возрасте 50-79 лет) «опережают» тающие у женщин на 10-20 лет. Аналогичные показатели у женщин линейно увеличиваются до 70-79 лет, когда они сравниваются с мужчинами, после чего превышают их. Результаты проведенного сравнительного анализа показали, что оценку эпидемиологической ситуации по острым формам ИБС целесообразно проводить с учетом пола и возраста.

Литература

- Oganov R.G., Maslennikova G.Ia. Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases in Russia. Cardiovascular disease: state of the problem. Proceedings of the 80th anniversary of acad. E.I. Chazov. M.: Media Medika; 2009. S.174-183. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г. Я. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России. Сердечно-сосудистая патология: современное состояние проблемы: сборник трудов к 80-летию акад. Е.И. Чазова. М.: Медиа Медика; 2009. С.174-183).
- Kannel W.B. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. Am J Cardiol 1976;37(2):269-282.
- Metelitsa V.I., Mazur N.A. Epidemiology and prevention of coronary heart disease. M.: Meditsina; 1976. Russian (Метелица В.И., Мазур Н.А. Эпидемиология и профилактика ишемической болезни сердца. М.: Медицина; 1976).
- Chazov E.I., Aronov D.M., Nikolaeva L.F. Peculiarities of the course of myocardial infarction as a function of age. Klin Med (Mosk) 1967;45(11):142-146. Russian (Чазов Е.И., Аронов Д.М., Николаева Л.Ф. Особенности течения инфаркта миокарда в зависимости от возраста. Клиническая медицина 1967;45(11):142-146).
- Ovcharov V.K., Bystrova V.A. Mortality patterns and trends in circulatory diseases throughout the world. Sov Zdravookhr 1982;(5):33-9. Russian (Овчаров В.К., Быстрова В.А. Закономерности и тенденции смертности от болезней системы кровообращения в странах мира. Советское здравоохранение 1982;5:33-39).
- The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. J Clin Epidemiol 1988;41(2):105-113.
- Gafarov V.V., Gafarova F.V., Blaginina M.Yu. The WHO program "Registry of acute myocardial infarction: a 25-year epidemiological study of myocardial infarction in Russia (1977-2001). Kardiologiya 1999;11:48-50. Russian (Гафаров В.В., Гафарова Ф.В., Благинина М.Ю. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: 25-летнее эпидемиологическое исследование инфаркта миокарда в России (1977-2001). Кardiologiya 1999;11:48-50).
- Kannel W.B., Abbott R.D. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction: an update on the Framingham study. N Engl J Med 1984;311(18):1144-1147.
- Akhmeteli M.A. Epidemiological studies of cardiovascular diseases and their prevention. Sov Zdravookhr 1982;(5):20-4. Russian (Ахметели М.А. Эпидемиологические исследования сердечно-сосудистых заболеваний и их профилактика. Советское здравоохранение 1982;5:20-24).
- Rissanen V., Romo M., Sarna S., Siltanen P. Deaths from ischemic heart disease in persons aged 65 or younger in Helsinki in 1970 with special reference to patho-anatomic findings in hearts. Acta Med Scand 1975;197(1-2):51-60.
- Grabauskas V.I., Prokhoras R.P., Baubinene A.V., Glazunov I.S. Risk of ischemic heart disease development in 45- to 59-year-old men. The results of a 5-year observation in the Kaunas population study. Kardiologija 1980;20(3):68-72. Russian (Грабаускас В.И., Прохорас Р.П., Баубинене А.В., Глазунов И.С. Риск развития ишемической болезни сердца у 45-59-летних мужчин. Результаты 5-летнего наблюдения Каунасского популяционного исследования. Кардиология 1980;3:68-72).
- Zhukovskii G.S. Relation between various principal risk factors and the incidence of ischemic heart disease in men 40-59 years of age. Ter Arkh 1981;53(1):33-40. Russian (Жуковский Г.С. Связь некоторых основных факторов риска с распространенностью ишемической болезни сердца у мужчин в возрасте 40-59 лет. Тер архив 1981;1:33-40).
- The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. Lancet 1990;336(8719):827-830.
- Low K.G., Joliceour M.R., Colman R.A. et al. Women participants in research: assessing progress. Women Health 1994;22(1):79-98.
- Stone P.H., Thompson B., Anderson H.V. et al. Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: the TIMI III registry. JAMA 1996;275(14):1104-1112.
- Alexander K.P., Roe M.T., Chen A.Y. et al. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. J Am Coll Cardiol 2005;46(8):1479-1487.
- Alexander K.P., Newby L.K., Cannon C.P. et al. Acute coronary care in the Elderly, Part I. Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology. Circulation 2007;115(19):2549-2569.
- Alexander K.P., Newby L.K., Armstrong P.W. et al. Acute coronary care in the Elderly, Part II. ST-segment-elevation myocardial infarction. A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology. Circulation 2007;115(19):2570-2589.
- Harrington R.A. Women, acute ischemic heart disease, and antithrombotic therapy: challenges and opportunities. Circulation 2007;115(22):2796-2798.
- Avezum A., Makdisse M., Spencer F. et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Am Heart J 2005;149(1):67-73.
- International statistical classification of disease and related health problems. Tenth Revision. Volume 1 (Part 1). Geneva: WHO; 1992
- International statistical classification of disease and related health problems. Tenth Revision. Volume 1 (Part 2). Geneva: WHO; 1992
- Information and Methodical letter of Russian Ministry of Health dated 01.01.2002 "Use of the International Statistical Classification of Diseases and systems related to health, tenth revision (ICD-10) in the national medical practice". Russian (Информационно-методическое письмо Минздрава РФ от 01.01.2002 «Использование Международной статистической классификации болезней и систем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) в практике отечественной медицины»).
- Vlasov V.V. Epidemiology: a manual for high schools. 2nd ed. M.: GEOTAR-Med; 2006. Russian (Власов В.В. Эпидемиология: учебное пособие для ВУЗов. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Мед; 2006)

Поступила 11.06.2010
Принята в печать 04.08.2010

ПОЧЕМУ ПАЦИЕНТАМ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НЕ НАЗНАЧАЮТСЯ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ И КАК ЭТО МОЖНО ИСПРАВИТЬ?

С.Н. Терещенко, И.В. Жиров*

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

Почему пациентам с сердечной недостаточностью не назначаются бета-адреноблокаторы и как это можно исправить?

С.Н. Терещенко, И.В. Жиров*

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

Цель. Определить показания к дифференцированному назначению бета-адреноблокаторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и изучить эффективность и переносимость такой терапии.

Материал и методы. В исследование были включены 90 больных (50 мужчин (55,6%) и 40 женщин (44,4%); возраст $64,7 \pm 1,9$ лет) ХСН 3-4 ФК (NYHA) ишемической и неишемической этиологии с недостаточной терапией бета-адреноблокаторами (БАБ). Пациенты были рандомизированы на 3 группы в зависимости от принимаемого БАБ: 1-я группа (n=30) – бисопролол; 2-я группа (n=30) – карведилол; 3-я группа (n=30) – небиволол. Длительность наблюдения составила 6 мес. Исходно и через 6 мес всем больным проводились клиническое обследование (физикальное, лабораторное, инструментальное), оценка нежелательных явлений. Выполнен множественный регрессионный анализ для определения вероятности достижения эффективности с использованием различных параметров (достижение целевого ЧСС, летальность, побочные эффекты, госпитализации, показатели теста 6-минутной ходьбы, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), скорость клубочковой фильтрации).

Результаты. Отмечено достоверное увеличение ФВ ЛЖ: в 1-й группе от $32,4 \pm 6,1$ до $47,2 \pm 4,1$ % ($p=0,049$), во 2-й группе от $31,3 \pm 8,4$ до $46,5 \pm 4,2$ % ($p=0,047$), в 3-й группе от $30,3 \pm 6,9$ до $46,8 \pm 4,0$ % ($p=0,043$). Функциональный класс ХСН в 1-й группе снизился с $3,5 \pm 0,5$ до $2,3 \pm 0,3$ ($p=0,044$), во 2-й группе с $3,4 \pm 0,6$ до $2,1 \pm 0,2$ ($p=0,045$) и в 3-й группе с $3,6 \pm 0,4$ до $2,4 \pm 0,4$ ($p=0,038$). Частота госпитализаций из-за декомпенсации ХСН составила, соответственно, 16,7%, 16,7% и 13,3%. Летальность в группах за 6 мес составила 6,7%, 0,0 и 3,3%, соответственно. Найдена зависимость эффективности терапии ХСН БАБ от сопутствующих патологических состояний и демографических характеристики. Наибольшая рефрактерность к терапии ХСН была у пациентов с хронической почечной недостаточностью, фибрillationей предсердий и анемией (вероятность эффективности была, соответственно, 2,2%, 2,9%, 3,1%). Наиболее эффективный БАБ для лечения пациентов с ХСН при множественном регрессионном анализе по большинству зависимых переменных был бисопролол ($p=22,13$ против $20,66$ у карведилола и $18,69$ у небиволола).

Заключение. Дифференцированный подход к назначению БАБ в зависимости от исходных клинико-демографических характеристик пациентов может повысить эффективность лечения пациентов с ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, бета-адреноблокаторы, бисопролол.

РФК 2010;6(5):645-651

Why beta-blockers are not prescribed to patients with heart failure and how to improve it?

S.N. Tereshchenko I.V. Zhirov*

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

Aim. To determine indications for differential prescription of beta-blockers in patients with chronic heart failure (CHF) and to study efficacy and safety of beta-blockers therapy.

Material and Methods. Patients (n=90; 55,6% of men; aged $64,7 \pm 1,9$ y.o.) with CHF class 3-4 NYHA of ischemic and non-ischemic etiology with inadequate treatment with beta-blockers were included in the study. Patients were randomized into 3 groups depending on received beta-blocker: group 1 (n=30) – bisoprolol, group 2 (n=30) – carvedilol, group 3 (n=30) – nebivolol. Study duration was 6 months. Clinical examination (physical, laboratory and instrumental tests) and assessment of the adverse events was performed at baseline and after 6 months. Multiple regression analysis was performed to determine the probability of efficiency achievement by using different parameters (target heart rate, mortality, side effects, hospitalization, 6-minute walk test, left ventricle ejection fraction (LV EF), glomerular filtration rate).

Results. Significant increase in LV EF was found: in group 1 from $32,4 \pm 6,1$ to $47,2 \pm 4,1$ % ($p=0,049$); in group 2 from $31,3 \pm 8,4$ to $46,5 \pm 4,2$ % ($p=0,047$); in group 3 from $30,3 \pm 6,9$ to $46,8 \pm 4,0$ % ($p=0,043$). Class NYHA decreased in group 1 from $3,5 \pm 0,5$ to $2,3 \pm 0,3$ ($p=0,044$); in group 2 from $3,4 \pm 0,6$ to $2,1 \pm 0,2$ ($p=0,045$) and in group 3 from $3,6 \pm 0,4$ to $2,4 \pm 0,4$ ($p=0,038$). The hospitalization rate due to heart failure decompensation was 16,7, 16,7 and 13,3%, respectively. Mortality in groups during 6 months was 6,7, 0,0 and 3,3%, respectively. The efficacy of CHF therapy with beta-blockers depended on comorbidity and demographic characteristics. The highest refractoriness to CHF therapy was in patients with chronic kidney failure, atrial fibrillation and anemia (odds efficiency was 2,2, 2,9 and 3,1%, respectively). Bisoprolol was the most effective beta-blocker for the CHF patients treatment according to the majority of dependent variables in multiple regression analysis ($p=22,13$ vs. $20,66$ for carvedilol and $18,69$ for nebivolol).

Conclusion. A differentiated approach to the beta-blocker prescription depending on the initial clinical and demographic patient characteristics can improve efficacy of the CHF treatment.

Key words: chronic heart failure, beta-blockers, bisoprolol.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):645-651

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

Современная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности (ХСН) включает в себя хорошо изученные и рекомендованные группы лекарственных средств: ингибиторы АПФ, диуретики, сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы, антагонисты рецепторов к альдостерону, вазодилататоры, не-гликозидные инотропные средства, дезагреганты и антикоагулянты, а также антиаритмические средства [1-3].

Самую неоднородную по своим фармакологическим эффектам группу представляют бета-адреноблокаторы [1,2]. Несмотря на полученные во многих крупных ис-

следованиях очевидные доказательства того, что бета-блокаторы увеличивают продолжительность жизни у больных с систолической ХСН, они по-прежнему недостаточно широко используются в реальной клинической практике [2,4-6]. Виной тому является распространенное мнение о многочисленных противопоказаниях к назначению бета-блокаторов и трудностях на начальных этапах их назначения и в процессе титрования дозы. Многие практикующие врачи считают, что бета-блокаторы могут назначаться небольшому проценту пациентов, и лишь некоторые из них будут хорошо переносить лечение и получат пользу от их назначения [2].

Так, например, в специальном исследовании, проведенном S. Viskin et al. [4], оценивали лечение 606 больных после инфаркта миокарда, наблюдавшихся в 4 университетских клиниках. Оказалось, что бета-блокаторы получали лишь 58% больных, не имевших противопоказаний к их назначению. При этом лишь 11% больных получали их в дозах, хотя бы приближавшихся

Сведения об авторах:

Терещенко Сергей Николаевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им А.Л. Мясникова РКНПК

Жиров Игорь Витальевич – д.м.н., ст.н.с. того же отдела, доцент кафедры скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета

к рекомендованным [4].

По данным другого исследования, в котором была ретроспективно проанализирована медицинская документация более чем 200 тыс. больных, перенесших инфаркт миокарда, бета-блокаторы назначались лишь в 38% случаев [5]. Врачи неохотно назначали эти препараты лицам пожилого возраста, пациентам с признаками сердечной недостаточности, а также перенесшим нетрансмуральный инфаркт миокарда или имеющим сопутствующими заболеваниями легких. В этом же исследовании было отмечено, что назначение бета-блокаторов даже больным с относительными противопоказаниями к их использованию способно улучшить прогноз их жизни [5].

Далеко не лучшая картина складывается и при использовании бета-блокаторов у пациентов с ХСН [3-7].

В Российской Федерации проблеме изучения назначаемости препаратов разных групп пациентам с ХСН был посвящен ряд проектов, объединенных под названием ЭПОХА [6,7]. В проекте ЭПОХА-ХСН были получены следующие данные: бета-блокаторы назначаются лишь 14% пациентам с ХСН, диуретики – 14%, ингибиторы АПФ – 37,2%, сердечные гликозиды – 7%, блокаторы альдостерона – 0,8%. В исследовании Эпоха-О-ХСН изучалось качество амбулаторной помощи больным ХСН. Показано, что 75% пациентов получают ингибиторы АПФ, 57,8% – бета-блокаторы, 41,5% – диуретики, 5,8% – сердечные гликозиды [6,7].

Казалось бы, что ситуация не так и плоха, однако бета-блокаторы, рекомендованные для лечения ХСН, получали только 22,3% пациентов. В остальных случаях использовались пропранолол, атенолол и другие препараты, действительно способные ухудшить клиническое течение и прогноз у пациентов с ХСН [7].

Можно возразить, что эти данные получены в начале этого века и с того момента ситуация должна была улучшиться. Но, к сожалению, как показали результаты клинического исследования SHIFT, это не так [8]. В это исследование были включены 6 505 пациентов с систолической ХСН, а целью исследования было выявление эффективности ЧСС-урежающей стратегии в лечении и прогнозе пациентов данной группы. С учетом дизайна и целей исследования в нем подробно изучались особенности использования различных бета-адреноблокаторов. Так как почти 12% рандомизированных пациентов были из России, считаем целесообразным подробно остановиться на этом вопросе (таблица 1).

Итак, только 23% больных с ХСН ишемической этиологии получали целевые дозы бета-адреноблокаторов, а 11% пациентов препараты данной группы вообще не назначались!

К числу наиболее частых причин, ведущих к отказу от такой терапии, явилось наличие у пациента хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Сле-

Таблица 1. Особенности терапии бета-адреноблокаторами в исследовании SHIFT (n=6505) [по 8]

Показатель	Значение
Пациенты, получавшие бета-блокаторы, n (%)	5 820 (90)
Карведилол	2 604 (40)
Бисопролол	1 486 (23)
Метопролола сукцинат	815 (13)
Метопролола тартрат	618 (10)
Небиволол	198 (3)
Другой препарат	107 (2)
Средняя суточная доза, мг	
Карведилол	25
Бисопролол	6,2
Метопролола сукцинат	89,7
Метопролола тартрат	67,8
Небиволол	5,9
Пациенты, получавшие целевые дозы бета-блокаторов, n (%)	
бета-блокаторов, n (%)	1 488 (23)
Пациенты, получавшие >50% целевой дозы бета-блокаторов, n (%)	
бета-блокаторов, n (%)	3 181 (49)
Пациенты, не получавшие бета-блокаторы, n (%)	
бета-блокаторы, n (%)	685 (11)
Причины неназначения бета-блокаторов, n (%)	
ХОБЛ	235 (35)
Гипотония	127 (19)
Бронхиальная астма	74 (11)
Декомпенсация СН	54 (8)
Головокружение/брадикардия	41 (6)
Слабость	37 (6)
Болезнь Рейно	36 (6)
Периферический атеросклероз	36 (6)
Другое	81 (12)

дует отметить, что этот диагноз сам по себе не является поводом для отказа от назначения бета-адреноблокаторов. В Национальных рекомендациях ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр, 2009) об этом говорится следующим образом: «Наличие хронического бронхита, осложняющего течение ХСН, не является абсолютным противопоказанием к назначению бета-блокаторов. Во всех случаях необходимо сделать попытку к их назначению, начиная с малых доз и придерживаясь медленного титрования. Лишь при обострении симптомов бронхобструкции на фоне лечения бета-блокаторами от их применения придется отказаться. Средством выбора в такой ситуации является использование высокоселективного бета1-блокатора бисопролола (степень доказанности С)» [3]. Таким образом, у нас есть и препарат для такого больного (селективный бета-блокатор бисопролол), и рекомендации, подробно описывающие алгоритмы применения такой терапии у пациентов с ХСН и сочетанной патологией. К сожалению, определенные мифы и психологические опасения приводят к тому, что ряд пациентов

с ХСН не получают высокоэффективной и рекомендованной терапии бета-блокаторами, а в случае их назначения также наблюдаются серьезные ошибки, связанные с выбором средства и его дозы.

В связи с этим представляем вниманию результаты исследования, целью которого явилось определение показаний к дифференцированному назначению бета-адреноблокаторов у пациентов с ХСН и изучение эффективности и переносимости такой терапии.

Материал и методы

Протокол исследования получил одобрение комитета по Этике при ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития. В исследование были включены 90 больных: 50 мужчин (55,6%) и 40 женщин (44,4%), средний возраст которых составил $64,7 \pm 1,9$ лет. Основными критериями включения в исследование являлись:

- клинические признаки ХСН, ишемической и неишемической этиологии, развившейся на фоне длительной артериальной гипертонии (АГ), постинфарктного кардиосклероза, атеросклеротического кардиосклероза, дилатационной кардиомиопатии;
- III-IV ФК по классификации NYHA, подтвержденные эхокардиографией (ФВ $\leq 40\%$) и 6-минутным тестом ходьбы (≤ 300 метров);
- регулярная стандартная терапия ХСН, включающая ингибитор АПФ или блокатор ангиотензиновых рецепторов, диуретики, антиагрегант;
- неадекватная терапия бета-адреноблокаторами (применение препаратов из этой группы, не рекомендованных для терапии ХСН).

Основными критериями невключения служили: ХСН вследствие клапанных пороков сердца, а также декомпенсация течения ХСН. Больным отменялся принимаемый ранее бета-блокатор (см. критерии включения), и через 2 недели пациенты были рандомизированы методом конвертов на 3 группы в зависимости от принимаемого бета-блокатора. Пациенты 1-й группы ($n=30$) получали бисопролол (Конкор, NYCOMED) начиная с 2,5 мг однократно в сутки; 2-й группы ($n=30$) – карведилол (Кориол, KRKA) начиная с 12,5 мг/сут (в два приема по 6,25 мг); 3-й группы ($n=30$) – небиволол (Небилет, BERLIN-CHEMIE) начиная с 2,5 мг однократно в сутки.

Во всех группах назначение бета-блокаторов начиналось с минимальной терапевтической дозы с последующей ее титрацией каждые 2 недели до максимально переносимой с учетом почечной функции. При возникновении брадикардии, гипотонии, атриовентрикулярной блокады или усиления ее степени доза препарата уменьшалась. Бета-блокатор принимался параллельно с остальными компонентами стандартной схемы терапии ХСН.

Длительность наблюдения составила 6 месяцев. Ис-

ходно и через 6 месяцев всем больным проводилась оценка клинического состояния (исследовались динамика функционального класса ХСН, оценка нежелательных явлений, лабораторное обследование). Последнее включало определение липидного профиля (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой и высокой плотности (ЛПНП, ЛПВП), триглицериды). Кроме того, выполнялись эхокардиография, 6-минутный тест ходьбы. С целью безопасности проводимой терапии исследовался уровень креатинина, мочевины, трансаминаз, которые также контролировались на первом и последнем визите наблюдения. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определялась по формуле Кокрофта-Голта.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в программе SPSS for Windows 11.5. Различия средних величин, а также корреляционные связи признавались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. В случае представления данных в виде $M \pm m$, M соответствует среднему арифметическому, m – стандартной ошибке среднего.

При проведении множественного регрессионного анализа использовали следующие параметры. Эффективность определялась в период наблюдения по совокупности показателей:

1. достижению уровня целевого ЧСС;
2. отсутствию летальности;
3. отсутствию побочных эффектов;
4. отсутствию госпитализации;
5. отсутствию снижения показателей теста ходьбы;
6. отсутствию снижения ФВ;
7. отсутствию снижения СКФ.

Вероятность достижения эффективности по препаратам в зависимости от сочетания независимых переменных (P) рассчитывалась по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где $z = b_1 \times x_1 + b_n \times x_n$.

Результаты

Клиническая эффективность применения изучаемых бета-блокаторов у больных ХСН

Исходно сравниваемые группы были сопоставимы по изучавшимся клинико-демографическим характеристикам. Давность ХСН составляла 1-12 лет (в среднем 6,5 лет). ХСН III ФК была выявлена у 63 (70%) пациентов, IV ФК – у 27 (30%) больных. Частота сопутствующих патологических в исследуемых группах состояний представлена в таблице 2.

Средняя доза карведилола в течение исследования составила 47 мг, бисопролола – 8,4 мг, небиволола – 7,6 мг. В целом, отмечена хорошая переносимость исследуемых препаратов. Частота развития побочных эффектов представлена в таблице 3.

Назначение бета-блокаторов при сердечной недостаточности

Таблица 2. Частота встречаемости сопутствующей патологии

	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)
Артериальная гипертония, n (%)	27(90)	27(90)	28(93)
ОНМК в анамнезе, n (%)	6(20)	5(16,6)	5(16,6)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	9(30)	10(33,3)	10(33,3)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	22(73,3)	21(70)	22(73,3)
Стабильная стенокардия, n (%)	20(66,7)	21(70)	20(66,7)
Дилатационная кардиомиопатия, n (%)	3(10)	4(13,3)	4(13,3)
Фибрилляция предсердий, n (%)	12(40)	13(43,3)	13(43,3)
ХОБЛ, n (%)	5(13,3)	4(10)	4(10)
Анемия, n (%)	4(6,7)	3(3)	4(6,7)
ХПН, n (%)	5(16,7)	6(20)	5(16,7)

По всем показателям $p>0,05$. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН – хроническая почечная недостаточность

Таблица 3. Частота развития побочных эффектов

Нежелательный эффект	1 группа	2 группа	3 группа
Гипотония	2	3	6
Брадикардия	2	1	4
Атриовентрикулярная блокада 1 ст.	0	0	2

В 1-й группе завершили исследование 28 (93,3%) больных, при этом зарегистрировано 2 (6,7%) смертельных исхода. У одного пациента через 2,5 месяца участия в исследовании развился острый инфаркт миокарда, осложненный кардиогенным шоком. Второй случай зарегистрирован через 3,5 мес от начала исследования и был связан с прогрессированием ХСН. Во 2-й группе все пациенты закончили исследование. В 3-й группе закончили период наблюдения 28 пациентов. Через 3 месяца от начала наблюдения зарегистрирован 1 (3,3%) смертельный случай в результате терминальной ХСН и один случай острого цистита (3,3%) на 2-й день приема препарата. В последнем случае потребовалась отмена препарата из-за развития острого цистита на 2-й день приема. Препарат был временно отменен, симптомы цистита регрессировали, а при возобновлении приема небиволола вновь появилась клиническая картина цистита. Исследуемый препарат пациентке больше не назначался, и она выбыла из дальнейшего наблюдения.

Таким образом, окончательный анализ результатов был проведен в 1 группе у 30 пациентов, во 2 и 3 группах у 28 больных.

Госпитализация по поводу декомпенсации ХСН в 1-й группе потребовалась 5 (16,7%) пациентам, во 2-й группе – 5 (16,7%) больным, и в 3-й группе – 4 (13,3%) пациентам. По причине острого ИМ и нестабильной стенокардии были госпитализированы по 1 (3,33%) пациенту во 2-й группе. Обострение ХОБЛ потребовало стационарного лечения у одного пациента в 1 группе и у 2 человек в 3-й группе.

По иным причинам (пневмония, обострение язвенной болезни и др.) были госпитализированы 3 (10%) пациента в 1-й группе, 2 (6,7%) – во 2-й группе и 1 (3,3%) – в 3-й группе.

При анализе динамики АД не было выявлено достоверных различий ни в одной из групп, но отмечалась тенденция к снижению показателя во всех группах, а ЧСС достоверно уменьшилась при использовании всех изучавшихся бета-адреноблокаторов (таблица 4).

Исходно ФК ХСН в 1-й группе составлял в среднем $3,5 \pm 0,5$, во 2-й группе – $3,4 \pm 0,6$ и в 3-й группе – $3,6 \pm 0,4$. Под данному показателю группы были исходно сопоставимы. Через 6 месяцев ФК ХСН во всех группах достоверно уменьшился (рисунок 1) и составил к концу исследования, соответственно, $2,3 \pm 0,3$

Таблица 4. Динамика АД в исследуемых группах на фоне проводимого лечения

Показатель	1 группа		2 группа		3 группа	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
САД	131,6±14,5	119,0±19,1	134,2±12,3	121,9±7,8	138,2±16,8	122,8±12,5
ДАД	85,0±12,2	76,9±7,7	83,2±6,3	76,6±3,2	86,4±7,7	77,9±5,8
ЧСС	89,9±7,9	71,7±5,3*	87,4±8,9	69,5±6,2*	86,2±4,8	70,3±3,1*

*– $p<0,05$ при сравнении с исходными значениями

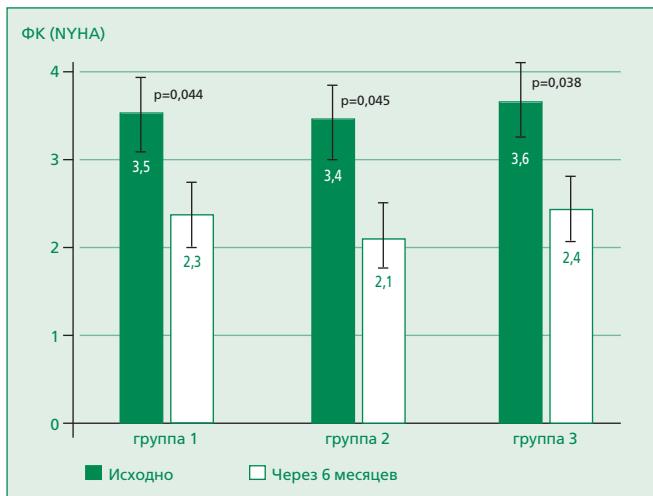


Рисунок 1. Динамика ФК ХСН в процессе исследования

($p=0,044$), $2,1 \pm 0,2$ ($p=0,045$) и $2,4 \pm 0,4$ ($p=0,038$).

Отмечено достоверное увеличение ФВ ЛЖ через 6 месяцев во всех группах – от $32,4 \pm 6,1$ до $47,2 \pm 4,1\%$ ($p=0,049$) в 1-й группе, от $31,3 \pm 8,4$ до $46,5 \pm 4,2\%$ ($p=0,047$) во 2-й группе и от $30,3 \pm 6,9$ до $46,8 \pm 4,0\%$ ($p=0,043$) в 3-й группе.

При анализе динамики клинического течения ХСН было отмечено статистически достоверное увеличение дистанции 6-минутного теста ходьбы у больных всех групп. По данному показателю группы исходно были сопоставимы. Так, у пациентов 1-й группы через 6 месяцев лечения этот показатель увеличился с $269,4 \pm 18,8$, до $348,4 \pm 32,5$ м ($p=0,04$). Во 2-й группе у пациентов проходящая дистанция увеличилась с $281,7 \pm 19,2$ до $344,6 \pm 22,7$ м ($p=0,039$), а в 3-й группе – с $268,7 \pm 21,3$ до $332,4 \pm 23,2$ м ($p=0,04$).

Множественный регрессионный анализ полученных данных

Для определения эффективности изучаемых бета-адреноблокаторов в зависимости от исходных клинико-демографических показателей первоначально было проведен анализ значимости отдельных факторов (таблица 5).

Данный анализ показал, что эффективность терапии ХСН бета-адреноблокаторами значимо зависит от наличия сопутствующей патологии и демографических характеристики.

В регрессионной модели с увеличением коэффициента b уменьшается значимость отдельных переменных для параметра, в отношении которого строится регрессионная модель. Таким образом, у пациентов с ХОБЛ важен сам факт использования бета-адреноблокаторов. Напротив, клинические переменные ХПН, мерцательная аритмия и анемия (имеющие в регрессионной модели наименьшее значение коэффициента b) требуют необходимость дифференцированного

Таблица 5. Влияние клинико-демографических характеристик на эффективность терапии бета-адреноблокаторами в изучаемой выборке

Независимые переменные (x)	b	1-P
ХПН	-0,559	97,8%
ФП	-0,301	97,1%
Анемия	-0,224	96,9%
СД	0,426	94,2%
Возраст >70 лет	0,911	90,9%
Пол (женщины)	0,962	78,5%
ХОБЛ	2,017	76,8%

ХПН – хроническая почечная недостаточность, ФП – фибрillation предсердий, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

подхода к назначению бета-адреноблокаторов.

На основании коэффициентов бинарной логистической регрессии (b) рассчитывалась вероятность достижения эффективности по препаратам в зависимости от сочетания независимых переменных.

Полученные данные в отношении вероятности клинического улучшения на фоне применения бета-адреноблокатора подтверждают наши выводы, полученные при изучении коэффициента регрессии. Наибольшая рефрактерность к терапии ХСН отмечается у пациентов с наличием ХПН, фибрillation предсердий и анемии (вероятность, соответственно, равна 2,2%, 2,9%, 3,1%). Следовательно, в данных подгруппах пациентов особенно важно назначение бета-адреноблокатора, обладающего наивысшей клинической эффективностью именно при наличии данной переменной.

Коэффициенты бинарной логистической регрессии по зависимой переменной «эффективность» при использовании различных бета-адреноблокаторов представлены в таблице 6.

На основании полученных результатов был проведен анализ рекомендаций по дифференцированному применению различных бета-адреноблокаторов в зависимости от пола, возраста и сопутствующей патологии (таблица 7).

Таким образом, исходя из использованной математической модели, эффективность терапии ассоциирована с увеличением показателя Р.

Наиболее эффективным бета-адреноблокатором для лечения женщин с ХСН является бисопролол (значение Р равно 22,13), затем идет карведилол (20,66) и последним – небиволол (18,69). Кроме того, во всех подгруппах пациентов в зависимости от наличия каких-либо клинико-демографических характеристик мы также отмечали превосходство бисопролола над карведилолом и небивололом.

Однако при проведении анализа, в котором при из-

Таблица 6. Коэффициенты бинарной логистической регрессии по зависимой переменной «эффективность» при использовании различных бета-адреноблокаторов

Независимые переменные (x)	Карведилол	Бисопролол	Небиволол
МА	-0,317	-0,283	-0,273
анемия	-0,230	-0,228	-0,247
СД	0,442	0,424	0,448
ХОБЛ	2,043	2,005	2,022
Пол (женщины)	0,965	0,959	0,959
ХПН	-0,543	-0,549	-0,501
Возраст >70 лет	0,934	0,907	0,936

Таблица 7. Анализ эффективности различных бета-адреноблокаторов в зависимости от пола, возраста и сопутствующей патологии

Независимые переменные (x)	P(%)		
	Карведилол	Бисопролол	Небиволол
ХПН	2,15	2,35	2,00
МА	2,68	3,05	2,51
Анемия	2,92	3,22	2,57
СД	5,56	6,00	5,02
Возраст старше 70 лет	8,78	9,37	7,93
Женщины	20,66	22,13	18,69
ХОБЛ	22,59	23,66	20,32

Таблица 8. Анализ эффективности различных бета-адреноблокаторов в зависимости от пола, возраста и сопутствующей патологии (без учета частоты развития побочных эффектов)

Независимые переменные (x)	P(%)		
	Карведилол	Бисопролол	Небиволол
ХПН	4,15	4,35	7,78
МА	4,67	5,12	4,61
Анемия	3,92	4,24	4,57
СД	9,56	11,14	10,02
Возраст старше 70 лет	12,76	13,24	17,42
Женщины	23,16	24,32	31,14
ХОБЛ	20,64	25,34	21,02

учении эффективности препарата не учитывалась частота развития побочных эффектов, были получены несколько иные результаты (таблица 8).

На результаты данного регрессионного анализа значимое влияние оказывали как параметры эффективности изучавшихся бета-адреноблокаторов, так и их профиль переносимости. После корректировки зависимой переменной «эффективность» показано, что не-

биволол является наиболее предпочтительным препаратом в группах ХПН, анемии, пожилых пациентов и женщин. Во всех остальных подгруппах наиболее целесообразным препаратом является бисопролол. Однако с учетом общей изучавшейся эффективности наиболее сбалансированным препаратом для лечения ХСН в обсуждаемой выборке представляется бисопролол. На фоне применения небиволола отмечается более высокая частота возникновения побочных эффектов, в том числе требующих отмены лечения. Учит этого и тщательное титрование дозы препарата позволяет избежать нежелательных явлений в процессе лечения и повысить эффективность терапии пациентов с ХСН, особенно страдающих заболеваниями почек. Использование карведилола является эффективным при сочетании ХСН и сахарного диабета.

Обсуждение результатов

Во всех исследуемых группах отмечено позитивное влияние проводимой терапии на течение ХСН, что проявилось в снижении ФК ХСН, достоверном нарастании ФВ ЛЖ и переносимости физической нагрузки.

Эффективность терапии ХСН бета-адреноблокаторами значимо зависит от наличия сопутствующей патологии и демографических характеристик. Наличие таких сопутствующих заболеваний, как ХПН, ФП и анемия, в наибольшей степени обуславливает необходимость дифференцированного подхода к назначению бета-адреноблокаторов. У пациентов с ХОБЛ, наоборот, важен сам факт использования бета-адреноблокаторов. Следует отметить, что изучаемые бета-адреноблокаторы были более эффективными у мужчин и лиц до 70 лет.

С увеличением количества изучавшихся независимых переменных эффективность терапии бета-адреноблокаторами у женщин с ХСН, по данным регрессионного анализа, повышается. Этот парадокс, очевидно, связан с относительно небольшими размерами выборки. Наличие у женщины с ХСН ФП и анемии сопряжено с наименее выраженным ответом на лечение по сравнению с другими изучавшимися независимыми переменными. И, напротив, имеющиеся сахарный диабет и ХОБЛ были сопряжены с наилучшим терапевтическим ответом на лечение. С учетом профиля переносимости препарата наибольшая эффективность у женщин отмечена при использовании бисопролола во всех подгруппах.

«Тяжесть» клинического действия небиволола и связанные с этим побочные эффекты заслуживают пристального внимания. Как указывалось выше, недостаточное назначение бета-адреноблокаторов пациентам с ХСН связано, в том числе, с мнением врачей о безопасности такой терапии [4,5]. Назначение бета-адреноблокатора с наименее приемлемым профилем пе-

реносимости (в нашем исследовании это был небиволол), вероятно, может усугубить это представление. С нашей точки зрения, наилучшим выходом из положения является назначение препарата с наилучшими показателями эффективности и безопасности (у больных изучаемой выборки это бисопролол), так как даже при наличии сопутствующей патологии пациенты могут получать лекарственные средства из группы бета-адреноблокаторов.

Факт того, что бисопролол (Конкор[®]) показывает свою эффективность в группах с наиболее «сложным» прогнозом, был недавно показан в двух специальных анализах. В одном из них изучали эффективность бисопролола в исследовании CIBIS-II в зависимости от почечной функции (2 622 пациента с ХСН III-IV ФК) [9]. Бисопролол показал свою эффективность во всех подгруппах в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (менее 45, 45-60, 60-75, более 75 мл/мин на 1,73 м²) в отношении общей смертности, общей смертности или госпитализации по поводу ХСН и только госпитализации по поводу ХСН (р для гетерогенности, соответственно, 0,81, 0,66, 0,71) [9].

В другом анализе у 655 пациентов с ХСН III-IV ФК сравнивали эффективность бисопролола и карведилола [10]. Назначение этих препаратов было одинаково эффективным за исключением факта более быстрого и легкого титрования бисопролола до целевой дозы, а также того, что на фоне терапии бисопрололом достоверно чаще происходило восстановление синусового ритма

у пациентов с фибрилляцией предсердий (48% vs 16%; p=0,03) по сравнению с карведилолом [10].

Важным результатом этих работ явился факт безопасности грамотного использования бета-адреноблокаторов у пациентов с наиболее тяжелыми формами ХСН и сопутствующей патологией [9,10].

Заключение

Дифференцированный подход к назначению бета-адреноблокатора в зависимости от исходных клинико-демографических характеристик пациентов и профиля эффективности и переносимости самого препарата является наиболее важным аспектом, повышающим приверженность врачей терапии пациентов с ХСН лекарственными средствами данной группы.

При использовании небиволола требуется более тщательный мониторинг показателей переносимости препарата по сравнению с карведилолом и бисопрололом (Конкор[®]). Для того чтобы обеспечить безопасность терапии ХСН с применением бета-адреноблокаторов необходимо выполнение ряда условий: параллельное применение ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину, стабильное состояние пациента без необходимости во внутривенной инотропной поддержки и без признаков застойных явлений, индивидуальное титрование дозировки бета-адреноблокаторов, своевременное выявление и устранение побочных эффектов [3].

Литература

- Tereshchenko S.N., Dzhaiani N.A., Zhirov I.V., Uskach T.M. Chronic heart failure. Problems of diagnosis and treatment. M.: Anakharis; 2006. Russian (Терещенко С.Н., Джайани Н.А., Жиров И.В., Ускач Т.М. Хроническая сердечная недостаточность. Вопросы диагностики и лечения. М.: Анахарис; 2006).
- Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T. Chronic heart failure. Selected lectures on cardiology. M.: GEOTAR; 2006. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР; 2006).
- National recommendations of VNOK and SSHF on the diagnostics and treatment of chronic heart failure (third review). Serdechnaya nedostatochnost 2010; 11(1):1-40. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр). Комитет экспертов ВНОК и ОСЧН. Сердечная недостаточность 2010; 11(1): 1-40).
- Viskin S., Kitzis I., Lev E. et al. Treatment with beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction: from randomized trials to clinical practice. J Am Coll Cardiol 1995; 25(6): 1327-1332.
- Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low risk patients after myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339(8): 489-497
- Ageev F.T., Danielyan M.O., Mareev V.Yu. et al. Patients with chronic heart failure in Russia's outpatient practice: the contingent features, diagnosis and treatment (studies of ЕРОНА-О-ХСН). Serdechnaya nedostatochnost 2004;5 (1):4-7. Russian (Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Сердечная недостаточность 2004;5 (1):4-7).
- Ageev F.T., Belenkov Yu.N., Fomin I.V. et al. Prevalence of chronic heart failure in the European part of Russia – the data of ЕРОНА-ХСН. Serdechnaya Nedostatochnost 2006;7 (1): 112-115 (Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. Сердечная Недостаточность 2006;7 (1): 112-115).
- Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. on behalf of the SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010;376(9744):875-85.
- Castagno D., Jhund P., McMurray J. et al. Improved survival with bisoprolol in patients with heart failure and renal impairment: an analysis of the cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II) trial. Eur J Heart Fail 2010; 12(6): 607-616.
- Konishi M., Haraguchi G., Kimura S. et al. Comparative Effects of Carvedilol vs Bisoprolol for Severe Congestive Heart Failure. Circ J 2010; 74(6): 1127-1134.

Поступила 04.10.2010
Принята в печать 12.10.2010

ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ ВАЛСАРТАН/АМЛОДИПИН: ВЛИЯНИЕ НА РЕГРЕССИЮ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ И ЭКСКРЕЦИЮ АЛЬБУМИНА С МОЧОЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Е.И. Тарловская, Н.С. Максимчук*, И.Е. Сапожникова, С.В. Мальчикова

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

Фиксированная комбинация валсартан/амлодипин: влияние на регрессию гипертрофии миокарда левого желудочка, эндотелиальную функцию и экскрецию альбумина с мочой у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с метаболическим синдромом

Е.И. Тарловская, Н.С. Максимчук*, И.Е. Сапожникова, С.В. Мальчикова

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

Цель. Изучить влияние фиксированной комбинации валсартан/амлодипин на регрессию гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), эндотелиальную функцию и экскрецию альбумина с мочой у больных артериальной гипертонией (АГ) в сочетании с метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. В исследование включены 20 больных (5 мужчин и 15 женщин) АГ 2-3 степени в сочетании с МС, анамнезом предшествующей неэффективной гипотензивной терапии, которые в течение 12-24 нед получали терапию в виде фиксированной комбинации валсартан/амлодипин в суточной дозе 5/160 и 10/160 мг в зависимости от уровня артериального давления (АД). Оценивали изменение АД, биохимических параметров крови под действием валсартана/амлодипина, а также динамику экскреции альбумина с мочой, регрессии ГЛЖ и эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии.

Результаты. Прием фиксированной комбинации валсартан/амлодипин сопровождался снижением систолического и диастолического АД, а также микроальбуминурии (на $55,3 \pm 39,2\%$, $p=0,022$) и приростом эндотелий-зависимой вазодилатации (на $3,6 \pm 7,2\%$, $p=0,05$). Выявлена регрессия ГЛЖ (на $-9,1 \pm 12,4 \text{ г/м}^2$, $p=0,021$).

Заключение. Фиксированная комбинация валсартан/амлодипин обладает выраженным антигипертензивным эффектом, антиальбуминурическим действием, улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию, приводит к регрессии ГЛЖ при АГ 2-3 степени и МС.

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболический синдром, валсартан, амлодипин, гипертрофия левого желудочка, эндотелиальная дисфункция, микроальбуминурия.

РФК 2010;6(5):652-656

Fixed combination of valsartan and amlodipine: effects on the left ventricular hypertrophy regression, albuminuria reduction and endothelium function in hypertensive patients with metabolic syndrome

Y.I. Tarlovskaya, N.S. Maksimchuk*, I.Ye. Sapozhnikova, S.V. Malchikova
Kirov State Medical Academy. K.Marxa ul. 112, Kirov, 610027 Russia

Aim. To study effects of fixed combination of valsartan and amlodipine on of left ventricular hypertrophy (LVH) regression, microalbuminuria reduction and endothelium function in hypertensive patients with metabolic syndrome (MS).

Materials and methods. 20 hypertensive patients (15 females and 5 males) with metabolic syndrome and a history of previous ineffective antihypertensive therapy were studied. Combined antihypertensive therapy was applied during 12-24 weeks. Amlodipine and valsartan dose was 5/160 or 10/160 mg/day depending on blood pressure level. Endothelial function, blood pressure level, urinary albumin excretion and LVH regression were estimated.

Results. Blood pressure reduction to the target level was revealed. There was a significant reduction in microalbuminuria by $-55,3 \pm 39,2\%$ ($p=0,022$) in comparison with the baseline. Endothelium-dependent vasodilation increased in $3,6 \pm 7,2\%$ ($p=0,05$) in comparison with baseline, LVH decreased by $-9,1 \pm 12,4 \text{ g/m}^2$ ($p=0,021$).

Conclusion. Therapy with fixed combination of valsartan and amlodipine results in blood pressure and microalbuminuria reduction, endothelium-dependent vasodilation improvement, LVH regression in hypertensive patients with MS. These findings show that the fixed combination of these antihypertensives has a multifaceted impact on cardiovascular risk.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, valsartan, amlodipine, left ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction, microalbuminuria.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):652-656

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

Проблема высокого сердечно-сосудистого риска с каждым годом представляется все более сложной и многогранной, поскольку с накоплением доказательных данных обнаруживаются множество факторов этого риска и взаимосвязи между ними и прогнозом болезни. Однако, с другой стороны, углубленное изучение факторов риска (ФР), их роли в определении прогноза для пациента открывает все больше возможностей влиять на продолжительность и качество жизни кардиологических больных.

Сведения об авторах:

Тарловская Екатерина Иосифовна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии КГМА

Максимчук Надежда Сергеевна – аспирант той же кафедры

Сапожникова Ирина Евгеньевна – к.м.н., доцент

той же кафедры

Мальчикова Светлана Владимировна – к.м.н., ассистент

той же кафедры

На практике риск-стратегия может быть реализована путем дифференцированного индивидуального подбора антигипертензивной терапии, при этом степень коррекции артериального давления (АД) не может служить достоверным критерием тяжести имеющихся изменений и полноты терапевтического воздействия, а игнорирование этого постулата увеличивает количество осложнений и смертность [1]. Именно поэтому для профилактики неблагоприятных исходов необходимы препараты, которые, снижая АД, оказывают множественные положительные (плейотропные) эффекты, нормализующие или максимально улучшающие работу органов, пострадавших в результате артериальной гипертензии (АГ) [2].

Плейотропия антигипертензивных препаратов неизменно связана с воздействием на эндотелий, нормальная работа которого рассматривается как ключевая в поддержании сосудистого гомеостаза. У лиц с на-

личием одного или нескольких ФР возникновения сердечно-сосудистых осложнений (курение, гиперхолестеринемия, ожирение), как правило, обнаруживают те или иные нарушения функции эндотелия сосудов [3]. Параллельно с генерализованной эндотелиальной дисфункцией (ЭД) развивается нарушение функции гломерулярных эндотелиоцитов, что определяется появлением альбумина в моче. В связи с этим уже на стадии микроальбуминурии (МАУ) значительно возрастает не только вероятность прогрессирования почечного поражения, но и риск сердечно-сосудистых осложнений [4]. Особое значение с точки зрения влияния на долгосрочный прогноз приобретают препараты, оказывающие непосредственное положительное действие на функцию эндотелия, проявляющееся в том числе снижением мочевой экскреции альбумина [5]. На сегодняшний день среди всех классов современных антигипертензивных средств доказательства о способности улучшать функцию эндотелия получены лишь для нескольких групп препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК) [6,7], а также для некоторых бета-адреноблокаторов (БАБ) [8,9]. Данные о положительном влиянии на ЭД диуретиков противоречивы [10-12]. Так как в настоящее время основной стратегией лечения АГ является комбинированная терапия, необходимо более детально изучать синергизм не только антигипертензивного, но и плейотропных эффектов всех групп препаратов, входящих в комбинацию.

Большинство исследований, в том числе и с применением фиксированных комбинаций, посвящены изучению гипотензивной активности лекарственных препаратов [13]. Недогода С.В. и соавторы в 2009 году представили результаты положительного влияния фиксированной комбинации валсартан/амлодипин не только на уровень АД, но и на снижение скорости пульсовой волны. Кроме того, к настоящему времени уже накоплены данные, подтверждающие способность комбинации БРА и БКК улучшать клинические исходы [14,15]. Вместе с тем, в литературе имеется не так много исследований, изучающих влияние комбинированной антигипертензивной терапии на функцию эндотелия и альбуминурию [16].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния фиксированной комбинации валсартан/амлодипин на регрессию гипертрофии миокарда левого желудочка, эндотелиальную функцию и экскрецию альбумина с мочой у больных АГ в сочетании с метаболическим синдромом.

Материал и методы

Протокол и дизайн исследования были рассмотрены и утверждены на заседании Локального этического ко-

митета (ЛЭК) при Кировской ГМА от 18 ноября 2009г (протокол №3 от 18.11.2009г.). В исследование были включены 20 больных эссенциальной АГ в возрасте от 18 до 70 лет, из них 5 мужчин и 15 женщин. Критерием включения явилась АГ 2-3 степени в сочетании с МС и предшествующей неэффективной антигипертензивной терапией. МС устанавливался в соответствии с критериями на основе Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению МС [17]. Все пациенты проходили общепринятую процедуру подписания информированного согласия и могли прекратить участие в исследовании в любое время.

Критерии невключения в исследование: вторичная или злокачественная АГ; ИБС – стенокардия напряжения, острый коронарный синдром; тахиаритмии; синдром слабости синусового узла, синоатриальная или атриовентрикулярная блокада II-III степени; мозговой инсульт в предшествующие 6 месяцев; ХСН III-IV ФК по NYHA; гипокалиемия <3,4 ммоль/л; креатинин сыворотки >220 мкмоль/л; подагра; неконтролируемый сахарный диабет 2 типа; печеночно-клеточная недостаточность или увеличение сывороточной активности печеночных трансаминаз (АЛТ и/или АСТ) более 3 верхних границ нормы; тяжелые сопутствующие заболевания, включая онкологические; тяжелая депрессия; ретинопатия III-IV степени; анамнез злоупотребления алкоголем и наркотиками; беременность и лактация. Всем пациентам была назначена фиксированная комбинация валсартан/амлодипин (Эксфорж, Novartis). Доза зависела от степени повышения АД: пациентам с уровнем АД 160/100-179/109 мм рт.ст. рекомендовался Эксфорж в дозе 5/160 мг 1 раз в сутки; пациентам с повышением АД выше 180/110 мм рт.ст. – Эксфорж 10/160 мг 1 раз в сутки. Длительность лечения составила 24 недели. Дополнительные антигипертензивные препараты в группе наблюдения не назначались.

Всем пациентам проводилось амбулаторное мониторирование АД; эхокардиоскопия выполнялась на аппарате Acuson 128XP\10с (США). По формуле R.Devereux (1983) рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ):

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{КДР} + 3\text{СЛЖ} + \text{МЖП})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6,$$
 где МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, КДР – конечный диастолический размер, ЗС – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу.

Индекс массы миокарда рассчитывался по формуле: ИММ_{ЛЖ}/площадь поверхности тела (г/м²).

Функцию эндотелия определяли с помощью аппарата Acuson 128 XP/10, HDI 5000 ATL (США) в В-режиме линейным датчиком 7,5 МГц. Плечевая артерия локировалась в продольном сечении на 2-15 см выше локтевого сгиба. В исходном состоянии измеряли диаметр артерии и скорость артериального кровотока с помощью спектрального анализа. Затем для по-

лучения увеличенного кровотока вокруг плеча накладывали манжету сфигмоманометра и накачивали ее до давления на 50 мм рт.ст., превышавшего систолическое АД. Время экспозиции – 5 мин. Диаметр плечевой артерии измеряли за 30 с до выпуска воздуха в течение первых 15 с (фаза реактивной гиперемии). После восстановления исходного диаметра артерии получали изображение артерии в покое. Измерения сосудистого диаметра на изображениях при отсутствии кровотока после реактивной гиперемии оценивали в процентах к исходной величине [18]. Для количественного определения уровня экскреции альбуминов с мочой использовался иммунотурбидиметрический метод на аппарате Интегра-700 (Roche, Швейцария).

Обработка результатов исследования проведена методами вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Описание изучаемых параметров производили путем расчета средних выборочных значений и стандартного отклонения $M \pm SD$. Для показателей, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали критерий Стьюдента. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный критерий Стьюдента. Различия средних величин признались статистически значимыми по уровню $p < 0,05$.

Результаты исследования

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

У всех 20 пациентов имели место МС, сахарный диабет (СД) 2 типа – у 13 человек (52%). У 8 (40%) больных была выявлена концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), у 5 (25%) – концентрическое ремоделирование левого желудочка, у 5 (25%) больных – МАУ.

К концу исследования было зарегистрировано снижение систолического АД на $45,6 \pm 8,7$ мм рт.ст. (95% ДИ от 40,6 до 50; $p < 0,0001$) и диастолического на

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=20)

Признак	Значение
Возраст, годы	$56,7 \pm 6,9$
Индекс массы тела, кг/м ²	$32 \pm 5,0$
Окружность талии, см	$109,6 \pm 10,2$
Продолжительность АГ, годы	$9,7 \pm 6,9$
Систолическое АД, мм рт.ст.	$172,3 \pm 11,6$
Диастолическое АД, мм рт.ст.	$100,1 \pm 4,4$
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	$70,1 \pm 8,2$
Креатинин, мкмоль/л	$94,4 \pm 19,1$
Калий, мэкв/л	$4,4 \pm 0,6$
АЛТ, МЕ/л	$25,7 \pm 9,2$
АСТ, МЕ/л	$20,9 \pm 6,3$
Общий холестерин, ммоль/л	$6,0 \pm 1,1$
Глюкоза, ммоль/л	$6,8 \pm 1,2$

$14,0 \pm 7,1$ мм рт.ст. (95% ДИ от 9,9 до 18,1; $p < 0,0001$) (таблица 2). Уровень целевого САД (<130 мм рт.ст.) достигли 12 (60%) пациентов, уровень целевого ДАД (<85 мм рт.ст.) достигли 7 (35%) пациентов.

Динамика эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), альбуминурии и индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) в процессе исследования представлена в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, прием фиксированной комбинации валсартан/амлодипин в течение 12 недель позволил добиться достоверного прироста ЭЗВД с $2,2 \pm 8,3$ до $6,0 \pm 8,3\%$.

У пациентов, включенных в исследование, прирост диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией составлял $2,2 \pm 8,3\%$. При анализе ЭЗВД установлено, что только у 4 (20%) лиц с АГ наблюдался адекватный вазодилататорный ответ, а у 14 (70%) больных отмечалась эндотелиальная дис-

Таблица 2. Динамика АД в процессе лечения (n=20)

Показатель	Исходно	Через 12 недель	Δ
САД, мм рт.ст.	$172,3 \pm 11,6$	$127 \pm 4,8^*$	$-45,6 \pm 8,7$
ДАД, мм рт.ст.	$100,1 \pm 4,4$	$86,2 \pm 5,0^*$	$-14,0 \pm 7,1$

* – различия с исходным значением достоверны ($p < 0,0001$)

Таблица 3. Динамика эндотелий-зависимой вазодилатации и альбуминурии в процессе исследования (n=20)

Показатель	Исходно	Через 12 недель	Δ
ЭЗВД, %	$2,2 \pm 8,3$	$6,0 \pm 8,3^*$	$3,6 \pm 7,2$
Альбуминурия, мг/л	$14,3 \pm 16,5$	$5,1 \pm 10,1^*$	$-55,3 \pm 39,2\%$
ИММЛЖ, г/м ²	$106,4 \pm 23,8$	$95,1 \pm 20,3^*$	$-9,1 \pm 12,4$

* – различия с исходным значением достоверны ($p < 0,05$)

функция (ЭЗВД<10%). Из числа больных АГ с нарушенным вазодилататорным ответом у 7 (35%) выявлена парадоксальная вазоконстрикция (ЭЗВД<0), у 2 (10%) не отмечалось динамики показателей ЭЗВД во время фазы реактивной гиперемии (ЭЗВД=0), у 5 (25%) наблюдался неадекватный вазодилатационный ответ (ЭЗВД 0-9,9%).

Обсуждение результатов

Как уже отмечалось, подавляющее большинство исследований посвящено изучению органопротективных свойств монотерапии. Работ, оценивающих данные эффекты у комбинаций лекарственных препаратов, очень мало. В частности, исследование Галявича А.С. и соавторов (2009 г.) продемонстрировало, что комбинация периндоприла с индапамидом улучшала ЭЗВД у больных АГ [19]. Полученные нами данные согласуются с результатами работ, в которых отмечено положительное влияние амлодипина [20] и валсартана [21] на функцию эндотелия. В нашем исследовании число наблюдений небольшое, но в дальнейшем оно будет увеличено.

У пациентов, включенных в исследование, прирост диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией был исходно снижен ($2,2 \pm 8,3\%$). Как известно, данный показатель у здоровых людей должен быть более 10%, а его уменьшение свидетельствует о наличии дисфункции эндотелия [22]. Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти при лечении больных АГ связывают со способностью антигипертензивных препаратов воздействовать на ЭД [23]. Точками приложения терапии ЭД являются восстановление равновесия эндотелиальных вазоконстрикторных и вазорелаксирующих факторов, ограничение действия одних эндотелиальных медиаторов и компенсация дефицита других. Согласно данным литературы, прирост ЭЗВД в ответ на определенное воздействие, например лечение, более чем на 4,5% рассматривают как достоверный критерий улучшения функции эндотелия у конкретного больного [22].

Частота МАУ в исследуемой группе больных составила 25%, что согласуется с данными литературы [24]. Использование фиксированной комбинации валсартан/амлодипин способствовало также достоверному снижению экскреции альбумина с мочой (табл. 3).

С одной стороны, ангиопротективное действие препаратов может быть рассмотрено как производное их антигипертензивного эффекта. Повышение АД, особенно систолического и сопряженного с ним пульсового, обусловливающее значительное нарастание повреждения эндотелиоцитов так называемым напряжением сдвига, существенно увеличивает вероятность появления ЭД и МАУ [25,26].

С другой стороны, считается, что наиболее эффективным средством терапии эндотелиальной дисфункци-

ции и МАУ являются классы препаратов, воздействующие преимущественно на тканевые ренин-ангиотензиновые системы (ИАПФ, БРА), действие которых относится к ранним этапам формирования глобальных нарушений функции эндотелия. Ангиотензин 2 (АТ₂) принимает непосредственное участие в патогенезе МАУ не только за счет неблагоприятного влияния на внутрипочечную гемодинамику, но также и путем реализации ряда негемодинамических эффектов: провокации синтеза гломерулярными эндотелиоцитами профиброгенных факторов роста (например, трансформирующего фактора роста β), медиаторов эндотелий-зависимого звена гемостаза (ингибитора активатора плазминогена типа 1), обуславливающих стойкую тканевую гипоксию вазоконстрикторных молекул (эндотелин-1) [27]. Поэтому фармакологическая блокада 1 типа рецепторов к АТ₂, достигаемая при назначении валсартана, приводит к уменьшению экскреции альбумина с мочой.

Действие БКК обусловлено повышением активности супероксиддисмутазы в эндотелиальных клетках, что блокирует разрушение NO, уменьшением влияния эндотелина-1 и уменьшением пролиферативной активности гладкомышечных клеток сосудистой стенки (за счёт уменьшения секреции тромбоцитарного фактора роста) [28]. Все данные эффекты характерны, главным образом, для БКК группы дигидропиридина [29], хотя в ряде работ было продемонстрировано положительное влияние на функцию эндотелия верапамила [30] и дилтиазема [31]. Имеются данные, что дигидропиридиновые производные обладают умеренным гиполипидемическим действием, нормализуют липидный спектр крови и таким образом обладают ещё одним механизмом улучшения функции эндотелия [32].

Классическим примером улучшения эндотелиальной функции на фоне применения БКК дигидропиридинового ряда является исследование ENCORE [33]. Использование комбинации трандолаприла и верапамила в рамках исследования INVEST позволило добиться выраженного нефропротективного эффекта у пациентов с СД [34].

Одним из важнейших результатов лечения пациентов явилась достоверная регрессия ГЛЖ и уменьшение степени концентрического ремоделирования ЛЖ.

ГЛЖ является независимым ФР развития инфаркта миокарда и сердечной недостаточности.

Авторы крупного мета-анализа (80 двойных слепых клинических исследований), в котором проводилось сравнение разных групп препаратов по способности вызывать регресс ГЛЖ, пришли к заключению, что наибольшая степень снижения ИММЛЖ (13%) была отмечена у больных, получавших терапию БРА, на 11% – БКК, на 10% – иАПФ, на 8% – диуретиками, на 6%

– ББ [35]. Таким образом, лидирующие позиции в этом списке наряду с блокаторами РААС занимают prolongированные БКК, что позволяет максимально защитить органы-мишени за счет синергизма не только антигипертензивного, но и плейотропных эффектов препаратов, входящих в комбинацию.

Заключение

Антигипертензивная терапия фиксированной комбинацией валсартан/амлодипин в течение 12-24 не-

дель лечения позволяет добиться не только снижения АД до целевого уровня у пациентов с АГ в сочетании с МС, но и приводит к регрессии ГЛЖ, достоверному улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации и уменьшению МАУ. Это свидетельствует в пользу возможностей данной комбинации в предупреждении и коррекции поражения органов-мишени при АГ. Полученные данные могут свидетельствовать о многогранном влиянии данной антигипертензивной комбинации на кардиоваскулярный риск.

Литература

- Gu Q., Dillon C.F., Burt V.L., Gillum R.F. Association of hypertension treatment and control with all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension. *Am J Hypertens* 2010;23(1):38-45.
- Dendorfer A., Dominiak P., Schunkert H. ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol* 2005; 170: 407-442.
- Luscher T.F., Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. *Atherosclerosis* 1995; 118(Suppl):S81-90.
- Ochodnický P., Henning R.N., van Dokkum R.P., de Zeeuw D. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47 Suppl 2:S151-62.
- Taddei S., Virdis A., Chiadoni L., Salvetti A. The pivotal role of endothelium in hypertension. *Medicographia* 1999; 21(1): 22-29.
- Feldsherova N.A., Semernin E.N. Amlodipine: a review of clinical trials. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2002; 2: 27-33. Russian (Фельдшерова Н.А., Семерин Е.Н. Амлодипин: обзор клинических исследований. Качественная клиническая практика 2002; 2: 27-33).
- Kremkova M.M., Grachev A.V., Alyavi B.A. Valsartan and lisinopril influence on brachial artery endothelial function in patients with Q-wave acute myocardial infarction. *Russian Cardiology Journal* 2005; 1: 55-59. Russian (Кремкова М.М., Грачев А.В., Аляви Б.А. Сравнительная оценка влияния валсартана и лизиноприла на эндотелиальную функцию плечевой артерии у больных острым инфарктом миокарда с зубцом Q. Российский кардиологический журнал 2005; 1: 55-59).
- Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation* 2001;104(5):511-4.
- Lopez B.L., Christopher T.A., Yue T.L. et al. Carvedilol, a new beta-adrenoreceptor blocker antihypertensive drug, protects against free-radical-induced endothelial dysfunction. *Pharmacology* 1995;51(3):165-73.
- Ripp T.M., Mordovin V.F., Pekarsky S.E. Indapamide Retard and Enalapril in Patients With Arterial Hypertension: Hypotensive Efficacy and Effect on Endothelial Function. *Cardiology* 2007; 4: 45-50. Russian (Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. Гипотензивная эффективность и влияние на функцию эндотелия индапамида ретард и эналаприла у больных артериальной гипертонией. Кардиология 2007; 4: 45-50).
- Higashi Y., Sasaki S., Nakagawa K. et al. Comparison of ACE Inhibitors, Calcium Antagonists, Blockers, and Diuretic Agents on Reactive Hyperemia in Patients with Essential Hypertension: A Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(2): 284-291.
- Dupliakov D.V., Glukhova V.L., Vozhdaeva Z.I., Golovina G.A. Cardioselective beta-adrenoblockers in patients with stable angina pectoris. Comparison of efficacy and safety. *Ter Arkh* 2006;78(9):43-8. Russian (Дупляков Д.В., Глухова В.Л., Вождаева З.И. и др. Сравнительная оценка эффективности и безопасности кардиоселективных β-блокаторов у больных со стабильной стенокардией. Терапевтический архив 2006; 78(9): 43-49).
- Thijs L., Richard T., de Leeuw P.W. Morbidity and mortality on combination versus monotherapy: a posthoc analysis of the Systolic Hypertension in Europe trial. *J Hypertens* 2010;28(4):865-74.
- Mochizuki S., Dahlöf B., Shimizu M. et al. for the Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369(9571): 1431-39.
- Sawada T., Takahashi T., Yamada H. et al. for the KYOTO HEART Study Group. Rationale and design of the KYOTO HEART study: effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high risk of cardiovascular events. *J Hum Hypertens* 2009;23(3):188-95.
- Lishnevskaya V.Yu., Korushko O.V., Bodreetskaya L.A. et al. Combination therapy of hypertension in the elderly. *Meditina neotlozhnykh sostoyaniy* 2007; 1(8):7-14. UA (Лишневская В.Ю., Корушко О.В., Бодрецкая Л.А. и др. Комбинированная терапия артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. Медицина неотложных состояний 2007; 1(8):7-14).
- Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Russian guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2007;6 (6) Prilozhenie 2; 1-32. Russian (Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов ВНОК и РМОАГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6 (6) Приложение 2; 1-32).
- Celermajer D., Sorensen K., Gooch V. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340(8828): 1111-1115.
- Galyavitch A.S., Khamidullina A.R., Galyavitch R.A. Effect of Antihypertensive Drugs on Some Humoral Parameters of Endothelial Function. *Cardiology* 2009;5:30-33. Russian (Галиевич А.С., Хамидуллина А.Р., Галиевич Р.А. Влияние антигипертензивных средств на некоторые гуморальные показатели функции эндотелия. Кардиология 2009;5:30-33).
- Koh K.K., Han S.H., Ahn J.Y. et al. Amlodipine improves endothelial function and metabolic parameters in patients with hypertension. *Int J Cardiol* 2008;133(1):23-31.
- Ivanova O.V., Balakhonova T.V., Soboleva G.N. The state of endothelium depended dilation of brachial artery in hypertensive patients, as measured by ultrasound high-resolution. *Cardiology* 1997; 7: 41-47. Russian (Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболова Г.Н. и др. Состояние эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. Кардиология 1997; 7: 41-47).
- Muiyesan M.L., Salvetti M., Paini A. et al. Prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery in hypertensive patients. *J Hypertens* 2008;26(8):1612-1618.
- Jones C.A., Francis M.E., Eberhardt M.S. et al. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(3): 445-459.
- Patel B.V., Remigio-Baker R.A., Mehta D. et al. Effects of initial antihypertensive drug class on patient persistence and compliance in a usual-care setting in the United States. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2007;9 (9):692-700.
- Nishiyama A., Kim-Mitsuyama S. New approaches to blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: overview of regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Pharmacol Sci* 2010;113(4):289-91.
- Wolf G. Molecular mechanisms of angiotensin II in the kidney; emerging role in the progression of renal disease: beyond haemodynamics. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (5):1131-1142.
- Mason R.P. Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine: review of evidence. *Atherosclerosis* 2002; 165(2): 191-200.
- Godfraind T., Salomone S. Calcium antagonists and endothelial function: focus on nitric oxide and endothelin. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10(4): 439-446.
- Takase H., Moreau P., Kung C.F. et al. Antihypertensive therapy prevents endothelial dysfunction in chronic nitric oxide deficiency. Effect of verapamil and trandolapril. *Hypertension* 1996; 27(1): 25-31.
- Nebieridze D.V., Safarjan A.S., Metelskaya V.A. et al. The antihypertensive efficacy of diltiazem and its influence on endothelium function in men with mild or moderate arterial hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2004; 3(1): 4-9. Russian (Небиридзе Д.В., Сафарян А.С., Метельская В.А. и др. Антигипертензивная эффективность дилтиазема и его влияние на эндотелиальную функцию у мужчин с мягкой и умеренной артериальной гипертонией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 3(1): 4-9).
- Pepine C.J. The role of calcium antagonists in ischemic heart disease. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl H): 19-24.
- Effect of nifedipine and cerivastatin on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. The ENCORE I Study. (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary Endothelial Function). *Circulation* 2003; 107(3): 422-428.
- Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al.; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(21): 2805-16.
- Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P. et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115(1):41-46.

Поступила 04.10.2010

Принята в печать 13.10.2010

№1

ПЕРВАЯ
И ЕДИНСТВЕННАЯ в РОССИИ
КОМБИНАЦИЯ БРА и АК¹

ЭКСФОРЖ

амлодипин/валсартан

- Рациональная комбинация двух лидеров продаж для лечения АГ^{1,2}
- 9 из 10 пациентов достигают целевого АД³

ЭКСФОРЖ (EXFORGE)

Лекарственная форма

Амлодипин (в форме бэзилата) + Валсартан. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5/80 мг, 5/160 мг и 10/160 мг.

Показания

Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Способ применения и дозы

Рекомендуемая суточная доза — 1 таблетка Эксфоржа, содержащая амлодипин/валсартан в дозе 5/80 мг или 5/160 мг, или 10/160 мг.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к амлодипину, валсартану и к другим компонентам препарата. Беременность. Безопасность применения Эксфоржа у больных с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, у пациентов после недавно перенесенной трансплантации почки, а также детей и подростков до 18 лет не установлена.

Предосторожности и взаимодействия

У пациентов с дефицитом в организме натрия и/или объема циркулирующей крови существует риск развития выраженного снижения артериального давления. При необходимости отмены β-адреноблокаторов перед началом терапии Эксфоржем дозу β-адреноблокаторов следует уменьшать постепенно. Необходимо соблюдать осторожность при применении Эксфоржа у больных с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <10 мл/мин), в том числе, находящихся на гемодиализе; у пациентов с заболеваниями печени (особенно при обструктивных заболеваниях желчных путей); у пациентов с митральным или аортальным стенозом или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией; при управлении автотранспортом и работе с механизмами. Не рекомендуется применять Эксфорж в период кормления грудью и у пациенток, планирующих забеременеть.

Взаимодействие

Следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль концентрации калия в крови при применении вместе с биологически активными добавками, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями пищевой соли, и другими лекарственными средствами, которые могут повышать концентрацию калия в плазме крови.

Побочные эффекты

Наиболее часто: назофарингит, грипп, головная боль, пастозность, периферические отеки, отек лица, повышенная утомляемость, приливы к лицу, астения, головокружение, тахикардия, сердцебиение, ортостатическая гипотензия, кашель, боль в глотке и горлании, диарея, тошнота, боль в животе, запор, срыг, эритема, отечность суставов, боль в спине, артриты.

Редкие, но тяжелые нежелательные явления (НЯ): гиперчувствительность. В тех клинических исследованиях, где амлодипин применялся в качестве монотерапии, отмечались также другие тяжелые НЯ: гастрит, гиперплазия слизистой десен, гинекомастия, лейкопения, миалгия, панкреатит, гепатит, тромбоцитопения, ваксулит. В продолжительном плацебоконтролируемом исследовании (PRAISE-2) у больных с сердечной недостаточностью III и IV степени (по NYHA) неишемической этиологии при применении амлодипина отмечалось увеличение частоты возникновения отека легких, при отсутствии значимых различий по частоте развития ухудшения течения сердечной недостаточности в сравнении с плацебо. При применении амлодипина сообщалось о случаях развития инфаркта миокарда или повышения частоты приступов стенокардии или аритмии (включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий). Оценка связи данных НЯ с применением амлодипина затруднена из-за сходных симптомов сопутствующих заболеваний. В клинических исследованиях при применении валсартана в качестве монотерапии были отмечены следующие тяжелые НЯ: нейтропения. В контролируемых клинических исследованиях у 3,9% и у 16,6% больных с сердечной недостаточностью, получавших валсартан, было отмечено повышение уровня креатинина и азота мочевины крови более чем на 50% соответственно. Для сравнения — у больных, получавших плацебо, повышение креатинина и азота мочевины наблюдалось в 0,9% и 6,3% случаев. Удвоение содержания сывороточного креатинина было выявлено у 4,2% пациентов после перенесенного инфаркта миокарда, получавших валсартан и у 3,4% получавших каптоприл. В контролируемых клинических исследованиях у 10% пациентов с сердечной недостаточностью было отмечено повышение уровня калия сыворотки более чем на 20%. Для сравнения, у больных, получавших плацебо, повышение концентрации калия наблюдалось в 5,1% случаев.

Формы выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5/80 мг, 5/160 мг или 10/160 мг: 7 или 14 шт. в blisterе; 2 blistera по 7 таблеток; 2 blistera по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Примечание для врача

Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

Регистрационное удостоверение: ЛСР — 002605/07.

«НОВАРТИС ФАРМА АГ», ПРОИЗВЕДЕНО «НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ», ШВЕЙЦАРИЯ

БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II. АК — антагонист кальция.

АГ — артериальная гипертензия. АД — артериальное давление.

Список литературы: 1. Ю.М.Лопатин, Фиксированная комбинация Амлодипина и Валсартана: кому же она необходима в первую очередь? Системные гипертензии, 2008, 3, 51-56. 2. IMS MIDAS Sales Worldwide 1Q MAT 2009. 3. Allemann Y, et. al. A randomized, double-blind, multicenter study to evaluate the efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in hypertensive patients uncontrolled on previous monotherapy: The EX-FAST Study. J Clin Hypertens 2008; 10 (3): 185-94.



NOVARTIS

000 «Новартис Фарма»
115035, Россия, Москва,
Садовническая ул., д. 82, стр. 2

Тел.: (495) 967-12-70
Факс: (495) 967-12-68
www.novartis.ru



XII Всероссийский научно-образовательный форум

Кардиология

15–17 февраля

Москва,
Гостиница «Рэдиссон-Славянская»

2011

Организаторы

- Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК)
- ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи
- Национальное научное общество «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация»
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

Президент Форума
«Кардиология 2011»
академик РАМН Оганов Р.Г.

Приглашаем вас принять участие в очередном, проводимом ежегодно с 1998 г., образовательном Форуме «Кардиология 2011».

Форум предназначен для повышения профессионального уровня специалистов первичного звена здравоохранения на до- и последипломном уровне, скорейшему использованию современных технологий диагностики, первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, лечения и реабилитации кардиологических больных. Проблема, которую предполагается обсудить на Форуме крайне актуальна для нашей страны. Несмотря на снижение смертности, которое наблюдается в последние годы, сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать первое место среди причин преждевременной смерти населения страны. По показателям смертности от ССЗ, Россия пока занимает лидирующее место среди экономически развитых стран мира. В правительственные документах последних лет подчеркивается, что «одним из приоритетов государственной политики должно являться сохранение и укрепление здоровья населения на основе формирования здорового образа жизни и повышения доступности и качества медицинской помощи».

Для реализации таких важных государственных задач необходимо улучшение системы непрерывного медицинского образования, повышение знаний медицинских работников по современным методам укрепления здоровья, профилактики диагностики и лечения заболеваний.

На Форуме проведут лекции ведущие кардиологи страны, которые представлят новейшие достижения в области профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, неинвазивных и инвазивных методов диагностики, медикаментозных, эндоваскулярных и хирургических методов лечения заболеваний.

В РАМКАХ ФОРУМА СОСТОИТСЯ ВЫСТАВКА МЕДИЦИНСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ, ТЕХНИКИ, УСЛУГ, ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ «КАРДИОЛОГИЯ 2011».

Основные темы Форума:

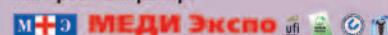
- Профилактика ССЗ на популяционном, групповом и индивидуальном уровнях;
- Организация помощи кардиологическим больным в различных клинических ситуациях;
- Новые клинические рекомендации в области профилактики, диагностики и лечения ССЗ;
- Методы диагностики субклинических форм ССЗ;
- Неотложные состояния в кардиологии;
- Диагностика и лечение сочетанной патологии;
- Реабилитация больных ССЗ;
- Диагностика, лечение и профилактика наиболее распространенных ССЗ: ИБС, острый коронарный синдром, артериальная гипертония, нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность;
- Выбор инвазивных методов лечения ССЗ (эндоваскулярные, хирургические, радиочастотная абляция).



Бронирование гостиниц на мероприятие:

Тел.: +7 (495) 938-92-12
+7 (495) 721-88-66
E-mail: hotel@medievent.ru
event@medievent.ru
www.hotelmedi.ru

Конгресс-оператор:



Тел./факс: +7 (495) 721-88-66
E-mail: expo@mediexpo.ru
reg@mediexpo.ru
www.mediexpo.ru

ПРИМЕНЕНИЕ АТОРВАСТАТИНА ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ПОВТОРНЫХ ПРИСТУПОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ КАРДИОВЕРСИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

С.Н. Терещенко^{1,2*}, Н.Г. Чуич², А.Л. Сыркин³, Д.А. Андреев³, А.В. Кольчурина³, В.П. Терентьев⁴, А.Ю. Борозинец⁴

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

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

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁴ Ростовский государственный медицинский университет. 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Применение аторвастатина для предупреждения повторных приступов фибрилляции предсердий после электрической кардиоверсии у больных ишемической болезнью сердца

С.Н. Терещенко^{1,2*}, Н.Г. Чуич², А.Л. Сыркин³, Д.А. Андреев³, А.В. Кольчурина³, В.П. Терентьев⁴, А.Ю. Борозинец⁴

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

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

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁴ Ростовский государственный медицинский университет. 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Цель. Изучить влияние аторвастатина на частоту возникновения рецидивов фибрилляции предсердий (ФП) после электрической кардиоверсии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с пароксизмальной формой ФП.

Материал и методы. В открытое контролируемое рандомизированное исследование включены 60 амбулаторных и стационарных пациентов (возраст от 30 до 70 лет) с ИБС и пароксизмальной формой ФП сразу после восстановления электрической кардиоверсией синусового ритма. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. В 1-й группе (n=30) пациенты получали стандартную терапию, рекомендованную для поддержания синусового ритма при пароксизмальной форме ФП и аторвастатин (средняя доза 23,5±3,7 мг/сут), а во 2-й группе пациентов (n=30) только стандартную терапию. Выполнены общий анализ крови, биохимический анализ крови (трансаминазы, креатинфосфокиназа, креатинин, билирубин, глюкоза, липидный профиль), суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ), оценка переносимости терапии. Рецидив ФП был принят за первинную конечную точку.

Результаты. Выявлено достоверное снижение частоты рецидивов ФП в группе лечения аторвастатином. По данным СМ ЭКГ рецидив ФП зарегистрирован в 8,3% случаев у пациентов, получающих аторвастатин, в контрольной группе рецидив ФП зарегистрирован в 48% случаев (p<0,001). Количество эпизодов синусовой тахикардии в 1-й и во 2-й группах уменьшилось, соответственно на 52,3% (p<0,001) и 48,5% (p<0,01).

Заключение. Добавление аторвастатина к стандартной терапии для поддержания синусового ритма при пароксизмальной форме ФП позволяет эффективно снизить частоту рецидивов ФП у пациентов с ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, пароксизм фибрилляции предсердий, аторвастатин.

РФК 2010;6(5):657-661

The use of atorvastatin for the prevention of recurrent atrial fibrillation after electrical cardioversion in patients with ischemic heart disease

С.Н. Терещенко^{1,2*}, Н.Г. Чуич², А.Л. Сыркин³, Д.А. Андреев³, А.В. Кольчурина³, В.П. Терентьев⁴, А.Ю. Борозинец⁴

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

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

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

⁴ Rostov State Medical University. Nakhichevansky per. 29, Rostov-on-Don, 344022 Russia

Aim. To study the effect of atorvastatin on the rate of atrial fibrillation (AF) recurrence after electrical cardioversion in patients with ischemic heart disease (IHD) and paroxysmal AF.

Material and Methods. Sixty outpatients and inpatients (aged 30-70 y.o.) with IHD and paroxysmal AF were included into the open controlled randomized study immediately after the restoration of sinus rhythm by electrical cardioversion. Patients were randomized into 2 groups. Patients in Group 1 (n=30) received standard therapy recommended for maintenance of sinus rhythm in paroxysmal AF and atorvastatin (average dose 23.5±3.7 mg/day), and patients in Group 2 (n=30) had only the standard therapy. Routine blood analysis, blood chemistry (transaminases, creatine phosphokinase, creatinine, bilirubin, glucose, lipid profile), daily ECG monitoring, treatment safety evaluation were performed. AF relapse was considered as a primary endpoint.

Results. Significant reduction in the rate of AF recurrence in was revealed in patients treated with atorvastatin. According to daily ECG monitoring AF relapse was recorded in 8.3 and 48% of patients in Group 1 and Group 2, respectively (p<0.001). Episodes of sinus tachycardia decreased on 52.3% (p<0.001) and 48.5% (p<0.01) in patients of the 1st and the 2nd group, respectively.

Conclusion. The addition of atorvastatin to the standard therapy for maintenance of sinus rhythm reduces effectively the rate of AF recurrence in patients with IHD and paroxysmal AF.

Key words: ишемическая болезнь сердца, аритмия, фибрилляция предсердий, аторвастатин.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):657-661

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

Сведения об авторах:

Терещенко Сергей Николаевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им А.Л. Мясникова РКНПК, зав. кафедрой скорой медицинской помощи МГМСУ

Чуич Наталья Георгиевна – к.м.н., доцент кафедры скорой медицинской помощи МГМСУ
Сыркин Абрам Львович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой профилактической и неотложной кардиологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Андреев Денис Анатольевич – д.м.н., профессор той же кафедры, зав. отделением ИБС клиники кардиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Кольчурина Аксинья Витальевна – аспирант той же кафедры

Терентьев Владимир Петрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1, проректор по лечебной работе Ростовского государственного медицинского университета

Борозинец Антон Юрьевич – к.м.н., ассистент той же кафедры

В настоящее время эффективность статинов при ишемической болезни сердца (ИБС) не вызывает сомнения, тогда как эффективность и безопасность их применения в лечении комбинированной сердечно-сосудистой патологии остается предметом исследований и обсуждений. Среди факторов, значимых для прогнозирования течения и исхода ИБС, особое место занимают нарушения сердечного

ритма, поэтому важной детерминантой конечного результата лечения является предотвращение их развития.

Результаты многочисленных контролируемых исследований убедительно продемонстрировали возможности статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [1-3]. В настоящее время эффективность статинов неразрывно связана не только с подавлением синтеза холестерина, но и с их плейотропными эффектами – уменьшением выраженности эндотелиальной дисфункции, снижением синтеза фибриногена, влиянием на процессы тромбообразования, улучшением микрореологических свойств эритроцитов, снижение активности свободнорадикального окисления, влиянием на выраженность воспалительных процессов [1,4]. У значительной части пациентов факторы риска развития фибрилляции предсердий (ФП) тесно связаны с нарастанием риска развития ишемической болезни сердца [5].

На основании изложенного возникла идея использовать множественные свойства статинов с целью предотвращения развития аритмий – наиболее частых осложнений ИБС, увеличивающих риск внезапной сердечной смерти. По данным литературы, при отсутствии профилактической антиаритмической терапии частота рецидивов ФП через 12 месяцев после кардиоверсии достигает 44-85% [6].

Результаты исследования Heart Protection Study [2] выявили способность статинов снижать риск развития коронарных событий вне зависимости от исходных концентраций компонентов липидного спектра крови. Предпосылками к изучению влияния статинов на частоту развития рецидивов ФП послужили результаты исследований о возможности индукции ФП высоким уровнем С-реактивного белка, дисфункцией эндотелия, оксидативным стрессом [7-9]. В связи с этим возможный антиаритмический, мембраностабилизирующий эффект статинов вызывает в настоящее время наибольший интерес.

Цель исследования - изучить влияние аторвастатина на частоту возникновения рецидивов ФП у больных ИБС с пароксизмальной формой ФП после электрической кардиоверсии.

Материал и методы

Проведено открытое контролируемое рандомизированное исследование влияния аторвастатина (Торвакард, Zentiva) на развитие рецидивов ФП у пациентов с ИБС и пароксизмальной формой ФП. В исследование включили наблюдавшихся амбулаторно и стационарно пациентов (n=60) в возрасте от 30 до 70 лет с ИБС и пароксизмальной формой ФП сразу после восстановления электрической кардиоверсии синусового ритма.

Основным критерием включения в исследование явилось наличие пароксизмальной формы ФП (не

менее трех пароксизмов в год) у пациентов с документально подтвержденной ИБС (перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, или положительные результаты теста с физической нагрузкой (болевой синдром и/или ишемические ЭКГ изменения), или результаты коронарографии) с восстановленным электрической кардиоверсией синусовым ритмом. Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия.

В соответствии с поставленными задачами при отборе пациентов для исследования был введен ряд ограничений. Критерии невключения в исследование:

- семейная гиперхолестеринемия;
- предшествующая терапия ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы;
- тяжелая сердечная недостаточность (III-IV ФК по NYHA); клапанные пороки сердца; воспалительные заболевания миокарда; кардиомиопатии;
- выраженные хронические обструктивные заболевания легких;
- заболевания щитовидной железы;
- нарушения функции печени (уровень трансаминаз, превышающий нормальные показатели в три раза) и/или почек (сывороточный креатинин >200 ммоль/л и/или протеинурия >500 мг в сутки);
- острые состояния, требующие ургентной помощи; тяжелые сопутствующие заболевания, ограничивающие выживаемость;
- женщины детородного возраста, не применяющие признанные надежными методы контрацепции (оральные контрацептивы или внутриматочная спираль);
- пациенты с психическими расстройствами, злоупотребляющие алкоголем или применяющие наркотики.

Пациенты были рандомизированы методом «конвертов» в одну из двух групп. Пациенты группы активного лечения (группа 1) в дополнение к стандартной терапии (дезагреганты, антикоагулянты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, нитраты и диуретики по показаниям) получали аторвастатин (Торвакард, Zentiva) в начальной дозе 20 мг 1 раз в сутки. При отсутствии снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) <2 ммоль/л проводилась титрация доз аторвастатина в сторону увеличения.

Пациенты группы контроля (группа 2) получали стандартную терапию, рекомендованную для удержания синусового ритма у пациентов с ИБС и пароксизмальной формой ФП, включавшую дезагреганты, антикоагулянты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, нитраты и диуретики по показаниям. Длительность активного лечения составила 12 месяцев. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Всем пациентам исходно выполнялись рутинные диагностические процедуры (ЭКГ, рентгенография органов

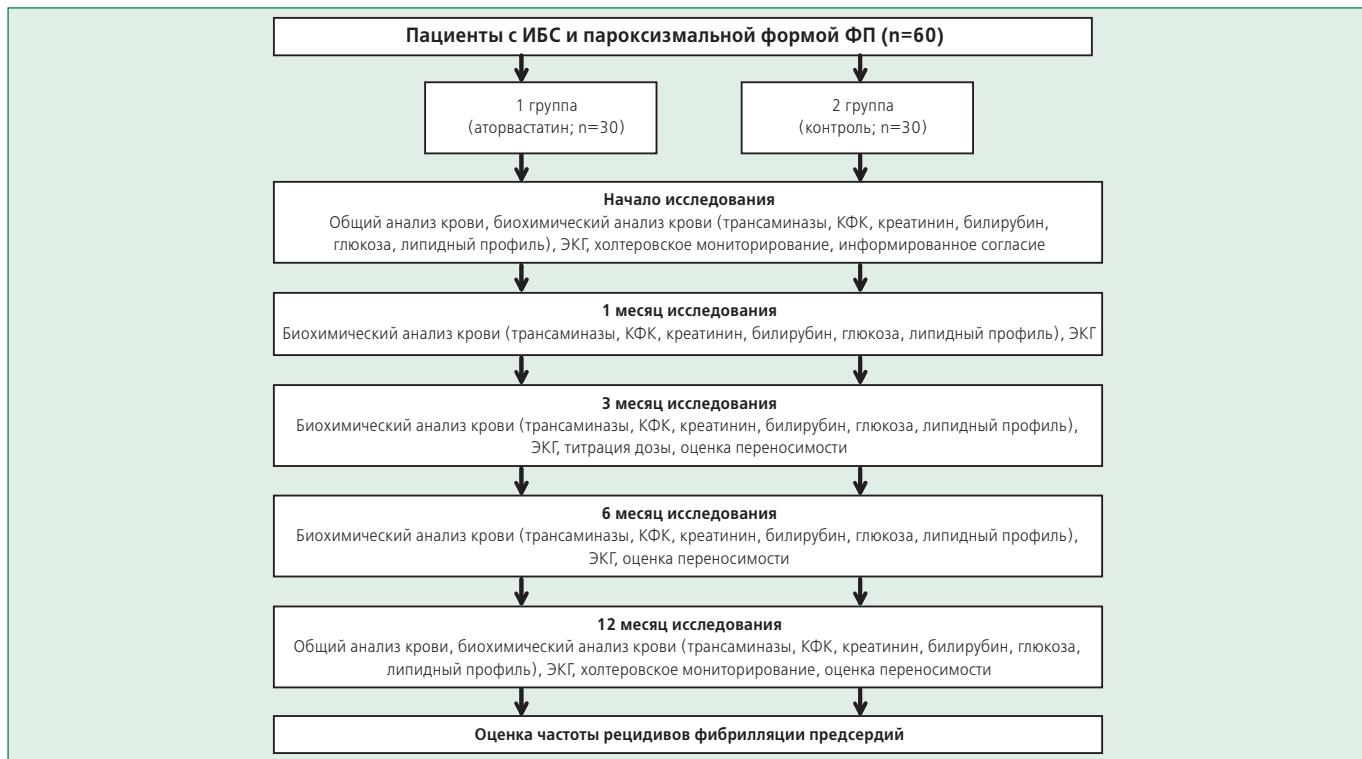


Рисунок 1. Дизайн исследования

грудной клетки, клиническое и биохимическое исследование крови и т.д.).

На всех визитах проводилась регистрация ЭКГ по общепринятой методике в 12-ти стандартных отведениях. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (СМ ЭКГ) проводилось в первые сутки после восстановления ритма электрической кардиоверсией и в конце исследования по общепринятой методике в течение 24 часов. На основании мониторирования ЭКГ определялась частота и характер экстрасистолии, количество эпизодов ишемической депрессии сегмента ST. Пароксизмы ФП регистрировались при обращении пациента за медицинской помощью.

В ходе программы на 1 и 5 визитах оценивался общий анализ крови. Биохимический анализ крови проводился в локальной лаборатории на всех визитах. При проведении биохимического анализа крови оценивались сывороточные уровни КФК, АСТ, АЛТ, билирубина, креатинина, глюкозы. Кроме того, на каждом визите определялись сывороточные уровни общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС-ЛПНП, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Забор крови проводился после 14-часового периода голодания на всех визитах.

Критериями эффективности являлось: обращение пациента по поводу нарушения ритма с зарегистрированной на ЭКГ ФП или выявленный пароксизм ФП по данным СМ ЭКГ – первичная конечная точка.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом.

Описательная статистика непрерывных количественных данных представлена в виде среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего значения (m). Аналитическая статистика выполнялась с использованием t-теста Стьюдента и метода ANOVA.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Сформированные в ходе рандомизации группы были сопоставимы по основным клинико-функциональным характеристикам.

Все визиты были осуществлены в плановом порядке, зарегистрированных пароксизмов ФП на ЭКГ не выявлено. Средняя доза аторвастатина составила $23,5 \pm 3,7$ мг/сут.

Результаты исследования эффективности терапии аторвастатином у пациентов с ИБС и ФП по сравнению с группой контроля представлены в таблице 2.

Переносимость аторвастатина была хорошей, ни у одного пациента не отмечено повышение активности трансаминаз более чем в два раза, либо других неблагоприятных эффектов, потребовавших его отмены.

Исходно уровень липидов и липопротеинов плазмы крови в обеих группах статистически не различались. По итогам исследования на фоне приема аторвастатина в группе активного лечения наблюдалась положительная динамика: произошло статистически значимое ($p < 0,001$) снижение уровней общего холестерина на 35%, ЛПНП на 54% и ТГ на 39%. К окончанию исследования, т.е. через год терапии аторвастатином 74% пациентов до-

Таблица 1. Исходная клиническо-демографическая характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании (M±m)

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)
Возраст, годы	57,6±2,9	54,2±4,2
Мужчины, %	48,2	40,7
Артериальная гипертония, %	81,5	85,2
Стабильная стенокардия напряжения, %	96,3	96,3
Реваскуляризация в анамнезе, %	7,4	3,7
Средняя длительность ИБС, лет	5,9±0,7	4,5±0,5
Отягощенная наследственность по ИБС, %	55,6	59,3
Курение, %	14,8	29,6
ПИКС, %	18,5	18,5
Сахарный диабет II типа, %	11,1	3,7
ИМТ >25 кг/м ² , %	48,1	29,6
Длительность аритмического анамнеза, лет	3,5±1,7	4,7±2,5
Частота пароксизмов в год, п	4,3±2,3	5,5±3,1
Терапию ранее не получал, %	7,4	11,1
Бета-блокаторы, %	77,9	59,3
Ингибиторы АПФ, %	74,1	59,3
Антагонисты кальция, %	25,9	29,6
Диуретики, %	29,6	14,8
Нитраты, %	37,0	22,2
По всем показателям p>0,05		

стигли целевых значений холестерина ЛПНП менее 2 ммоль/л, при этом только у пяти пациентов (16,6%) доза аторвастатина была увеличена до 40 мг в сутки. Указанное снижение изучаемых показателей липидного профиля было достигнуто на дозе аторвастатина 23,5±3,7 мг.

Следует обратить внимание, что отмечена тенденция нарастания уровня ЛПВП на 11,1% (p>0,05). В группе контроля достоверных изменений уровня липидов и липопротеинов за 12 месяцев не выявлено. По итогам анализа динамики липидного спектра выявлены значительные статистически достоверные межгрупповые различия (p<0,001) в пользу группы лечения аторвастатином.

По результатам СМ ЭКГ исходно количество экстрасистол определялось с одинаковой частотой у пациентов обеих групп. При оценке изменений основных показателей СМ ЭКГ в ходе исследования не было зарегистрировано достоверных изменений ЧСС в обеих группах. Количество эпизодов синусовой тахикардии в 1-й и во 2-й группах уменьшилось, соответственно, на 52,3% (p<0,001) и 48,5% (p<0,01). Выявлено достоверное (p<0,036) уменьшение суточного количества суправентрикулярных экстрасистол в группе пациентов, которым дополнительно был назначен аторвастатин. Во 2-й группе подобные изменения были недостоверны. У пациентов обеих групп было зарегистрировано уменьшение количества эпизодов ишемической и безболевой депрессии сегмента ST, соответственно, на 10,7% (p<0,001) и 5,5% (p<0,05), глубины и продолжительности ишемической депрессии сегмента ST, соответственно, на 10,8% и 7,4% (p<0,01).

При анализе количества и качества желудочковых экстрасистол у пациентов 2-й группы частота их была несколько выше, чем в 1-й группе, хотя различия были недостоверны. Желудочковые аритмии III, IVA градаций у пациентов, находящихся на стандартной антиаритмической терапии регистрировались почти в 1,5 раза чаще, чем у пациентов, получающих аторвастатин (p<0,05). В группе лечения аторвастатином частота желудочковых экстрасистол снизилась на 18,3% (p<0,001), желудочковые экстрасистолы высоких градаций не регистрировались. У пациентов группы контроля снижение частоты желудочковых экстрасистол не достигло достоверных величин, хотя и имело устойчивую тенденцию.

Через 12 мес наблюдения в 1-й группе отмечено достоверное (p<0,05) снижение средних значений QT (с 345,3±4, до 337±3,9 мс), дисперсии QT (с 63,0±2,7 до 54,0±2,8 мс), QT_c (с 407,4±3,7 до 379,5±4,5 мс), дисперсии QT_c (с 67,3±2,7 до 56,7±3,7). Однако, изменения длительности и дисперсии QT_c были статистически значимыми только в группе лечения аторва-

Таблица 2. Динамика клинических показателей

Показатель	1 группа (n=30)		2 группа (n=30)	
	Исходно	Через 12 месяцев	Исходно	Через 12 месяцев
ЧСС	67,6±3,22	68,9±2,11	66,9±2,7	67,0±1,42
Максимальное ЧСС	117,9±9,53	111,0±3,05 ^b	116,2±6,1	121,4±4,14
Минимальное ЧСС	45,7±1,46	49,9±1,78	46,7±1,37	50,9±2,56
СМ ЭКГ: количество наджелудочковых экстрасистол	2027,4±903,7	82,3±30,4 ^{abbb}	660,5±274,6	784,1±163,9
СМ ЭКГ: количество желудочковых экстрасистол	235,4±151,4	17,1±5,79 ^{aaab}	17,0±6,2	44,1±18,0
Общий холестерин, ммоль/л	6,00±0,26	3,89±0,07 ^{aaabbb}	5,96±0,20	6,11±0,22
ЛПНП, ммоль/л	3,57±0,22	1,65±0,12 ^{aaabbb}	3,71±0,18	3,51±0,25
ЛПВП, ммоль/л	1,46±0,12	1,65±0,07	1,29±0,08	1,5±0,08
ТГ, ммоль/л	2,12±0,18	1,3±0,06 ^{aaabbb}	2,13±0,18	2,43±0,19

а – p<0,05; aaa – p<0,001 (достоверность различий по сравнению с исходными значениями в данной группе);
b – p<0,05; bbb – p<0,001 (достоверность различий по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе)

статином: снижение QT_c на 5,3±1,8% и 1,5±2,4%, дисперсии QT_c на 21,3±1,4% и 6,7±5,1% у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно.

За время наблюдения частота развития первичной конечной точки достоверно различалась по группам ($p<0,001$). Среди пациентов 1 группы рецидив ФП по данным суточного мониторирования ЭКГ зарегистрирован в 8,3% случаев, для пациентов 2 группы рецидив ФП зарегистрирован в 48% случаев.

Обсуждение результатов

Учитывая некоторое преимущество по степени достоверности в уменьшении количества эпизодов синусовой тахикардии, можно предполагать наличие у аторвастатина не только антиаритмических, но и дополнительных антиишемических свойств.

Полученные результаты по влиянию проводимой терапии на частоту возникновения желудочковыхExtrasistol подтверждают имеющиеся в литературе данные о влиянии статинов на желудочковые нарушения ритма [10].

Важным показателем электрической нестабильности миокарда и фактором риска развития повторных аритмий являются локальные различия реполяризации желудочков, степень которых оценивается по дисперсии процессов реполяризации [11]. Одним из предикторов неблагоприятных событий, как известно, является увеличенная дисперсия интервала QT [12].

Полученные данные по влиянию проводимой терапии на QT и его дисперсию позволяют предположить способность аторвастатина влиять на электрическую гетерогенность миокарда.

Вероятно, полученный эффект аторвастатина по влиянию на частоту возникновения рецидивов ФП связан с его множественным влиянием на основные звенья патогенеза развития ФП у пациентов с ИБС. Из-

вестно, что воспаление является одним из главных модифицируемых факторов риска развития повторных приступов развития ФП. При гистологическом исследовании миокарда у больных с ФП и ИБС выявляют сходные изменения, это участки фиброза и жировой инфильтрации, которые могут быть следствием локального воспаления и дегенерации тканей [13]. Механизмы противовоспалительного действия статинов связаны не только с их влиянием на ГМК-КоА редуктазу [14]. Противовоспалительный эффект может осуществляться, например, за счет блокирования адгезии и взаимной стимуляции лимфоцитов при непосредственном связывании статинов со специфическими участками молекул LFA-1, а также за счет снижения содержания изопростаноидов, являющихся маркерами оксидантного стресса и мощными активаторами агрегации тромбоцитов. Кроме того, результаты экспериментальных исследований выявили способность статинов предотвращать развитие процессов гипертрофии и фиброза кардиомицитов. Этот эффект осуществлялся за счет ингибирования образования ангиотензина II и блокирования белков семейства Rho. Все вышеперечисленные свойства взаимно дополняют друг друга и обеспечивают выраженное мембраностабилизирующее и кардиопротективное действие статинов [3], с чем, вероятно, и связан противоаритмический эффект аторвастатина.

Заключение

Полученные данные продемонстрировали эффективность и безопасность применения аторвастатина с целью профилактики развития рецидивов ФП у пациентов с ИБС и пароксизмальной формой ФП. Это говорит о необходимости более широкого применения аторвастатина в клинической практике как препарата, способного снижать риск развития рецидивов ФП у пациентов с ИБС.

Литература

1. Arutyunov G.P., Ryllova A.K. New lessons of 4S study and perspectives of statins. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2000; 4:12-15. Russian (Арутюнов Г.П., Рыллова А.К. Новые уроки исследования 4S и перспективы применения статинов. Клиническая фармакология и терапия 2000; 4:12-15).
2. Karpov Y.A. Statins in prevention and treatment of atherosclerosis connected diseases: efficiency and safety. Rational Pharmacother Cardiol 2005; 2: 48-53. Russian (Карпов Ю.А. Статины в профилактике и лечении связанных с атеросклерозом заболеваний: эффективность и безопасность. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2005;2:48-53).
3. La Rosa J. C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Treating to New Targets Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352(14):1425-1435.
4. Siu C.W., Lau C.P., Tse H.F. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. Am J Cardiol 2003;92(11):1343-5.
5. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. JAMA 1994;271(11):840-844.
6. Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P. et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002;347(23):1825-1833.
7. Acevedo M, Corbalán R, Braun S et al. C-reactive protein and atrial fibrillation: evidence of an inflammatory process in the initiation and perpetuation of the arrhythmia. Int J Cardiol 2006 Apr 14;108(3):326-31.
8. Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C. et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. Circulation 2003;108(24):3006-3010.
9. Boos C.J., Anderson R.A., Lip G.Y. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? Eur Heart J 2006;27(2):136-149.
10. Wyse D., Love J., Yao Q. et al. Atrial fibrillation, a risk factor for increased mortality-an AVID registry analysis. J Interv Card Electrophysiol 2001;5(3):267-73.
11. Wellens H.J. Pulmonary vein ablation in atrial fibrillation: hype or hope. Circulation 2000; 102(21): 2562-2564.
12. Glance J., Garrat C., Woods K., de Bono D. QT dispersion and mortality after myocardial infarction. Lancet 1995; 345(8955): 945-948.
13. Frustaci A., Chimenti C., Bellocchi F. et al. Histological substrat of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. Circulation 1997; 96(4):1180-1184.
14. Diomede L., Albani D., Sottocorno M. et al. In vivo anti-inflammatory effect of statin is mediated by nonsterol mevalonate products. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21(8): 1327-1332.

Поступила 13.10.2010
Принята в печать 16.10.2010

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА АЛЬФА2В-АДРЕНЕРГИЧЕСКОГО РЕЦЕПТОРА – НОВЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАРКЕР НАСЛЕДСТВЕННОГО СИНДРОМА СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА

С.Ю. Никулина¹, В.А. Шульман¹, А.А. Чернова^{1*}, Д.А. Никулин¹,
М.И. Воевода², В.Н. Максимов²

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

² Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения РАМН.
630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Полиморфизм гена альфа2В-адренергического рецептора – новый генетический маркер наследственного синдрома слабости синусового узла
С.Ю. Никулина¹, В.А. Шульман¹, А.А. Чернова^{1*}, Д.А. Никулин¹, М.И. Воевода², В.Н. Максимов²

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

² Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения РАМН. 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Цель. Изучить ассоциацию наследственного синдрома слабости синусового узла (СССУ) с полиморфизмом гена α 2B-адренергического рецептора (ADRA2B).

Материал и методы. Из базы данных кафедры терапии №1 Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого были отобраны 29 семей, имеющих первичный наследственный СССУ. Среди пробандов было 20 женщин и 9 мужчин в возрасте 58±0,15 лет. Среди родственников I, II и III степени родства было 65 мужчин и 68 женщин в возрасте 39±0,13 лет. Всем пробандам и их родственникам было проведено клинико-инструментальное исследование: клинический осмотр, электрокардиография, велозретометрия, холтеровское мониторирование ЭКГ, атропиновая проба, электрофизиологическое исследование, эхокардиоскопия. Молекулярно-генетическое исследование проводилось в лаборатории медицинской генетики НИИ терапии Сибирского отделения РАМН Новосибирска. По полиморфизму I/D гена ADRA2B было прогенотипировано 75 больных СССУ (диагноз подтвержден с помощью чреспищеводной стимуляции левого предсердия), 49 из здоровых родственников I, II и III степени родства и 89 лиц контрольной группы.

Результаты. По результатам аллель-специфической полимеразной цепной реакции выявлены 3 вида генотипов ADRA2B у больных СССУ, их здоровых родственников и лиц контрольной группы: II – гомозиготный дикий, ID – гетерозиготный, DD – гомозиготный мутантный. Установлено достоверное преобладание гомозиготного генотипа по более редкому аллелю DD у больных СССУ (28±5,2%) по сравнению с лицами контрольной группы (8,99±3,0%).

Заключение. Изученный генетический маркер может быть использован для выявления предрасположенности к наследственному СССУ на популяционном и индивидуально-семейном уровне. СССУ, обусловленный мутациями в генах, регулирующих функционирование клеток синусового узла и сино-атриального проведения, встречается, по-видимому, исключительно редко.

Ключевые слова: α 2B-адренергический рецептор, полиморфизм, синдром слабости синусового узла.

РФК 2010;6(5):662-666

The polymorphism of α 2B-adrenergic receptor gene – a new genetic marker of the hereditary sick sinus syndrome

С.Ю. Никулина¹, В.А. Шульман¹, А.А. Чернова^{1*}, Д.А. Никулин¹, М.И. Воевода², В.Н. Максимов²

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

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

Aim. To study the association of the hereditary sick sinus syndrome (SSS) with gene α 2B-adrenergic receptor (ADRA2B) polymorphism.

Material and methods. 29 families with hereditary primary SSS from the database of the Chair of Therapy № 1 of Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky were included in the study. Group 1 included probands (20 women and 9 men, 58±0.15 y.o.), group 2 – proband relatives of I, II and III degree (65 males and 68 females, 39±0.13 y.o.), group 3 (control) – 89 healthy volunteers. Clinical examination (physical examination, ECG, bicycle ergometry, ECG monitoring, atropine test, electrophysiological study, echocardiography) was performed in all probands and their relatives. The diagnosis of SSS was confirmed by transesophageal left atrium stimulation in 75 individuals. Genotypic examination of gene ADRA2B I/D polymorphism was performed in 213 individuals: 75 SSS-patients, 49 their healthy relatives, 89 healthy volunteers.

Results. 3 types of ADRA2B genotypes (II – homozygous wild, ID – heterozygous, DD – homozygous mutant) were founded by allele-specific polymerase chain reaction. Significant prevalence of the homozygous genotype of more rare alleles DD in SSS-patients (28±5.2%) compared to the control group (8.99±3.0%) was found.

Conclusion. Study of the genetic marker can be used to identify predisposition to hereditary SSS in the population and individual-family level. SSS due to mutations in genes that regulate cell function of sinus node and the sinoatrial conduct occurs, apparently, extremely rarely.

Key words: α 2B-adrenergic receptor, polymorphism, sick sinus syndrome.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):662-666

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

Синдром слабости синусового узла (СССУ) – это сочетание клинических, электрокардиографических и электрофизиологических признаков, отражающих структурные повреждения синусового узла, его не-

Сведения об авторах:

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

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

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

Никулин Дмитрий Александрович – клинический интерн той же кафедры

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

Максимов Владимир Николаевич – д.м.н., в.н.с. той же института

способность normally выполнять функцию водителя ритма сердца и обеспечивать регулярное проведение автоматических импульсов к предсердиям. Наследственный СССУ возникает из-за уменьшения числа специализированных клеток в синусовом узле, пролиферации соединительной ткани из-за различных генетических мутаций.

СССУ, обусловленный мутациями в генах, регулирующих функционирование клеток синусового узла и сино-атриального проведения, практически не изучен. В 2003 г. D.W. Benson и соавт. представили мутантные гены СССУ. Это патология гена натриевого сердечного канала (SCN5A) с выявленными 3 видами мутаций: 4 миссенс – мутации (T220I, P1298L, G1408R, R1632H), внутрирамочная делеция (del F1617), нон-сенс – мутация (R1623X); и патология гена HCN4, локализованного на 15 хромосоме при наследственном

СССУ [1]. Исследования E. Schulz-Bahr и соавт. в этом же году подтвердили, что СССУ может возникать при патологии того же гена, и выявили, что нарушение работы ионных каналов СУ приводит к замедлению скорости спонтанной деполяризации и уменьшению частоты синусового ритма [2]. R. Milanezi и соавт. в 2006 году скринировали 52 случая брадикардии на мутацию в области пейсмеккерного канала гена HCN4 (Ser672Arg) [3]. F. Kyndt et al. описали GLY1408ARG мутацию в гене SCN5A в большой французской семье с СССУ и синдромом Бругада, передающимися аутосомно-доминантно [4].

Рецепторы семейства α 2 являются важными компонентами вегетативной нервной системы и обеспечивают физиологический ответ на симпатическую стимуляцию. Подтипы α 2A и α 2C являются ингибиторами высвобождения нейротрансмиттеров, причем α 2A функционируют при высоких частотах нервной стимуляции, а α 2C – при низких. Таким образом, стимуляция α 2A и α 2C-адренорецепторов приводит к стойкому гипотензивному эффекту. Стимуляция же α 2B-адренорецепторов, расположенных в гладкой мускулатуре сосудов, напротив, вызывает гипертензию и нивелирует эффект от стимуляции рецепторов подтипа α 2C. Активация α 2B адренергических рецепторов приводит к снижению интенсивности липолиза, секреции ренина, секреции инсулина; уменьшению сократимости гладких мышц желудочно-кишечного тракта, а также увеличению сократимости гладкой мускулатуры сосудов [5].

Ген α 2B адренорецептора (ADRA2B) расположен на 2-й хромосоме, не имеет инtronов. Он кодирует α 2B-адренергический рецептор [6], который является членом семейства α 2-адренергических рецепторов, куда помимо него входят также субтипы α 2A- и α 2C [7]. Впервые I/D полиморфизм гена α 2B-адренорецептора был описан в 1999 году. Делеция имеет небольшой размер – 9 пар нуклеотидов (ПН) и приводит к исчезновению 3 глутаминовых кислот в 3-й внеклеточной петле белка, что существенно влияет на функционирование рецептора. ADRA2B имеет функциональный делеционный полиморфизм Ins>Del Codon 299. Вариант Del Codon 299 часто встречается у славян (31%) и связан in vivo со снижением поточно-опосредованной дилатации брахиальной артерии и снижением кровотока по коронарным сосудам [8]. DD гомозиготы имеют повышенный риск нарушения функции эндотелия, объясняющий повышение риска инфаркта миокарда. Хотя остается неясным вопрос, как влияет I/D полиморфизм на функцию эндотелия: прямо или опосредованно (через нарушение симпатической активации).

Nam J. и Rees D.A. выявили роль α 2B адренорецептора в индукции воспалительного процесса [8].

Grenz A. et al. установили, что наличие определенного генотипа гена ADRA2B включает защитные механизмы в почках в условиях ишемии [9].

Heinonen R. et al. [10] и Vasudevan R. et al. [11] определили, что наличие DD генотипа и носительство D-аллеля гена ADRA2B может быть важным генетическим маркером развития эссенциальной гипертензии у пациентов как с сахарным диабетом II типа, так и без него в одинаковом проценте случаев.

Snapir A. et al. в 2001 году описали, что инсерционно-делеционный полиморфизм гена ADRA2B является фактором риска острых коронарных событий. DD генотип гена ADRA2B был ассоциирован со снижением поток-зависимой вазодилатации плечевой и сонной артерий как индикатора доклинического атеросклероза. Помимо этого установлена связь между данным полиморфизмом и резким повышением коронарного тока крови в ответ на инфузию адреналина [12]. В 2003 году эти же авторы выявили, что данный полиморфизм является фактором риска артериальной гипертонии и сахарного диабета II типа [12].

Активация α 2B-адренергических рецепторов, локализованных в гладкомышечных клетках сосудов, приводит к вазоконстрикции. У гомозиготных лиц по делеции 9 нуклеотидных пар, кодирующих 3 остатка глутаминовой кислоты (Glu 301-303) гена ADRA2B, выявлена ассоциация с риском развития инфаркта миокарда, артериальной гипертензии и ожирения [13]. Отрицательная ассоциативная связь между данным полиморфизмом и артериальной гипертонией представлена в исследованиях C. T. Baldwin [15], J.P. Etzel et al. [16]. Исследование 380 здоровых японцев показало, что I/D полиморфизм гена ADRA2B является достаточно распространенным в данной этнической группе. Частота редкого аллеля составляет 0,35. Частота сердечных сокращений у гомозигот DD была значительно снижена по сравнению с другими генотипами. Поэтому представляется интересным выяснение частот этого аллеля у больных синдромом слабости синусового узла (СССУ) и их родственников по сравнению с контрольной группой.

Материал и методы

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

Всем пробандам и их родственникам I, II, III степени родства было проведено клинико-инструменталь-

ное исследование: клинический осмотр, электрокардиография, велоэргометрия, холтеровское мониторирование ЭКГ, атропиновая проба, электрофизиологическое исследование (чреспищеводная стимуляция левого предсердия до и после медикаментозной вегетативной блокады), эхокардиоскопия, кардиоритмография. Диагноз СССУ верифицировали у 75 человек при проведении ЧПСП. На каждой частоте стимуляции определяют следующие параметры: время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) – интервал от начала последней волны Р, вызванной ЭКС, до начала первой волны Р синусового генеза, то есть длительность преавтоматической паузы после отключения ЭКС. Данный интервал не должен превышать 1540 мс. Величина ВВФСУ зависит от исходного РР-интервала, поэтому более корректно судить о состоянии автоматизма синусового узла можно по величине, зависящей от него. На основании величины РР рассчитывается корректированный показатель. Корректированное время восстановления функции синусового узла (КВВФСУ) определяется как разность между ВВФСУ и величиной исходного кардиоцикла и как правило не превышает 540 мс. Это показатель, зависящий от исходной ЧСС.

КВВФСУ = ВВФСУ – РРср. исходный

В норме КВВФСУ не должно превышать 540 мс. Далее проводилась медикаментозная вегетативная блокада. Последовательное введение пропранолола в дозе 0,2 мг/кг и атропина в дозе 0,04 мг/кг, по мнению большинства авторов, в значительной мере уменьшает влияние вегетативной нервной системы на СУ и позволяет оценить его состояние в этих условиях, что может быть использовано при диагностике СССУ. Показатели ЧПСП (ВВФСУ, КВВФСУ) после МВБ наиболее достоверно отражают функцию СУ.

Если ВВФСУ и КВВФСУ после МВБ превышают 1520 мс и 502 мс, соответственно, то диагноз СССУ считается подтвержденным.

Молекулярно-генетическое исследование больных СССУ и их родственников проводилось в лаборатории медицинской генетики ГУ НИИ терапии СО РАМН города Новосибирска: были взяты образцы крови 213 человек, из которых 75 – больные с диагнозом СССУ, подтвержденным с помощью чреспищеводной стимуляции левого предсердия (ЧПСЛП), 49 их здоровых родственников I, II, III степени родства и 89 человек контрольной группы. Все probанды и их родственники подписывали форму информированного согласия на исследование. Работа была одобрена на заседании этического комитета КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого от 22.06.2009.

Экстракция ДНК из крови осуществлялась методом фенол-хлороформной экстракции [17, 18].

Генотипирование делекционного полиморфизма

гена ADRA2B проводили через амплификацию соответствующего локуса гена и анализ длины ПЦР продуктов. Структура праймеров: прямой – 5'-AGGGT-GTTTG-TGGGG-CATCT-CC-3', обратный – 5'-CAAGC-TGAGG-CCGGA-GACAC-TG-3'. Смесь для ПЦР объемом 12,5 мкл включала Трис-НСІ (рН 9,0) 75 мМ, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 20 мМ, Tween-20 0,01 %, каждого праймера по 0,4 мкМ, по 0,24 мМ раствора каждого из четырех dNTP, MgCl_2 2,5 мМ, 0,6 единиц Tag полимеразы; 0,5 мкг ДНК. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 95°C/1мин, 68°C/1мин, 72°C/1мин – 10 циклов, 95°C/30 сек, 68°C/30 сек, 72°C/30 сек – 20 циклов. Наличие ПЦР продукта идентифицировали методом гель-электрофореза в 4% полиакриламидном геле с последующей окраской бромистым этидием. Длина продукта составляла 112 ПН для нормального аллеля и 103 ПН для мутантного. Таким образом, при генотипе II детектировался только продукт размером 112 ПН, при генотипе DD размером 103 ПН, при генотипе ID – оба указанных продукта.

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

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

Результаты

По полиморфизму I/D гена ADRA2B было проанализировано 75 больных с СССУ, 49 – их здоровых родственников I, II и III степени родства и 89 – лиц контрольной группы.

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

Установлено достоверное преобладание гомозиготного генотипа по более редкому аллелю DD у больных СССУ ($28 \pm 5,2\%$) по сравнению с лицами контрольной группы ($8,99 \pm 3,0\%$; рисунок 1).

Обсуждение результатов

Среди сердечно-сосудистых заболеваний наиболее изучены молекулярно-генетические основы атеросклероза, кардиомиопатий, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий. Однако СССУ, обусловленный мутациями в генах, регулирующих функционирование клеток синусового узла и синоатриального проведения, практически неизучен. Скрининг генов

подверженности, определение их полиморфизмов у больных СССУ до настоящего времени никем не проводились. Актуальность исследования обусловлена необходимостью раннего выявления СССУ в семьях с наследственной отягощенностью по этой патологии с подсчетом генетического риска заболевания. Наше исследование поможет проводить профилактику заболевания на популяционном и индивидуально-семейном уровне.

В условиях кардиологического диспансера, в поликлиниках, медико-генетических консультациях для практической оценки генетического риска заболевания (в частности синдрома слабости синусового узла) возможно использование формулы для определения генетического риска:

$$P_{(risk)} = A \cdot \frac{B}{B+3} + 10 \text{ (%),}$$

где А – возраст;

Б – число больных родственников;

3 – число здоровых родственников.

Допустим, что у пациента в возрасте тридцати лет собраны сведения о 10 кровных родственниках и среди них отмечено 5 случаев сердечно-сосудистых заболеваний. Тогда, согласно формуле, априорный риск равен 25%:

$$P_{(risk)} = 30 \cdot \frac{5}{5+5} + 10 = 25 \text{ (%)}$$

Аналогично возможно проанализировать риск заболевания у этого пациента через 20 лет (апостериорный риск). Тогда, согласно формуле, он равен 35%:

$$P_{(risk)} = 50 \cdot \frac{5}{5+5} + 10 = 35 \text{ (%)}$$

Определение генетического риска для организации здравоохранения означает использование основного принципа семейной медицины, который заключается в том, что основной единицей наблюдения врача является семья. Этот принцип сопоставим с участковым принципом организации поликлинической службы. В практической работе врача возможны следующие виды сбора семейного анамнеза:

- заполнение стандартизированной семейной анкеты;
- заполнение упрощенной родословной.

Применительно к популяции сущность медико-генетического прогноза заключается в выявлении ин-

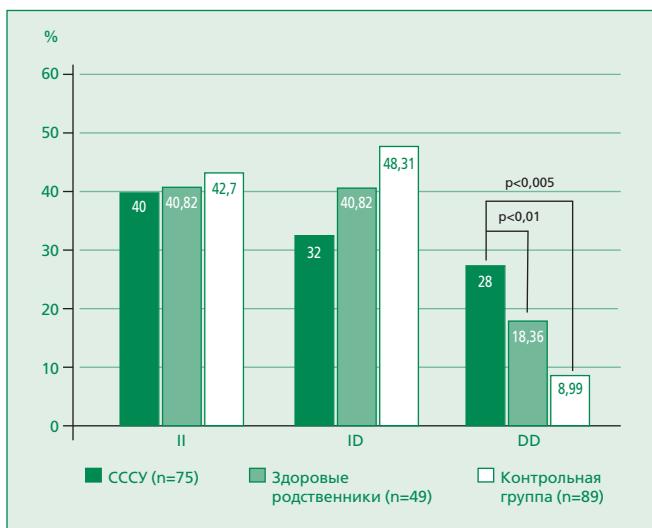


Рис. 1. Частота встречаемости генотипов гена α2B-адренорецепторов у больных СССУ, их здоровых родственников и лиц контрольной группы

дивидуумов с высоким риском заболевания, их дальнейшей диспансеризации и первичной профилактики. Определение генетического риска возникновения какой-либо патологии для организации здравоохранения означает использование основного принципа семейной медицины, который заключается в том, что основной единицей наблюдения врача является семья.

По своей направленности, медико-генетический прогноз в популяции взаимосвязан с семейным прогнозом, однако полностью не исчерпывается им, так как в популяции всегда существуют индивидуумы с очень высоким риском заболеваемости и их нельзя выявить посредством больного пробанда при фенотипически здоровых родителях. Генетическое обследование семьи позволяет выявлять патологию синусового узла на более раннем этапе развития данного синдрома.

Заключение

Таким образом, изученный генетический маркер может быть использован для выявления предрасположенности к наследственному синдрому слабости синусового узла на популяционном и индивидуально-семейном уровне. СССУ, обусловленный мутациями в генах, регулирующих функционирование клеток синусового узла и синоатриального проведения, встречается, по-видимому, исключительно редко.

Литература

1. Benson D.W. Genetics of atrioventricular conduction disease in humans. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004;280(2):934-939.
2. Schulze-Bahr E., Neu A., Friederich P. et al. Pacemaker channel dysfunction in a patient with sinus node disease. *J Clin Invest* 2003;111(10):1537-1545.
3. Milanesi R., Baruscotti M., Gnechi-Ruscone T., DiFrancesco D. Familial sinus bradycardia associated with a mutation in the cardiac pacemaker channel. *N Engl J Med* 2006;354(2):151-7.
4. Probst V., Kyndt F., Allouis M. et al. Genetic aspects of cardiac conduction defects. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003;96(11):1067-73.
5. Link R.E., Desai K., Hein L. et al. Cardiovascular regulation in mice lacking alpha2-adrenergic receptor subtypes. *Science* 1996;273(5276):803-805.
6. Siitonen N., Lindström J., Eriksson J. et al. Association between a deletion/insertion polymorphism in the alpha2B-adrenergic receptor gene and insulin secretion and Type 2 diabetes. *The Finnish Diabetes Prevention Study*. *Diabetologia* 2004;47(8):1416-1424.
7. Hein L., Altman J.D., Kobik B.K. Two functionally distinct alpha2-adrenergic receptors regulate sympathetic neurotransmission. *Nature* 1999; 402(6758):181-184.
8. Ham J., Rees D.A. The adenosine a2b receptor: its role in inflammation. *Endocr Metab Immune Disord Drugs Targets* 2008;8(4):244-254.
9. Grenz A., Oswald H., Eckle T. et al. The renin-vascular A2B adenosine receptor protects the kidney from ischemia. *Plos Med* 2008; 5(6):e137.
10. Snapir A., Heinonen P., Tuomainen T.P. et al. An insertion/deletion polymorphism in the alpha2B-adrenergic receptor gene is a novel genetic risk factor for acute coronary events. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(6):1516-1522.
11. Vasudevan R., Ismail P., Stanslas J. et al. Association of Insertion/Deletion Polymorphism of Alpha-Adrenoceptor Gene in Essential Hypertension with or without Type 2 Diabetes Mellitus in Malaysian Subjects. *Int J Biol Sci* 2008;4(6):362-367.
12. Snapir A., Scheinin M., Groop L.C., Orho-Melander M. The insertion/deletion variation in the α 2B-adrenoceptor does not seem to modify the risk for acute myocardial infarction, but may modify the risk for hypertension in sib-pairs from families with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2003;24(2):15.
13. Heinonen P., Koulu M., Pesonen U. et al. Identification of a three-amino acid deletion in the alpha2B-adrenergic receptor that is associated with reduced basal metabolic rate in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(7):2429-2433.
14. Von Wownern F., Bengtsson K., Lindblad U. et al. Functional variant in the (alpha)2B adrenoceptor gene, a positional candidate on chromosome 2, associates with hypertension. *Hypertension* 2004;43(3):592-597.
15. Baldwin C.T., Schwartz F., Baima J. et al. Identification of a polymorphic glutamic acid stretch in the alpha2B-adrenergic receptor and lack of linkage with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12(9):853-857.
16. Etzel J.P., Rana B.K., Wen G. et al. Genetic variation at the human alpha2B-adrenergic receptor locus: role in blood pressure variation and yohimbine response. *Hypertension* 2005;45(6):1207-1213.
17. Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.
18. Smith C.L., Kalco S.R., Cantor CR. Pulsed field gel electrophoresis and the technology of large DNA molecules. In: Davis R.E., Ed. *Genome analysis*. Washington: IRL Press; 1988. P. 41-72.

Поступила 10.03.2010

Принята в печать 25.06.2010



14-й Конгресс Международного общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (ISHNE)
26-28 апреля 2011 года Москва, Россия

Почетные президенты Конгресса: лауреаты Нобелевской премии мира (1985г.)
Евгений Чазов (Россия) и Бернард Лоун (США)

Международный Конгресс ISHNE-2011 пройдет совместно с 12-м Конгрессом Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ)

Питер Стоун (США)
Президент ISHNE



Леонид Макаров (Россия)
Президент РОХМиНЭ



В Конгрессе примут участие ведущие мировые специалисты в области холтеровского мониторирования и неинвазивной электрокардиологии, кардиологи, кардиохирурги, педиатры

Крайний срок подачи тезисов – 1 декабря 2010 года

Место проведения: г. Москва, «Ренессанс Москва Монарх Центр», Ленинградский проспект 31А, стр. 1

Контактная информация:

Тел. +7 (495) 726-51-35, e-mail: ishne2011@onlinereg.ru

WWW.ISHNE2011.RU

ВЛИЯНИЕ БЕТА-БЛОКАТОРОВ НА УРОВЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОМЕЖУТОЧНЫМ РИСКОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПЛАНОВОЙ ХОЛЕЦИСТЕКТОМИИ: ОТКРЫТОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

О.Л. Барбара^{1,2*}, Р.В. Репникова¹, Т.В. Шофорусь³, О.И. Голофаева¹

¹ Кемеровская государственная Медицинская академия. 650061, Кемерово, Октябрьский пр., 22

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

³ Кемеровская областная клиническая больница. 650000, Кемерово, Октябрьский пр., 22

Влияние бета-блокаторов на уровень артериального давления, periоперационные осложнения и длительность госпитализации у пациентов с промежуточным риском сердечно-сосудистых осложнений при плановой холецистэктомии: открытое сравнительное рандомизированное исследование

О.Л. Барбара^{1,2*}, Р.В. Репникова¹, Т.В. Шофорусь³, О.И. Голофаева¹

¹ Кемеровская государственная Медицинская академия. 650061, Кемерово, Октябрьский пр., 22

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

³ Кемеровская областная клиническая больница. 650000, Кемерово, Октябрьский пр., 22

Актуальность. Ежегодно в мире более 100 миллионов взрослых пациентов подвергаются некардиологическим оперативным вмешательствам и у 500 000 - 900 000 пациентов возникают сердечно-сосудистые осложнения.

Цель. Оценить эффективность и безопасность использования бета-адреноблокатора (БАБ) бисопролола в periоперационном периоде у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), подвергшихся плановой лапароскопической холецистэктомии.

Материал и методы. Обследованы 123 пациента с АГ, которым планировалось выполнение плановой лапароскопической холецистэктомии. Пациенты были рандомизированы в 2 группы. Пациенты 1 группы (n=57) получали в предоперационном периоде бисопролол, а пациентам 2 группы (n=66) была проведена коррекция ранее получаемой антигипертензивной терапии без добавления БАБ. Обследование пациентов включало помимо традиционного предоперационного исследования оценку показателей суточного мониторирования артериального давления (АД) и эхокардиографии.

Результаты. В 1 группе частота сердечных сокращений (ЧСС) при поступлении в стационар ($66,1 \pm 6,9$ мин⁻¹) и накануне оперативного вмешательства ($61,3 \pm 6,1$ мин⁻¹) была ниже, чем во 2 группе ($74,5 \pm 8,2$ и $73,9 \pm 7,0$ мин⁻¹, соответственно, $p < 0,001$ для обоих периодов). Использование в предоперационном периоде у пациентов с АГ бисопролола позволило снизить гемодинамические проявления стресса. У пациентов 1 группы ЧСС была достоверно ниже во время интубации ($p < 0,001$), а систолическое АД – во время наложения карбоксиперитонеума ($p < 0,05$) и в конце операции ($p < 0,05$) по сравнению со 2 группой. Периоперационные осложнения выявлены у 11 (19,3%) пациентов 1 группы и 25 (37,9%) пациентов 2 группы.

Заключение. Использование в предоперационном периоде при эндоскопической холецистэктомии БАБ бисопролола позволяет снизить гемодинамические проявления стресса у пациентов с АГ, длительность пребывания пациентов в стационаре и имеет хорошую переносимость.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые осложнения, некардиологические операции, бета-адреноблокаторы, бисопролол.

РФК 2010;6(5):667-672

Effect of beta-blockers on blood pressure, perioperative complications and hospital stay duration in patients with intermediate risk of cardiovascular complications after routine cholecystectomy: an open comparative randomized study

О.Л. Барбара^{1,2*}, Р.В. Репникова¹, Т.В. Шофорусь³, О.И. Голофаева¹

¹ Кемерово State Medical Academy. Oktyabrskiy pr. 22, Kemerovo, 650061 Russia

² Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Disease, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences. Sosnovyj bulv. 6, Kemerovo, 650002 Russia

³ Kemerovo Regional Clinical Hospital. Oktyabrskiy pr. 22, Kemerovo, 650061 Russia

Background. More than 100 million adults are exposed to noncardiac surgical interventions every year worldwide, and cardiovascular complications happen in 500 000 - 900 000 patients.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of beta-blocker bisoprolol in the perioperative period in hypertensive patients during routine laparoscopic cholecystectomy.

Material and Methods. Hypertensive patients (n=123) scheduled for laparoscopic cholecystectomy were examined. Patients were randomized into 2 groups. Patients of group 1 (n=57) received preoperatively bisoprolol, and patients of group 2 (n=66) had a correction of previously received antihypertensive therapy without beta-blockers addition. Patient examination included traditional preoperative tests as well as ambulatory blood pressure monitoring and echocardiography.

Results. Heart rate was significantly lower in group 1 at admission ($66,1 \pm 6,9$ min⁻¹) and before surgery ($61,3 \pm 6,1$ min⁻¹) than in group 2 ($74,5 \pm 8,2$ and $73,9 \pm 7,0$ min⁻¹, respectively, $p < 0,001$ for both periods). The preoperative use of bisoprolol in hypertensive patients reduced the hemodynamic stress manifestations. Heart rate was significantly lower in patients of group 1 during intubation ($p < 0,001$) as well as systolic blood pressure was lower during the carboxiperitoneum ($p < 0,05$) and at the end of surgical procedure ($p < 0,05$) compared with patients of group 2. Perioperative complications were registered in 11 (19,3%) patients of group 1 and 25 (37,9%) patients of group 2.

Conclusion. The preoperative (endoscopic cholecystectomy) use of beta-blocker bisoprolol in hypertensive patients reduces hemodynamic manifestations of stress, hospital stay duration and has a good safety profile.

Key words: cardiovascular complications, noncardiac surgery, beta-blockers, bisoprolol.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):667-672

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

Сведения об авторах:

Барбара Ольга Леонидовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии КемГМА, заведующая отделом мультифакторального атеросклероза НИИ КПСС СО РАМН

Репникова Рената Витальевна – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии с клинической иммунологией, профпатологией и эндокринологией КемГМА

Шофорусь Татьяна Владимировна – врач-кардиолог Кемеровской областной клинической больницы

Голофаева Ольга Ивановна – аспирант кафедры факультетской терапии с клинической иммунологией, профпатологией и эндокринологией КемГМА

Ежегодно в мире более 100 миллионов взрослых пациентов подвергаются некардиологическим оперативным вмешательствам и у 500 000 - 900 000 пациентов возникают сердечно-сосудистые осложнения [1]. Каждый год количество таких больных растет, что определяется, с одной стороны, постарением населения, с другой – совершенствованием хирургической техники и анестезиологических подходов. Так, по данным US National Hospital Discharge Survey, в период с 1994/95 по 2004/05 годы количество хирургических вмешательств у пациентов в возрасте 18 лет и старше

возросло на 10,7%. Наибольшие изменения произошли в возрастной группе 45-64 года и 75 и более лет – увеличение хирургических вмешательств на 26,7% и 24,1%, соответственно [2-4]. Приведенный факт повлек за собой важную проблему – оценку риска развития сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов и разработку эффективных и безопасных мер управления этим риском.

Известно, что пациент, подвергающийся некардиологической операции, имеет риск развития в периоперационном периоде таких сердечно-сосудистых осложнений, как фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца и проводимости и другие [5-9]. Периоперационные сердечно-сосудистые осложнения повышают вероятность развития последующих осложнений и существенно увеличивают показатели госпитальной летальности [1, 10].

Дискуссия по поводу периоперационного использования бета-адреноблокаторов (БАБ) с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений далека от разрешения. Активно обсуждаются показания к назначению (выделение группы пациентов, у которых польза от применения БАБ превышает риск) [10], сроки и дозы их назначения перед проведением вмешательства [11, 12], а также выбор конкретного препарата [1, 13-15].

Цель исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности использования бисопролола (Корбис, Д-р Редис/ Юникем) в периоперационном периоде у пациентов с артериальной гипертонией (АГ), подвергшихся плановой лапароскопической холецистэктомии.

Материал и методы

В исследование включены 123 пациента (18 мужчин и 105 женщин) с АГ, которым планировалось выполнение плановой эндоскопической холецистэктомии. Средний возраст пациентов составил $55,9 \pm 9,3$ (от 30 до 74 лет) лет. Пациенты, включенные в исследование, относились к группе промежуточного риска развития периоперационных осложнений [7] в связи с наличием в анамнезе одного или двух факторов риска: инсулинпотребного сахарного диабета (СД), перенесенных транзиторных ишемических атак (ТИА) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и проявлений хронической сердечной недостаточности (ХСН). Все пациенты, включенные в исследование, не принимали в течение последнего месяца БАБ. На фоне предшествующей антигипертензивной терапии по данным офисного измерения АД за 2 недели до оперативного вмешательства у всех пациентов имелась 1 степень АГ, что характеризует терапию как неадекватную. Критерием невключения в исследование явилось наличие клинико-анамнестических признаков ишем-

ической болезни сердца, наличие противопоказаний к назначению БАБ.

Пациенты были рандомизированы методом конвертов на 2 группы. Первую группу составили 57 больных, у которых в предоперационном периоде за 2 недели до предполагаемой даты оперативного вмешательства (Д-14) к проводимой ранее терапии был добавлен БАБ – бисопролол (Корбис). Начальная доза препарата, (2,5-5,0 мг в сутки определялась исходными значениями АД, частотой сокращения сердца и возрастом пациента). Через 1 неделю (Д-7) оценивался эффект препарата и при отсутствии достижения целевого АД доза бисопролола увеличивалась. Пациенты были госпитализированы в клинику за 2-3 дня до оперативного вмешательства.

Вторую группу (контрольная) составили 66 пациентов, которым в предоперационном периоде была проведена коррекция ранее получаемой антигипертензивной терапии без добавления бета-блокаторов. Для контроля АД у пациентов 2-й группы 42 (63,6%) потребовалось увеличение дозы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (эналаприла, рамиприла или периндоприла), а 14 (33,3%) – присоединение индапамида. При этом пациенты данной группы посещали терапевта и были госпитализированы в те же сроки, что и пациенты группы воздействия.

Обследование пациентов включало помимо традиционного предоперационного исследования оценку показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД) дважды: за 2 недели до планируемого хирургического вмешательства – перед коррекцией антигипертензивной терапии и в течение 24 часов перед ним. СМАД осуществлялось автоматической амбулаторной системой суточного мониторирования BPLab MnСДП -2 ООО «Петр Телегин», г. Нижний Новгород (Россия). В интраоперационном периоде производили измерение АД и ЧСС с помощью операционной мониторирующей системы. Фиксировали показатели до и после премедикации, во время интубации, в самый травматичный период операции – наложение карбоксиперитонеума, при завершении операции.

Кроме того, для оценки периоперационного риска за 2 недели до операции оценивали показатели эхокардиографии импульсным методом в одно- и двухмерном режимах исследования по общепринятой методике при использовании аппарата «Acuson» (Германия) с расчетом фракции выброса (ФВ) левого желудочка.

К моменту поступления в стационар у всех больных были достигнуты целевые уровни АД.

Лапароскопическая холецистэктомия выполнялась по стандартной методике под эндотрахеальным наркозом с использованием карбоксиперитонеума. Данный вид оперативного вмешательства соответствует про-

межуточному риску по классификации ASA [2].

Наблюдение за пациентами составило 30 дней после хирургического вмешательства. На 30-е сутки после операции пациентам первой группы даны рекомендации продолжить терапию бисопрололом в подобранной в ходе исследования дозе препарата, а пациентам группы сравнения проведена индивидуальная коррекция антигипертензивной терапии, согласно Рекомендациям ВНОК (2008).

Для статистического анализа полученных результатов использовалась программа Statistica 6.0 (Statsoft). Для оценки и анализа полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики. Ввиду того, что выборка отличалась от нормального распределения, использовались непараметрические методы статистики. Вычисление средних значений представлено в виде медианы и квартильного отклонения ($Me \pm Q$). Разница показателей в двух группах оценивалась при помощи критерия Манна–Уитни, χ^2 . Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Сравнительная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по основным клинико-анамнестическим характеристикам и предшествующей скрининговому визиту антигипертензивной терапии. АГ III стадии имела место у 8 пациентов, II стадия – у 73, а I стадия – у 42 пациентов. У 8 пациентов имелся анамнез острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и у 6 – транзиторных ишемических атак (ТИА), развившихся более чем за 1 год до планируемого оперативного вмешательства. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I функционального класса (ФК) по NYHA отмечена у 95 пациентов, II ФК – у 12 пациентов. У 15 (12,2%) пациентов имел место субкомпенсированный или компенсированный сахарный диабет 2 типа, при этом из них 9 пациентов принимали таблетированные сахароснижающие препараты.

Средние значения офисного измерения АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также показатели СМАД, оцененные за 2 недели до предполагаемого вме-

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Показатели	1 группа (n=57)	2 группа (n=66)
Средний возраст, лет	58,3±8,5	54,9±9,5
Женщины, %	82,5	87,9
Ожирение, n (%)	27 (47,4)	36 (54,5)
СД 2 типа, n (%)	8 (14,0)	7 (10,6)
ФВ левого желудочка, %	64,5±2,1	65,1±4,4
ОНМК и ТИА в анамнезе, n (%)	5 (8,8)	9 (13,6)
ХСН I-II ФК по NYHA, n (%)	51 (89,5)	56 (84,8)
Предшествующая антигипертензивная терапия, n (%)		
ингибиторы АПФ	53 (93,0)	56 (84,8)
диуретики	14 (24,6)	22 (33,3)
антагонисты кальция	4 (7,0)	10 (15,2)
нерекомендованные препараты	-	6 (9,1)

шательства, достоверно не различались в двух анализируемых группах.

Динамика показателей офисного измерения АД свидетельствует о том, что за сутки до предполагаемой операции как у пациентов с предоперационным использованием БАБ, так и без них средние значения САД достоверно повышались по сравнению показателями, измеренными за 2 недели до госпитализации и в момент поступления. Данный факт отражает естественный для предоперационного периода феномен предоперационного стресса [16]. Вместе с тем, у пациентов, принимающих БАБ, ЧСС как при поступлении в стационар, так и накануне оперативного вмешательства (за сутки до операции) оказалась достоверно ниже – на 12% и 18%, соответственно, чем у пациентов контрольной группы (таблица 2).

При анализе динамики показателей СМАД выяснено, что в течение «предоперационных» суток значения ночных и дневных измерений АД не различались в анализируемых группах, в то время как показатели ЧСС были достоверно ниже у пациентов, принимавших бисопролол (таблица 3).

Мониторирование показателей АД и ЧСС в интраоперационном периоде показало их различия в обследуемых группах. В целом, значения САД и ЧСС у па-

Таблица 2. Динамика средних показателей офисного измерения АД (мм рт.ст.) и ЧСС (ударов в минуту) у пациентов с планируемой лапароскопической холецистэктомией в исследуемых группах

Показатель	Исходно		При поступлении в стационар		За сутки до операции	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
САД	125,6±8,4***	126,2±7,6***	128,1±8,2***	128,6±7,2***	138,2±12,6	139,3±10,5
ДАД	76,2±5,8	75,8±6,3	78,5±6,2	79,8±6,4	76,8±9,5	79,0±9,2
ЧСС	74,6±8,1***	75,1±7,8	66,1±6,9#	74,5±8,2***	61,3±6,1	73,9±7,0***

*** – $p < 0,001$ (по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы);
– $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$ по сравнению с аналогичным показателем за сутки до операции

Бета-блокаторы при артериальной гипертонии в период операции

Таблица 3. Средние показатели АД (мм рт.ст.) и ЧСС (уд/мин) по данным СМАД исходно (за 2 недели до операции) и за сутки до операции

Показатели	1 группа		2 группа	
	Исходно	За сутки до операции	Исходно	За сутки до операции
Суточный индекс САД	7,2±4,6	9,5±5,9	7,6±6,8	10,4±7,3
Суточный индекс ДАД	8,7±5,2	9,3±6,9	10,1±5,4	14,4±7,4
Среднее САД днем	132,6±11,8	118,7±15,4	140,6±27,0	123,6±17,0
Среднее ДАД днем	87,4±7,4	73,4±7,6	83,5±7,5	76,5±4,6
Средняя ЧСС днем	76,1±6,9	62,1±6,9*	78,2±5,9	74,2±5,9#
Среднее САД ночью	127,0±17,3	113,0±10,5	126,2±18,7	114,2±18,7
Среднее ДАД ночью	82,1±8,5	69,8±9,2	87,6±7,4	67,6±7,4
Средняя ЧСС ночью	68,7±5,1	58,8±4,1*	74,3±8,6	74,3±8,6#

* – p<0,05 по сравнению с исходными значениями; # – p<0,05 по сравнению с соответствующими значениями пациентов 1 группы

циентов 1-й группы были ниже по сравнению с пациентами группы сравнения. Так, у пациентов группы воздействия ЧСС было достоверно ниже во время интубации ($p<0,001$), а показатели САД – во время наложения карбоксиперитонеума ($p<0,05$) и в конце операции ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой (рисунок 1).

У 25 (37,9%) пациентов контрольной группы и 11 (19,3%) пациентов группы воздействия выявлены периоперационные осложнения. Так, в контрольной группе у 2 (3%) человек развились хирургические осложнения (абсцесс ложа желчного пузыря и нагноение дренажной раны), у 4 (6%) – явления диспепсии, у 1 (1,5%) – обострение хронического цистита, а у 18 (27,3%) – кардиологические осложнения. Среди последних у 2 (3%) больных – неспецифические изменения конечной части желудочкового комплекса в виде депрессии сегмента ST и инверсии зубца, у 2 (3%) – болевой синдром в грудной клетке некоронарного характера, купированный ненаркотическими анальгетиками, у 14 (21,2%) – повышение АД. Соот-

ветственно, в группе с предоперационной подготовкой БАБ эти цифры составили 2 (3,5%) случая хирургических осложнений ($\chi^2=0,848$), 4 (7%) случая сердечно-сосудистых осложнений ($\chi^2=0,034$) и 5 (8,8%) случаев прочих событий ($\chi^2=0,756$). Выявлены достоверные различия по средней длительности пребывания пациентов в стационаре – у пациентов контрольной группы – 12,7±3,3 койко-дней, у пациентов группы воздействия – 9,2±2,4 койко-дней. Кроме того, количество пациентов, у которых течение периоперационного периода оказалось неосложненным, было больше при использовании в предоперационном периоде БАБ, чем у пациентов без них (80,7% и 62,1%, соответственно).

Нежелательных эффектов, связанных с приемом препарата Корбис, в настоящем исследовании не выявлено.

Обсуждение

По мнению P.J. Devereaux et al. (2005), операция с сопровождающими ее травмой, анестезией и аналгези-

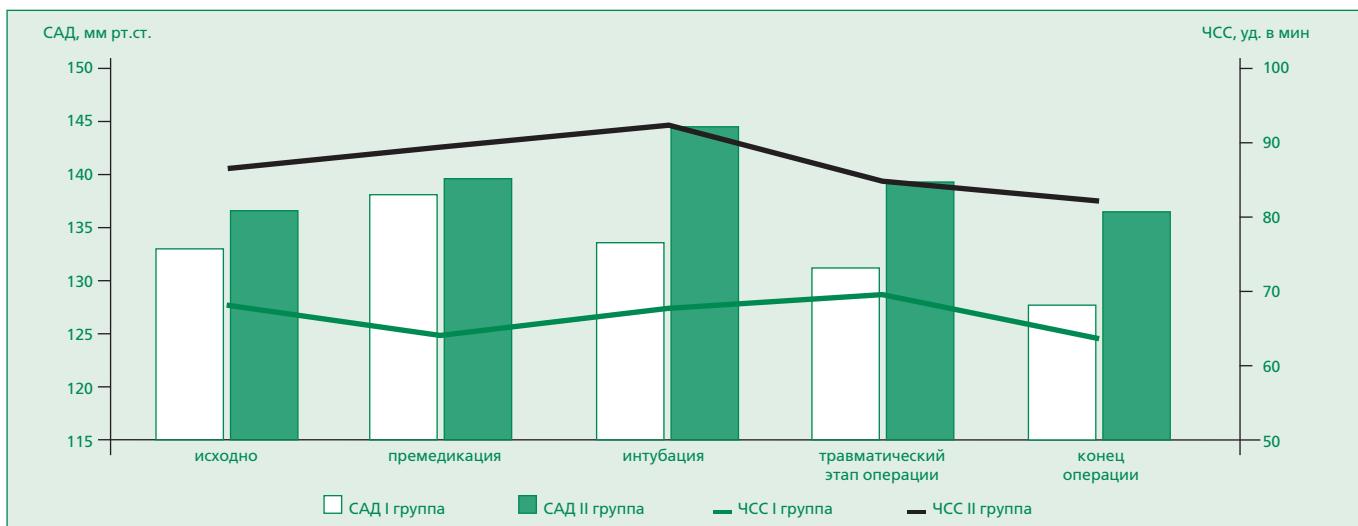


Рисунок 1. Показатели гемодинамики у обследованных больных в интраоперационном периоде

ей, интубацией и экстубацией, болью, гипотермией, кровотечением и анемией, голоданием является аналогом стресс-теста [1]. Доказано, что хирургическое вмешательство сопровождается активацией процессов воспаления, гиперкоагуляцией, проявляющейся повышением таких маркеров, как фактор некроза опухоли альфа, интерлейкинов-1 и 6, С-реактивного белка, повышение концентрации в крови ингибитора активатора плазминогена, фактора свертывания VIII и агрегационной активности тромбоцитов, снижение анти тромбина III [17, 18]. Результатом этого являются дестабилизация артериального давления, развитие тромбозов и проявления вазоконстрикторных эффектов.

Известно, что выраженность стрессорного напряжения пропорциональна концентрации в крови адреналина, норадреналина, кортизола, увеличению маркеров оксидативного стресса и т.д. Уровень в крови стресс-гормонов коррелирует с относительным дефицитом инсулина и повышением в крови свободных жирных кислот, а также с показателями артериального давления и пульса [19].

Доказательством важной роли стрессорной реакции в развитии сердечно-сосудистых осложнений хирургического вмешательства, в том числе инфаркта миокарда, являются результаты рандомизированного клинического исследования DECREASE. Выяснилось, что частота развития первичной конечной точки (инфаркт миокарда или сердечно-сосудистая смерть) у пациентов в периоперационном периоде находится в четкой зависимости от эффективности контроля частоты сокращения сердца. У пациентов с ЧСС перед операцией менее 65 уд/мин реже развивались сердечная смерть и нефатальный инфаркт миокарда по сравнению с другими пациентами – 1,3% vs 5,3% $p<0,003$. А предоперационное увеличение ЧСС на каждые 5 уд/мин ассоциировалось с повышением риска развития первичной конечной точки в 1,5 раза [20, 21].

Таким образом, само по себе оперативное вмешательство, которое по сути является «управляемой травмой», сопровождается определенным риском сердечно-сосудистых осложнений независимо от исходного состояния здоровья. В связи с этим, вопрос о применении в периоперационном периоде БАБ, ограничивающих выраженность периоперационного стресса, весьма актуален.

Судьба использования БАБ для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, подвергающихся некардиологическим хирургическим вмешательствам, трагична – от полного отрицания использования БАБ у хирургических больных [22] до повсеместного их назначения без учета принадлежности пациента к группам риска развития сердечно-сосудистых осложнений [1, 12, 23]. Большое количество вопросов о применении БАБ у пациентов некардиохи-

рургического профиля возникло после представления результатов исследования POISE. Так, включение в предоперационное лечение таким пациентам метопролола сукцината сопровождается снижением частоты развития сердечно-сосудистых осложнений, но ценой увеличения общей смертности и смертности от инсульта и сепсиса [10, 24, 25]. Итогом дискуссии, развернувшейся после представления результатов исследования POISE, стало соглашение о месте БАБ у пациентов с планируемым хирургическим вмешательством, опубликованное в 2009 году [14].

В чем положительные и отрицательные стороны использования БАБ при операционном стрессе? Прежде всего, они влияют на потребность миокарда в кислороде и увеличивают его доставку. Периоперационная ишемия миокарда может быть связана с активацией симпатической нервной системой, повышающей ЧСС и сократимость, что ограничивается БАБ. БАБ ограничивают эффект Боудича-Триппа (он состоит в повышении силы сокращения при увеличении ЧСС) [26]. Известно также, что БАБ, увеличивая диастолу, способны повышать и коронарный кровоток. БАБ ограничивают и активируемое симпатической нервной системой сосудистое и миокардиальное воспаление, влияя на хемотаксис, активность металлопротеиназ и моноцитов [27, 28]. Доказаны также очень важные для пациента хирургической клиники антиаритмическое, антирениновое действие, а также способность повышать выделение натрийуретических пептидов, что в целом ассоциируется с кардио и вазопротективными эффектами [26, 29].

Однако использование БАБ требует индивидуального подхода к оценке показаний и контроля за их эффективностью. Так, согласно мнению экспертов, они должны быть назначены у пациентов с высоким риском развития осложнений, нет необходимости в их назначении у пациентов низкого риска. Целесообразность назначения препаратов у пациентов промежуточного риска является предметом дискуссий. Наиболее предпочтительной тактикой назначения БАБ является их применение за 2-4 недели до операции с тщательным контролем дозы в зависимости от достигаемого АД и ЧСС.

Больные, включенные в настоящее исследование, представляли собой пациентов промежуточного риска развития осложнений по классификации Lee N.H. [7] в связи с наличием в анамнезе одного или двух факторов риска: инсулинпотребного СД, перенесенных ТИА и ОНМК и проявлений ХСН. Титрование дозы бисопрополола предполагало три ступени – за 14, 7 и 1 день перед операцией, что обеспечило безопасность использования препарата. Результатом этого явилось снижение стрессорной реакции на проведение операции в виде достоверно более низких значений ЧСС и АД в интраоперационном периоде. Подтверждением эффективности такого подхода являются различия в частоте раз-

вития кардиоваскулярных осложнений у обследуемых групп пациентов. Так, у пациентов с использованием в предоперационном периоде БАБ их частота была в 4 раза ниже, чем у пациентов группы сравнения.

В настоящем исследовании в качестве БАБ был выбран бисопролол. Одним из аргументов в выборе данного препарата явились результаты исследования DECREASE [1, 20, 30], продемонстрировавшие существенное снижение periоперационных осложнений у пациентов высокого риска при использовании в perioperационном периоде бисопролола. В настоящее время в РФ применяются различные препараты бисопролола. Для нашего исследования мы выбрали препарат Корбис (Д-р Реддис/Юникем), поскольку качество препарата подтверждено биоэквивалентностью оригинальному препарату и одобрением US Food and Drug Administration.

Безусловно, нужны дальнейшие исследования, оценивающие безопасность и эффективность применения БАБ в хирургической клинике. До сих пор неясно,

как у такого рода пациентов учитывать недавнее отрицание применения БАБ при лечении пациента с артериальной гипертонией при отсутствии ИБС в качестве препарата первой линии? Как выделить преимущества и избежать опасности назначения БАБ? Какой препарат из известных БАБ в данной ситуации наиболее эффективен и безопасен либо имеет место класс-эффект, а нежелательные результаты periоперационного лечения связаны с неправильным выбором способа введения и дозы?

Заключение

Таким образом, использование в предоперационном периоде бета-блокатора бисопролола (Корбис) за 14 дней до предполагаемой плановой эндоскопической холецистэктомии позволяет снизить гемодинамические проявления стресса у пациентов с АГ, длительность пребывания пациентов в стационаре и является безопасным в плане развития интра- и послеоперационных осложнений.

Литература

1. Devereaux P.J., Goldman L., Cook D.J. et al. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ* 2005; 173(6):627-634.
2. Samoilenco V.V. Preoperative examination and preparation for noncardiac operations in patients with cardiovascular disease. *Serdts* 2008; 7(2):99-107. Russian (Самойленко В.В. Предоперационное обследование и подготовка к некардиологическим операциям пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Сердце 2008;7(2):99-107).
3. Brett A.S. Coronary assessment before noncardiac surgery current strategies are flawed. *Circulation* 2008; 117(24):3145-3151.
4. Fleisher L.A., Poldermans D. Perioperative beta blockade: where do we go from here? *Lancet* 2008; 371(9627):1813-1814.
5. Kaafarani H.M., Atluri P.V., Thornbury J., Itani K.M. Beta-blockade in noncardiac surgery: outcome at all levels of cardiac risk. *Arch Surg* 2008; 143(10):940-944.
6. Biccard B.M., Sear J.M., Foëx P. Meta-analysis of the effect of heart rate achieved by perioperative beta-adrenergic blockade on cardio-vascular outcomes. *Br J Anaesth* 2008; 100(1):23-28.
7. Lee N.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M. et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100(10):1043-1049.
8. Freeman W.K., Gibbons R.J. Perioperative Cardiovascular assessment of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(1):79-90.
9. Angelis F., Verdecchia P., Del Pinto M. et al. Perioperative beta-blockade: the debate continues. *Lancet* 2009; 373(9664):627-628.
10. London M.J. Quo Vadis, Perioperative Beta Blockade? Are You «POISE'd» on the Brink? *Anesthesia and Analgesy* 2008; 106(4):1025-1030.
11. Bangalore S., Wetterslev J., Pranesh S. et al. Perioperative beta-blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 372(9654):1962-1976.
12. POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE-trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371(9627):1839-1847.
13. Nebieridze D.V., Meliia A., Kulieva G.R. Beta-adrenoblockers in clinical practice: is there any difference? *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2007; 3:90-93. Russian (Небиридзе Д.В., Мелия А., Кулиева Г.Р. Бета-адреноблокаторы в клинической практике: все ли они одинаковые? Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 3:90-93).
14. Fleischmann K.E., Beckman J.A., Buller Ch.E. et al. 2009 ACCF/AHA Focused Update on Perioperative Beta Blockade. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(22):2102-2128.
15. Zaugg M., Bestmann L., Wacker J. et al. Adrenergic receptor genotype but not perioperative bisoprolol therapy may determine cardiovascular outcome in at-risk patients undergoing surgery with spinal block: the Swiss Beta Blocker in Spinal Anesthesia (BBSA) study: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial with 1-year follow-up. *Anesthesiology* 2007; 107(1):33-44.
16. Barbarash O.L., Shabalina L.V., Bergen E.I. et al. Phenomenon of preoperative stress in patients with ischemic heart disease. Assessment of its clinical and prognostic significance. *Ter Arkh* 1998; 70(12):31-5. Russian (Барбараши О.Л., Шабалина Л.В., Берген Е.И. и др. Феномен предоперационного стресса у больных ИБС. Оценка его клинической и прогностической значимости. Тер Архив 1998; 12:31-35).
17. Blake G.J., Ridker P.M. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002; 252(4):283-294.
18. Zaugg M., Schaub M.C., Foëx P. Myocardial injury and its prevention in the perioperative setting. *Br J Anaesth* 2004; 93(1):21-33.
19. Priebe H.J. Triggers of perioperative myocardial ischaemia and infarction. *Br J Anaesth* 2004; 93(1):9-20.
20. 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.
21. Poldermans D., Bax J.J., Boersma E. et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2009; 30(22):2769-2812.
22. Viljoen J.F., Estafanous F.G., Kellner G.A. Propranolol and cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64(5):826-830.
23. Auerbach A.D. Changing the Practice of Perioperative Cardioprotection. *Perioperative β -Blockers After POISE (PeriOperative Ischemic Evaluation)*. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008; 1(1):58-61.
24. Mangano D.T., Browner W.S., Hollenberg M. et al. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. *The Study of Perioperative Ischemia Research Group*. *N Engl J Med* 1990; 323(26):1781-1788.
25. Devereaux P.J., Yang H., Yusuf S. et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371(9627):1839-1847.
26. London M.J., Zaugg M., Schaub M.C., Spahn D.R. Perioperative beta-adrenergic receptor blockade: physiologic foundations and clinical controversies. *Anesthesiology* 2004; 100(1):170-175.
27. Senzaki H., Paolocci N., Gluzband Y.A. et al. Beta-blockade prevents sustained metalloproteinase activation and diastolic stiffening induced by angiotensin II combined with evolving cardiac dysfunction. *Circ Res* 2000; 86(7):807-815.
28. Dunzendorfer S., Wiedermann G.J. Modulation of neutrophil migration and superoxide anion release by metoprolol. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32(6):915-924.
29. Yeager M.P., Fillinger M.P., Hettelman B.D., Hartman G.S. Perioperative beta-blockade and late cardiac outcomes: a complementary hypothesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19(2):237-241.
30. Angelis F., Verdecchia P., Karthikeyan G. et al. Beta-blockers and risk of all-cause mortality in non-cardiac surgery. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2010; 4(2):109-118.

Поступила 30.09.2010
Принята в печать 13.10.2010

КОРБИС

Бисопролол (5 и 10 мг)

Сердце в ритме жизни



Урежает ритм сердца
Обеспечивает кардиоселективность
Действует 24 часа
Защищен надежной упаковкой
Соответствует мировому качеству (US FDA)

Представительство в России: Д-р Редди's Лаборатория Лтд,
115035, Москва, Овчинниковская наб. д. 20 стр.1;
тел. (495) 795 39 39, 783 29 01; факс: (495) 795 39 08;
www.drreddys.ru, www.drreddys.com, E-mail: inforus@drreddys.com

ВТОРОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ



VII Всероссийская научно-практическая конференция

Спорные и нерешенные проблемы диагностики и лечения артериальной гипертонии

г. Тюмень, 10-11 марта 2011 года

Адрес оргкомитета: ФГУ РКНПК

121552, г. Москва. 3-я Черепковская ул., д.15А

Контактные телефоны: (495) 414-62-14, 414-61-18

Факс/автоответчик: (495) 414-62-14

E-mail: AG-VNOK@yandex.ru

WWW.GIPERTONIK.RU

ВСЯ ИНФОРМАЦИЯ И РЕГИСТРАЦИЯ УЧАСТНИКОВ НА САЙТЕ: WWW.GIPERTONIK.RU

НАЧАЛО РЕГИСТРАЦИИ 01.09.2010

ТЕЗИСЫ ПРИНИМАЮТСЯ С 01.06.2010 ПО 01.02.2011

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА. О ЧЕМ ГОВОРЯТ ДАННЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ?

С.Ю. Марцевич*

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

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

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента после перенесенного инфаркта миокарда. О чем говорят данные доказательной медицины?
С.Ю. Марцевич*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Описываются основные исследования, доказавшие влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) на прогноз жизни больных после инфаркта миокарда (ИМ). Представлены разные тактики назначения ингибиторов АПФ при ИМ. Обсуждаются вопросы, связанные с выбором конкретного ингибитора АПФ.

Ключевые слова: randomized clinical trials, angiotensin converting enzyme inhibitor, myocardial infarction.
РФК 2010;6(5):673-676

The use of angiotensin converting enzyme inhibitors after myocardial infarction. What do evidence-based medicine data speak for?

S.Yu. Martsevich*
State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8/2, Moscow, 119991 Russia

The main trials proven angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor effects on the life prognosis after myocardial infarction (MI) are described. Different tactics of ACE inhibitors therapy in post MI patients are presented. Approaches to the choice of a specific ACE inhibitor are discussed.

Key words: randomized clinical trials, angiotensin converting enzyme inhibitor, myocardial infarction.
Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):673-676

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

Введение

Возможность использовать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) может рассматриваться как одно из самых крупных достижений современной кардиологии. После того как была доказана роль тромболизиса, аспирина, бета-блокаторов в снижении смертности пациентов с ИМ, применение ИАПФ стало самым значимым успехом в улучшении прогноза их жизни.

Теоретическое обоснование благоприятного действия ИАПФ при ИМ было сформулировано в начале 80-х гг. ХХ века. Однако лишь после того как в начале 90-х гг. прошлого века закончился ряд крупных randomized контролируемых исследований (РКИ), стало очевидным, что эти препараты могут реально повлиять на самую жесткую из всех «конечных точек» – общую смертность больных.

Сведения об авторе:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ; профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Ингибиторы АПФ при инфаркте миокарда: данные доказательной медицины

Отсроченное назначение ингибиторов АПФ

Первым среди РКИ, показавших благоприятное влияние ИАПФ при ИМ, надо назвать исследование SAVE (Survival And Ventricular Enlargement), в которое включались больные, недавно перенесшие крупноочаговый ИМ и имевшие нарушения функции левого желудочка (фракция выброса менее 40%). Через 3-16 дней после возникновения ИМ к терапии добавляли каптоприл или плацебо. Через 42 месяца смертность среди больных, получавших каптоприл, составила 20%, а среди больных, получавших плацебо – 25%. Таким образом, назначение каптоприла способствовало снижению смертности на 19%, что оказалось статистически значимым ($p = 0,019$) [1] (таблица 1).

По аналогичному принципу были построены и два других крупных исследования – AIRE (Acute Infarction Evaluation Study) и TRACE (Trandolopril Cardiac Evaluation Study). В исследовании AIRE [2] больным с острым ИМ и клиническими симптомами сердечной недостаточности через 3-10 дней после появления первых признаков болезни к лечению добавляли либо рамиприл, либо плацебо. Смертность (в среднем через 15

месяцев) больных, получавших рамиприл, составила 17%, а больных, получавших плацебо, – 23%. Различие в смертности в 27% было высокодостоверным ($p=0,002$).

В исследование TRACE [3] включали больных с фракцией выброса менее 35%, которым через 3-7 дней после появления симптомов острого ИМ назначали либо трандолаприл, либо плацебо. Через 26 месяцев показатели смертности составили, соответственно, 35% и 42% (различие в смертности 22%, $p=0,001$).

Немедленное назначение ингибиторов АПФ

Все три предыдущих исследования использовали так называемый принцип отсроченного селективного назначения ИАПФ при ИМ, т.е. назначение через несколько дней после начала заболевания (после стабилизации гемодинамики), и не всем больным, а в первую очередь при высоком риске осложнений, т.е. в основном больным с передним ИМ.

Попытки назначать ИАПФ в более ранние сроки (в первые сутки ИМ) и не выборочно, а большинству больных (немедленное неселективное назначение) дали не столь впечатляющий результат. В исследовании CONSENSUS-2 (2nd Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study) [4] больным, поступившим с диагнозом «острый инфаркт миокарда», в течение 24 ч назначали либо эналаприл, либо плацебо, причем начинали с внутривенной инфузии препарата, а затем переходили на прием внутрь. Через 6 месяцев смертность в группе плацебо составила 10,2%, а в группе лечения – 11%, т.е. увеличилась в среднем на 10%, в связи с чем исследование было прервано досрочно. Частота выраженной гипотонии в группе плацебо составила 3%, а в группе лечения – 12%. Неудачу исследования, как правило, объясняют тем, что эналаприл в первые сутки ИМ вводился внутривенно, провоцируя этим резкое снижение АД [5]. Исследование CCS-1 (Chinese Cardiac

Study), в котором каптоприл назначали в первые 36 часов острого ИМ [6], также не выявило никакого влияния этого препарата на общую смертность (см. таблицу 1).

Принцип немедленного неселективного назначения ИАПФ использовался в двух других крупнейших РКИ. В исследовании GISSI-3 (Gruppo Italiano Per Lo Studio Della Sopravvivenza Nell'Infarto Miocardico) [7] больным, поступавшим с диагнозом острый ИМ, в течение 24 ч с момента поступления назначали либо лизиноприл (начальная доза составляла 2,5-5 мг, затем дозу титровали до 10 мг в день), либо трансдермальный нитроглицерин, либо комбинацию лизиноприла и трансдермального нитроглицерина, либо плацебо. Через 6 недель общая смертность в группе, получавшей лизиноприл, была достоверно меньше, чем в группе, получавшей плацебо (6,3% и 7,1%, соответственно), при этом различие в показателях смертности сохранилось и через 6 месяцев.

Исследование ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) до сих пор остается непревзойденным по количеству включенных в него больных (58 050 человек с подозрением на ИМ) [8]. В течение первых 8 ч пациентам назначали либо каптоприл (начальная доза составляла 6,25 мг, затем ее постепенно увеличивали до 50 мг 2 раза в день), либо плацебо. Через 5 недель смертность больных, получавших каптоприл, составила 7,19%, а больных, получавших плацебо, – 7,69%. Различие оказалось статистически значимым и подтвердилось через 1 год. Интересно, что различия в смертности наблюдались только у больных, перенесших ИМ передней локализации.

Таким образом, в исследованиях с немедленным неселективным началом терапии ИАПФ при остром ИМ (или подозрении на него) было выявлено отсутствие влияния препарата на показатели смертности (CONSENSUS-2 и CCS-1) или незначительное (но статисти-

Таблица 1. Снижение смертности больных, перенесших ИМ, под влиянием ИАПФ (по данным РКИ)

РКИ	Количество больных	Препарат	Среднее время наблюдения	Изменение смертности	p
CONSENSUS II	6 090	Эналаприл	6 мес	+10%	Н.д.
SAVE	2 231	Каптоприл	42 мес	-19%	0,019
AIRE	2 006	Рамиприл	15 мес	-27%	0,002
TRACE	6 676	Трандолаприл	26 мес	-22%	0,001
CCS-1	13 634	Каптоприл	28 дней	-6%	Н.д.
GISSI-3	19 394	Лизиноприл	6 недель	-11%	0,03
ISIS-4	58 050	Каптоприл	35 дней	-7%	0,02
SMILE	1 556	Зофеноприл	42 дня 1 год	-25%* -29%*	Н.д. 0,01

* – смертность не была первичной конечной точкой. Н.д. – недостоверно. В исследованиях CONSENSUS II, CCS-1, GISSI-3, ISIS-4 использовался принцип немедленного неселективного назначения ИАПФ. В исследованиях SAVE, AIRE, TRACE использовался принцип отсроченного селективного назначения ИАПФ. В исследовании SMILE использовался принцип немедленного выборочного назначения ИАПФ

чески значимое) снижение смертности больных (исследования GISSI-3 и ISIS-4).

Несмотря на то, что результат этих двух последних исследований был в целом положительным, нельзя не обратить внимание на значительно меньшее снижение смертности под влиянием ИАПФ, чем в исследованиях SAVE, AIRE и TRACE. Это свидетельствует в пользу существующей точки зрения о том, что в исследованиях GISSI-3 и ISIS-4 наибольшую выгоду от назначения ИАПФ получали лишь больные высокого риска, которые как бы растворялись среди всех больных, соответственно, уменьшая общий положительный результат.

Особняком стоит исследование SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) [9], в котором была сделана попытка совместить два названных выше подхода к назначению ИАПФ при остром ИМ. В этом исследовании ИАПФ зофеноприл назначали в первые 24 ч после появления первых признаков заболевания, но лишь больным высокого риска, к которым относили больных с передним ИМ, которым по разным причинам было невозможно провести процедуру тромболизиса. Начальная доза зофеноприла составляла 7,5 мг, а затем ее постепенно увеличивали до 30 мг 2 раза в день. Лечение зофеноприлом продолжалось всего 6 недель. Через 1 месяц различия в показателях смертности были статистически незначимыми. Однако через 1 год различия в смертности оказались уже достоверными. Следует отметить, что в исследовании SMILE в отличие от всех ранее упоминавшихся исследований смертность не была первичной конечной точкой.

В конце 90-х гг. XX века высказывались надежды, что другая группа препаратов — антагонистов рецепторов к ангиотензину (АРА), похожих по свойствам на ИАПФ, но обладающих более селективным действием, — окажется более эффективной и даже заменит эти препараты. Однако ни в одном из РКИ это доказано не было. В исследованиях OPTIMAAL и VALIANT не удалось продемонстрировать никаких преимуществ АРА лозартана и валсартана над ИАПФ каптоприлом у больных, перенесших ИМ [10, 11].

Ингибиторы АПФ: тактика назначения

Несмотря на наличие самых строгих доказательств пользы ИАПФ после перенесенного ИМ, до сих пор продолжаются дебаты о том, как конкретно их назначать и каким препаратам отдавать предпочтение. Необходимо отметить, что эти дебаты начались практически с того момента, когда эти препараты стали использоваться в клинике и, по-видимому, стали отражением неоднозначных результатов РКИ, о чем упоминалось выше. Очевидно, что конечный результат в отношении улучшения прогноза жизни больных определяется не

только конкретным использованным в исследовании ИАПФ, но и способом его назначения. Это подтверждают неоднозначные результаты, полученные в разных исследованиях с использованием одного и того же препарата — каптоприла.

Интересно, что последние годы мало чего добавили в наши знания в этой области, так как не было проведено практически ни одно крупное РКИ с ИАПФ у больных, перенесших ИМ. Поэтому, решая вопрос о предпочтительности той или иной тактики назначения этих препаратов, приходится обращаться к результатам РКИ 90-х гг. XX века. И это при том, что «портрет» больного, перенесшего ИМ, за это время существенно изменился, в первую очередь из-за широкого внедрения тромболизиса, антиагрегантов, коронарной ангиопластики со стентированием. По этой причине многие выводы о правилах назначения ИАПФ, в том числе сделанные в современных клинических рекомендациях, имеют относительно невысокий уровень доказательств.

Тем не менее, практически все современные клинические рекомендации однозначно утверждают, что все больные, перенесшие ИМ (любого типа) и имеющие признаки нарушения функции левого желудочка (фракция выброса менее 40%), должны обязательно получать ИАПФ (класс рекомендаций I, уровень доказательства A). Эти препараты должны назначаться в целевых дозах или, при невозможности их достижения, в максимально переносимых дозах. В рекомендациях, как правило, предлагают назначать ИАПФ с первого дня заболевания, однако при условии стабилизации гемодинамики и отсутствия других противопоказаний [12, 13].

У больных без признаков нарушения функции левого желудочка основным показанием для применения ингибиторов АПФ должно быть наличие сопутствующих заболеваний или состояний сахарного диабета, артериальной гипертонии, нарушенной функции почек. При наличии противопоказаний к назначению ингибиторов АПФ или их плохой переносимости назначают АРА — в первую очередь валсартан [12, 13].

В вопросах выбора конкретного ИАПФ клинические рекомендации проявляют определенную осторожность. Рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению пациентов с ИМ, сопровождающимся подъемом сегмента ST [12], просто приводят конкретные исследования, доказавшие роль тех или иных ИАПФ. При этом четко указывается, в каких дозах этот препарат назначался, что можно рассматривать как косвенную поддержку именно тех ИАПФ, которые назначались в конкретных РКИ.

С нашей точки зрения, есть все основания предлагать использовать в первую очередь те ИАПФ, при применении которых удалось продемонстрировать максимальное снижение смертности больных. К таким

ИАПФ, в первую очередь, относятся рамиприл, трандолаприл, каптоприл и с определенными оговорками зофеноприл и лизиноприл. Этот принцип нашел отражение в Рекомендациях ВНОК по рациональной фармакотерапии больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

К сожалению, реальная клиническая практика часто далека от принципов доказательной медицины и клинических рекомендаций. На процесс выбора лекарственного препарата обычно влияют иные обстоятельства. Это нашло отражение в проводившихся, в том числе и нами, опросах врачей, большинство из которых в конкретной клинической ситуации (больной, перенесший ИМ, имеющий признаки сердечной недостаточности) отдавали предпочтение из ряда предложенных ИАПФ периндоприлу – препарату, не имеющему доказательств по влиянию на показатели смертности у этой категории больных. ИАПФ, имеющие четкие доказательства эффективности у данной категории больных, например рамиприл, отнюдь не являлись для опрошенных врачей препаратами первого выбора.

Между тем, рамиприл длительное время присутствует на рынке в РФ. Оригинальный препарат доступен почти 15 лет. Относительно недавно появились дженерики рамиприла, обладающие вполне приемлемой стоимостью. Первым из них стал Хартил (про-

изводства компании «Эгис»), единственный на сегодняшний день дженерик рамиприла, для которого существуют доказательства клинической эквивалентности оригинальному препарату [14].

Заключение

Таким образом, ИАПФ являются препаратами, способными реально улучшить прогноз жизни больных, перенесших острый ИМ. В первую очередь это касается больных, перенесших крупноочаговый передний ИМ (по современной классификации, к этой категории относятся больные с ИМ, сопровождающимся подъемом сегмента ST), у которых имеются признаки сердечной недостаточности или дисфункции левого желудочка. Определенные выгоды в отношении улучшения прогноза жизни от назначения ИАПФ могут получить и больные, перенесшие менее обширный ИМ, в первую очередь те, у которых имеются дополнительные показания к назначению ИАПФ – артериальная гипертония, сахарный диабет, нарушенная функция почек. Начинать лечение ИАПФ желательно как можно раньше, но только после стабилизации гемодинамики. Выбирая конкретный ИАПФ, желательно отдавать предпочтение тем препаратам, для которых существуют подтверждения влияния на показатели смертности в КИ.

Литература

1. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327(10): 669-677.
2. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342(8875): 821-828.
3. The TRACE Study Group. The TRAndalopril Cardiac Evaluation (TRACE) study: rationale, design, and baseline characteristics of the screened population. *Am J Cardiol* 1994; 73(10): 44C-50C.
4. Swedberg K., Held P., Kjekhus J. et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1992; 327(10): 678-684.
5. Ball S.G., Hall A.S. Who should be treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors after myocardial infarction? *Am Heart J* 1996; 132 (1 Pt 2 Su): 244-250.
6. CCS-1. Oral captopril versus placebo among 13634 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345(8951): 686-687.
7. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343(8906): 1115-1122.
8. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345(8951): 669-685.
9. Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B., Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332(2): 80-85.
10. Dickstein K., Kjekhus J., OPTIMAAL Steering Committee. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360(9335): 752-760.
11. Pfeffer M., McMurray J., Velazquez E. et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349(20): 1893-1906.
12. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29(23): 2909-2945.
13. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The task Force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28(13): 1598-1660.
14. Martsevich S., Lukina Y., Dmitrieva N. et al. Comparison of new generic and original ramipril in patients with arterial hypertension and high cardiovascular risk. *Rational Pharmacother. Cardiol* 2010; 6: 20-28. Russian (Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А. и др. Сравнение нового дженерики и оригинального препарата рамиприла у больных артериальной гипертонией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2010; 6(1):20-28).

Поступила 19.10.2010

Принята в печать 20.10.2010

МАГНИЙ И ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ

А.Г. Автандилов^{1*}, К.М Дзеранова¹, А.А. Пухаева¹, Е.Д. Манизер²

¹ Кафедра терапии и подростковой медицины Российской медицинской академии последипломного образования. 123995, Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1

² Городская специализированная поликлиника № 156 (городской медицинский центр для молодежи). 125319, Москва, ул. Планетная, дом 37

Магний и пролапс митрального клапана. Эффективность и точки приложения

А.Г. Автандилов^{1*}, К.М Дзеранова¹, А.А. Пухаева¹, Е.Д. Манизер²

¹ Кафедра терапии и подростковой медицины Российской медицинской академии последипломного образования. 123995, Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1

² Городская специализированная поликлиника № 156 (городской медицинский центр для молодежи). 125319, Москва, ул. Планетная, дом 37

Пролапс митрального клапана (ПМК) является следствием наследственного синдрома дифференцированной или недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ). В основе ДСТ всегда лежит генетический дефект синтеза или/и распада компонентов внеклеточного матрикса. ПМК является частым проявлением ДСТ и нередко определяет основную клиническую картину болезни, несмотря на вовлечение других органов и систем. Особое значение в проявлениях ДСТ придается дефициту микроэлементов, в частности магния. Патогенетическое медиакаментозное лечение, должно носить комплексный заместительный характер. Препараты магния должны быть обязательно включены в проводимую терапию. Приведен анализ отечественных и зарубежных данных по применению оротата магния у пациентов с ПМК. Представлены результаты собственного опыта использования оротата магния и его возможного влияния на инотропную функцию сердца у подростков с ПМК.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, пролапс митрального клапана, инотропная функция сердца, оротат магния.

РФК 2010;6(5):677-684

Magnesium and mitral valve prolapse. Efficacy and the points of application.

А.Г. Автандилов^{1*}, К.М. Дзеранова¹, А.А. Пухаева¹, Е.Д. Манизер²

¹ Chair of Therapy and Adolescent Medicine, Russian Medical Academy for Postgraduate Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

² Municipal specialized polyclinic № 156 (Municipal medical center for the youth). Planetnaya ul. 37, Moscow, 125319 Russia

Mitral valve prolapse (MVP) is a manifestation of the hereditary syndrome of differentiated or undifferentiated connective tissue dysplasia (CTD). Genetic defect of synthesis and/or degradation of extracellular matrix is the basis of the CTD. MVP is a frequent manifestation of CTD and often is its the main manifestation, despite of the involvement of other organs and systems. Micronutrient deficiencies, especially magnesium one is the mostly important in CTD manifestations. Pathogenetic pharmacotherapy should be comprehensive. Magnesium drugs must necessarily be included in the treatment regimen. Analysis of domestic and international study data on magnesium orotate use in patients with MVP is presented. The results of their own experience of the orotate magnesium use and its possible effect on the inotropic cardiac function in patients with MVP are presented.

Key words: connective tissue dysplasia, mitral valve prolapse, inotropic heart function, magnesium orotate.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):677-684

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

Введение

В структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы (I 34.1) пролапс митрального клапана (ПМК), впервые описанный сорок пять лет назад [1], в связи с большой распространенностью занимает особое место, особенно среди лиц подросткового и молодого возраста. Причем у подростков [2] частота выявления пролапса МК заметно выше, чем во взрослой популяции, и колеблется от 1,2% до 23%.

После верификации диагноза перед врачом возникают как минимум два вопроса:

1. Является ли ПМК вариантом нормы?

2. Надо ли рассматривать ПМК как состояние, ассоциированное с серьезными и в ряде случаев жизнеугрожающими осложнениями?

Сведения об авторах:

Автандилов Александр Георгиевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины РМАПО

Пухаева Алена Алексеевна – к.м.н., старший лаборант той же кафедры

Дзеранова Кристина Михайловна – аспирант той же кафедры

Манизер Екатерина Дмитриевна – к.м.н., заведующая

отделением функциональной диагностики городской

специализированной поликлиники № 156

(городской медицинский центр для молодежи)

Необходимо отчетливо представлять, что в подавляющем большинстве случаев развитие ПМК является следствием наследственно обусловленного синдрома дифференцированной или недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ), в основе которой всегда лежит генетически детерминированный дефект синтеза или/и распада компонентов внеклеточного матрикса. При этом ПМК является частым его проявлением и нередко составляет основу клинической картины болезни, несмотря на полигранность поражения с вовлечением в процесс других органов и систем.

Аномалии фиброзного скелета сердца при ПМК

При ПМК свободные части одной или обеих створок в систолу выбухают в полость левого предсердия. Причиной этого может быть изменение клапанного кольца во время систолы, сокращающегося по окружности и приводящего к уменьшению площади, которую необходимо прикрыть створками. ПМК встречается при врожденной аномалии створок, возникающей в результате избытка их ткани, при этом сегмент створки, лишенный поддержки, провисает в левое предсердие. Синдром Марфана, в основе которого лежит мутация

гена фибриллина-1, характеризуется также избыtkом ткани створок с миксоматозными изменениями, проявляющимися в виде их утолщения, деформации, что иногда может распространяться и на хорды. Миксоматоз соединительнотканного каркаса митрального клапана при врожденных заболеваниях соединительной ткани (синдром Марфана, Элерса-Данло и др.) приводит к снижению плотности фиброзного кольца, что создает условия для развития ПМК [3].

Также при ПМК встречаются микроаномалии сухожильных хорд. В ряде случаев отмечается удлинение хорд, что может приводить к провисанию. В течение периода роста возможна нормализация длины хорд и уменьшение степени ПМК. Указанные отклонения в настоящее время рассматриваются некоторыми авторами [4-7] как малые аномалии сердца, то есть состояния, обусловленные наследственными и/или метаболическими нарушениями соединительнотканного матрикса сердца, проявляющиеся стойкими анатомическими изменениями. Исследования, проведенные в последние десятилетия [8-10], показали участие аномально расположенных хорд (АРХ) в развитии нарушений ритма, изменении диастолической функции левого желудочка. Данные, полученные Трисветовой Е.Л. и Юдиной О.А. [11], свидетельствуют, что в 30% случаев АРХ сочетались с пролапсом митрального клапана. При этом происходило изменение анатомической конфигурации левого желудочка и его регионарной сократимости. Гистологическое исследование позволило авторам выделить три вида АРХ: мышечные, фиброзные и фиброзно-мышечные, причем последние встречались в 86% случаев. При этом у умерших больных более молодого возраста значительно чаще встречались АРХ с преобладанием мышечного компонента и обнаруженными в них Пуркинье-подобными кардиомиоцитами.

Кроме того, соединительнотканый каркас сердца – это не только фиброзные кольца клапанов и хордально-створчатый аппарат, представляющие семейство плотных волокнистых соединительных тканей, но и соединительная ткань интерстиция миокарда. Последняя представляет собой систему взаимосвязанных элементов и является по структуре армирующей сеткой, в нормальных условиях прочно соединяющей кардиомиоциты. Кроме этого, близлежащие кардиомиоциты дополнительно связаны между собой соединительнотканными распорками, нитями из фибронектина, предотвращающими их скольжение относительно друг друга во время сердечного цикла.

Волокна коллагена, усиливающие структуру межклеточного вещества, чаще ориентированы параллельно растягивающей их силе, что обеспечивает максимальную эффективность их опорной функции во время сердечного цикла. Связанные между собой колла-

геновые фибриллы по спирали обвивают кардиомиоциты, предотвращая перерастяжение мышечных волокон, и ограничивают их взаимное асинхронное смещение во время систолы и диастолы. Физиологические деформации коллагеновых структур, возникающие при этом, придают дополнительное усилие, возвращая сердце к исходному объему [12-14].

Роль дефицита магния при ПМК

Аномалии развития и функции волокнистых соединительных тканей сердца, при которых возникает ПМК, тесно связаны с нарушением синтеза коллагена и процесса фибриллогенеза. Важную роль играют также изменение режима биодеградации (распада) коллагена, ферментопатии, дефекты фибронектина, гликопротеидов, протеогликанов, кофакторов ферментов (аскорбиновая кислота, Mg, Cu, Zn и др.), участвующих в образовании связей и стабилизирующих структуру коллагена. Особое значение в развитии ДСТ придается дефициту микроэлементов, в частности магния [15-18]. Недостаток последнего приводит к выработке фибробластами неполноценного коллагена, эластина, фибронектина. Дестабилизация и деградация коллагена проявляется в возникновении легко растворимого коллагена и резком возрастании экскреции из организма основных химических компонентов этого белка, в связи с чем волокнистая соединительная ткань теряет свои основные свойства. Galland L.D. et al. [19] впервые показали, что при пролапсе митрального клапана имеет место хронический дефицит магния в организме. Кроме того, период полового созревания, сопровождающийся резким увеличением синтеза различных гормонов, может нарушать метаболизм коллагена. Было отмечено, что в большинстве случаев большие дозы гормонов повышают скорость катаболизма коллагена [20-22], а малые, наоборот, тормозят эти реакции [23].

Таким образом, вероятные нарушения развития и функции волокнистых соединительных тканей (таблица 1) могут быть сведены к следующим причинам [24].

Имеющиеся данные свидетельствуют, что механизмы влияния дефицита Mg^{2+} на соединительную ткань связаны с усилением деградации коллагеновых и, возможно, эластиновых волокон, а также полисахаридных нитей гиалуронана. По мнению некоторых авторов [25], усиление поперечных сшивок приводит к грануляризации соединительной ткани, расслоению на «пластинки», в результате чего снижается ее механическая прочность. В то же время, при достаточной концентрации Mg^{2+} активность матриксных металлопротеиназ (коллагеназ) снижается, что сопровождается уменьшением деградации коллагена и нормализует синтез его новых молекул. Анализ литературных данных позволил авторам прийти к следующему выводу: «Вне

Таблица 1. Алгоритм эмбрионального развития и постнатальной функции волокнистых соединительных тканей

Обусловлены	Формирующиеся аномалии
Нарушением синтеза коллагена по причине ферментопатий и структурно-функциональной несостоительности фибробластов	Изменение общего содержания коллагена в ткани, нарушение ее физиологических свойств
Нарушением фибрillогенеза вследствие изменений гомеостаза матрикса (ферментопатии, изменение ионного состава, температуры, содержания факторов роста)	Изменение физиологической архитектоники коллагеновых волокон в структуре ткани, нарушение функций тканей
Изменением режима биодеградации коллагена из-за недостаточности факторов, стабилизирующих его структуру (дефекты фибронектина, гликопротеидов, протогликанов, кофакторов, стабилизирующих структуру коллагена)	Изменение соотношения отдельных видов коллагена в составе ткани, нарушение ее структурно-функциональных параметров

зависимости от чего возникает аномалия в структуре соединительной ткани из-за измененного метаболизма ткани и чрезмерной активности коллагеназ или же вследствие других причин, состояние соединительной ткани только улучшится, если активность коллагеназ и эластаз и биосинтетических ферментов глюкозамино-гликанов будет сбалансирована». Такой баланс может быть сформирован при воздействии адекватных доз ионов магния.

Таким образом, дефицит Mg^{2+} существенно тормозит синтез белков в соединительной ткани, активность коллагеназ возрастает и внеклеточная матрица деградирует, так как основная поддержка ткани (в частности, коллагеновые волокна) разрушается быстрее, чем синтезируется.

Кроме того, по мнению ряда авторов, у пациентов с ПМК имеет место гиперсимпатикотония [26], что, в свою очередь, может приводить к дефициту Mg^{2+} .

Нельзя забывать и о том, что нарушение структуры и функции соединительной ткани при ПМК захватывает не только хордальный и створчатый аппарат клапана, но и соединительнотканную стому миокарда, приводя в части случаев к нарушению синхронности сокращения как отдельных групп мышечных волокон, так и в целом миокарда, и, возможно, приводит к снижению его инотропного резерва, ремоделированию и в конечном

итоге к манифестиации признаков сердечной недостаточности.

Возможно, определенную роль в нарушении физиологического статуса соединительной ткани сердца и его клапанного аппарата играют очаги хронической инфекции. Так, при исследовании способности лимфоцитов синтезировать гамма-интерферон у пациентов с митральным пролапсом [27] выявлено значительное снижение уровня биосинтеза интерферона-гамма. По данным многочисленных исследований, интерферон-гамма и/или его индукторы могут предотвращать осложнения, связанные с пролапсом, или уменьшать его степень. Таким образом, ориентировочная (рабочая) схема возможных причин развития ПМК может быть представлена в следующем виде (рис. 1), при этом следует предполагать, что хронический дефицит магния является основополагающим для популяции больных с ПМК.

Коррекция дефицита магния при ПМК

Высокая распространенность пролапса МК в подростковом и молодом возрасте, тяжесть возможных осложнений привлекают пристальное внимание к проблеме не только своевременной диагностики, но и адекватного лечения ПМК, которое должно включать как воздействие на соединительную ткань в целом, так и на дис-



Рисунок 1. Возможные причины развития пролапса митрального клапана

пластиические изменения в клапанном аппарате сердца и его строме в частности, и складываться из мероприятий симптоматического и патогенетического характера. Патогенетически направленное медикаментозное лечение должно носить комплексный заместительный характер, при этом препараты магния должны быть обязательно включены в схему проводимой терапии.

В последние годы большое внимание в различных областях клинической медицины привлечено к проблеме дефицита магния и его роли в формировании различных патологических состояний и заболеваний [28-31]. К числу основных клинических состояний, патогенез которых связан с «дефицитом магния», относят и ПМК.

Установлено, что при ПМК в условиях магниевой недостаточности фибробласты вырабатывают неполнценный коллаген. Предполагается, что дефицит магния в первую очередь оказывается на активности магний-зависимой аденилаткиназы, обеспечивающей удаление дефектного коллагена. Это в свою очередь приводит к слабости соединительнотканного аппарата митрального клапана и, по нашему мнению, возможно, нарушает межклеточные взаимодействия в строме миокарда, изменяя его систолическую функцию. Имеются сведения о положительном влиянии терапии препаратами магния на клапанные структуры при ПМК, что выражается в уменьшении глубины пролабирования створок митрального клапана либо в исчезновении его эхокардиографических признаков. В последние годы также получены данные об успешном применении препаратов магния с антиаритмической целью.

В серии работ, проведенных Басаргиной Е.М., установлена зависимость выраженной клинических проявлений ПМК, включая степень вегетативной дисфункции и аритмического синдрома, от дефицита магния [32]. Изучение внутриклеточной (в эритроцитах) концентрации магния продемонстрировало отчетливое нарушение магниевого гомеостаза у детей с первичным ПМК и нарушением ритма сердца (НРС).

Авторами обоснована необходимость применения препаратов магния как средства патогенетической терапии у данной категории больных. Этой целью был использован Магнерот®. Препарат применяли в виде монотерапии в дозе 40 мг/кг в сутки в течение первых 10 дней приема, затем по 20 мг/кг в сутки в течение 6 мес. В результате лечения содержание магния в эритроцитах возросло. Через 6 мес от начала применения оротата магния жалобы уменьшились у 52% и исчезли у 12% детей. При эхокардиографическом исследовании выявлено уменьшение степени пролабирования передней створки митрального клапана, у части детей – задней створки. Кроме того, у 33% па-

циентов исчезла митральная регургитация и у 17% детей уменьшилась ее степень.

В 50% случаев зафиксировано полное восстановление нормального ритма, у ряда пациентов уменьшилось количество парасистол, предсердных экстрасистол, в том числе исчезли блокированные экстрасистолы и эпизоды желудочкового ритма.

В исследовании B. Lichodziejewska et al. [15] в результате 5-недельного курса терапии препаратами магния достоверное клиническое улучшение (уменьшение боли в груди, слабости, диспноэ, сердцебиений, тревожности) сопровождалось снижением экскреции норадреналина с мочой. Принципиальная возможность обратного развития основных клинических, функциональных и морфологических изменений у больных с первичным ПМК в результате лечения препаратами магния была убедительно продемонстрирована в серии работ, выполненных под руководством академика А.И. Мартынова. Под влиянием шестимесячного курса терапии Магнеротом® в суточной дозе 3 г отмечалась положительная динамика в виде уменьшения глубины пролабирования митрального клапана, размеров полости левого предсердия, а также степени миокардитической дегенерации створок. Наряду с этим было достигнуто уменьшение выраженности вегетативной симптоматики, аритмического, гипертонического и геморрагического синдромов и психопатологических расстройств, присущих данной категории больных.

Интересные результаты были получены при применении оротата магния у детей. В исследовании Т.М. Домницкой и соавт. [33] курсовое лечение Магнеротом® приводило к устраниению дефицита магния и на этом фоне – к снижению степени митрального пролабирования (вплоть до полного исчезновения ПМК в ряде случаев) и достоверному уменьшению выраженности клинической симптоматики.

Необходимость более широкого использования комбинированного препарата, в состав которого входят магний и оротовая кислота (Магнерот®), связана со следующими причинами:

1. Магний – естественный антагонист кальция. При этом Mg^{2+} конкурирует с Ca^{2+} как в структуре мембранных каналов, так и на всех уровнях клеточной системы. Этот механизм обуславливает антиаритмические свойства магния.

2. Магний принимает участие в высвобождении энергии, требующейся для функционирования мышечной клетки, и играет одну из главных ролей в расслаблении кардиомиоцита. Магний воздействует на сократительную функцию кардиомиоцитов через Ca^{2+} , Mg^{2+} - зависимую АТФазу. Этот фермент высвобождает необходимую для сокращения энергию, а также осуществляет транспорт кальция в цистерны, тормозя взаимодействие сократительных белков и вызывая

расслабление кардиомиоцита, а на уровне миокарда – регулирует систоло-диастолические взаимоотношения.

3. Магний способствует уменьшению кальций-зависимой передачи импульса в нервных окончаниях, препятствуя высвобождению медиаторов в пресинаптических окончаниях и активируя обратный их захват.

4. Влияет на сокращение различных гладких мышц через механизм торможения высвобождения гистамина из тучных клеток.

5. Стабилизирует метаболизм соединительной ткани, предотвращая деградацию внеклеточного матрикса за счет стабилизации структуры транспортной РНК (тРНК). Также ионы магния необходимы для укладки волокон коллагена в четвертичную структуру, в связи с чем дефицит магния морфологически сопровождается хаотичным расположением волокон коллагена.

Входящая в состав препарата оротовая кислота повышает всасывание ионов магния в кишечнике и сокращает его потери с мочой, являясь ключевым продуктом на пути биосинтеза нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) и зависимого от них синтеза протеинов. Соединение оротовой кислоты с магнием обеспечивает доставку ионов магния непосредственно в клетку, где происходит диссоциация оротата магния. Таким образом, данное соединение способствует наиболее эффективному устранению дефицита магния, стимуляции зависимых от магния энергетических процессов (в частности, протекающих с участием АТФ). Кроме того, за счет оротовой кислоты нормализуются пластические процессы, связанные с образованием пириимидиновых нуклеотидов, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот, структурных белков, ферментов, гликопротеидов, гликолипидов, фосфолипидов, гликогена, глюкуронидов и других компонентов клетки и внеклеточного матрикса.

Влияние препаратов магния на инотропную функцию сердца при ПМК

Ввиду малочисленности сведений в доступной литературе о трансформации инотропной функции сердца при проведении нагрузочных проб у пациентов с ПМК и возможного изменения ее при воздействии препаратов магния нами проводилось пилотное исследование по изучению влияния препарата Магнерот® на вышеуказанную функцию.

Ранее [24,34] нами были обследованы 92 пациента молодого возраста с ПМК и митральной регургитацией 0-1 ст., а также 30 их здоровых ровесников. Обследование с оценкой приращения некоторых параметров гемодинамики (ЭХОКГ) под влиянием физической нагрузки (ФН) до пробы и сразу после ее окончания выявило ряд особенностей (таблица 2).

1. Установлено меньшее увеличение конечно-диа-

Таблица 2. Изменение эхокардиографических показателей после ВЭМП у пациентов с ПМК и здоровых лиц (Δ% от исходного уровня)

Параметры	Группы обследованных пациентов	
	Подростки с ПМК	Контрольная группа
КДО	1,5±1,1*	6,2±2,5
КСО	-20,8±0,2	-23,8±1,9
% ΔS	19,3±0,2	20,7±3,6
ФВ	13,0±1,1	15,1±2,4
МО	100,3±10,8	95,2±16,6
ИУО	11,8±1,9	15,9±6,6
СИ	97,2±8,1	90,1±10,6
ЧСС max (уд./мин.)	148,6±5,6	131±4,8

Данные представлены в виде $M \pm m$; *- $p < 0,05$ (по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы). МО – минутный объем, ИУО – индекс ударного объема, СИ – sistолический индекс

столического объема (КДО) левого желудочка при ФН у пациентов с ПМК, чем в группе здоровых. Видимо, меньший прирост КДО в группах подростков с ПМК связан с большим КДО в покое, что обуславливает наличие большего базального резервного объема, то есть того количества крови, которое может дополнительно быть выброшено из желудочков при увеличении инотропизма миокарда при ФН.

2. Снижение конечно-систолического объема (КСО) у пациентов с ПМК было меньшим по сравнению с идентичным показателем у здоровых подростков ($-20,8 \pm 0,2\%$, $-23,2 \pm 1,9\%$, соответственно).

3. Увеличение ударного объема (УО) у подростков с ПМК было меньшим по сравнению с контрольной группой ($12,5 \pm 2,3\%$ и $14,3 \pm 5,3\%$, соответственно). Видимо, неадекватное постнагрузочное увеличение (индекс) УО (ИУО) является следствием меньшего прироста КДО и недостаточного снижения КСО, то есть неполного использования базального резерва, что указывает на начальное изменение инотропной функции левого желудочка.

4. Прирост фракции выброса достоверно не различался в выделенных группах, однако имел меньшие значения у подростков с ПМК.

Сократительный резерв миокарда при эхокардиографии оценивают по изменению фракции выброса (ФВ) левого желудочка и показателю относительного укорочения переднезаднего его размера (% ΔS) [35,36], которые являются весьма чувствительными показателями и имеют тенденцию к снижению даже на ранних стадиях сердечной недостаточности при отсутствии клинических проявлений. По данным A.S. Iskandrian et al. [36], обследовавших взрослых пациентов с ПМК, благоприятной реакцией на ФН считается увеличение ФВ как минимум на 5% от исходного уровня.

Автор отмечал, что у 40% больных с изолированным ПМК без митральной регургитации он наблюдал недостаточный прирост ФВ на высоте нагрузки. Аналогичные данные получены Yokota.Y. et al. [37], которые при проведении велоэргометрической пробы (ВЭМП) и ЭХОКГ у взрослых пациентов с ПМК без регургитации или с незначительной регургитацией при нормальной реакции на ФН получили процент приращения % ΔS не менее 5%.

По нашим данным, в группе юношей с ПМК приращения ФВ ($13,0 \pm 1,1\%$) и % ΔS ($19,3 \pm 0,2\%$) имели более низкие значения по сравнению с группой контроля ($15,1 \pm 2,4\%$ и $20,7 \pm 3,6\%$, соответственно). Изменения данных показателей у подростков с ПМК носили разнонаправленный характер и у части пациентов при неблагоприятной реакции на ФН снижались. Так, у 16 (17,4%) подростков с ПМК (6 пациентов без нарушений сердечного ритма и 10 с нарушениями сердечного ритма) эти показатели после ВЭМП возросли менее чем на 5% или оказались ниже исходных, при этом степень митральной регургитации оставалась прежней. У юношей контрольной группы минимальный прирост ФВ и % ΔS составил 5% от исходного уровня.

Исходя из адекватной или неадекватной реакции ФВ и % ΔS на ФН из обследуемых подростков с ПМК было выделено две группы:

- подростки с благоприятной реакцией на ФН, у которых процент приращения ФВ и % ΔS превышал 5% от исходного уровня (n=16);
- подростки с неблагоприятной реакцией на ФН, у которых приращение ФВ и % ΔS было менее 5% или снижалось и имело отрицательные значения (n=16).

В группе пациентов с неблагоприятной реакцией на ФН, полученных сразу после ее окончания, снизились практически все показатели после нагрузки, включая ФВ% и % ΔS, несмотря на то, что значения последних находились в пределах нормальных колебаний. Также при сравнении вышеуказанных групп (рисунок 2) между собой получены заметные отличия, свидетельствующие о нарушении внутрисердечной гемодинамики и инотропной функции.

Необходимо также отметить, что при неадекватной реакции на физическую нагрузку показатель PWC-170 составлял $680,0 \pm 29,3$ кгм/мин., т.е. физическая работоспособность была низкой, а у подростков с благоприятной реакцией – $976,0 \pm 63,9$ кгм/мин., т.е. физическая работоспособность была средней.

Таким образом, при неблагоприятной реакции на ФН у подростков с ПМК отмечено выраженное снижение физической работоспособности и удлинение восстановительного периода. Указанные изменения могут свидетельствовать о формировании у больных ПМК этой подгруппы признаков, указывающих на снижение инотропного резерва левого желудочка.

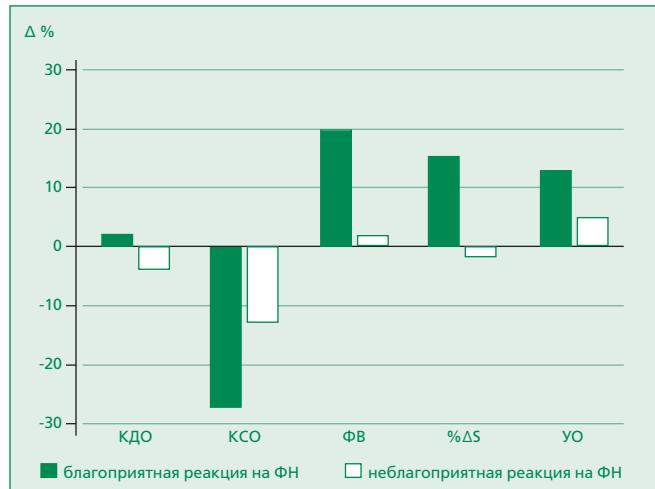


Рисунок 2. Динамика ЭХОКГ-показателей у подростков с ПМК при различной реакции на ФН

Учитывая полученные данные, в последующем у 14 больных ПМК с неблагоприятной реакцией на ФН было проведено исследование влияния препаратов магния на инотропную функцию сердца [34]. При этом у пациентов, включенных в исследование, не было очагов хронической инфекции (хронические тонзиллиты, синуситы), отсутствовали признаки воспалительно-дегенеративного поражения миокарда, заболевания желудочно-кишечного тракта.

После получения информированного согласия в течение 8 недель было проведено лечение препаратом Магнерот® в суточной дозе 3,0 г/сут (по 2 таблетки 3 раза в день) в комбинации с аскорбиновой кислотой (500 мг 1 раз в день). Комбинация препарата с аскорбиновой кислотой связана с ее активирующим влиянием на функцию коллагенообразования, поскольку она усиливает синтез коллагена (особенно I и III типов), стимулируя проколлагеновую мРНК. В завершение всем больным была проведена ВЭМП (PWC 170) с проведением эхокардиографического обследования на 1-2 минутах после ее окончания.

Результаты (рисунок 3) свидетельствуют о некоторых изменениях параметров центральной гемодинамики и инотропного резерва сердца после проведенного лечения. Как видно из таблицы, отмечается уменьшение линейных и объемных параметров левого желудочка. Достоверное снижение КДО и КСО может свидетельствовать о нормализации функции левого желудочка, связанной с адекватной регуляцией ударного объема и сердечного выброса при физической нагрузке. КДО левого желудочка представлен тремя фракциями: фракцией ударного объема (УО), фракцией базального резервного объема и фракцией остаточного объема. Последняя представляет то количество крови, которое не может быть выброшено из сердца при самом мощном сердечном сокращении. Следовательно, можно предположить, что на фоне лечения оп-

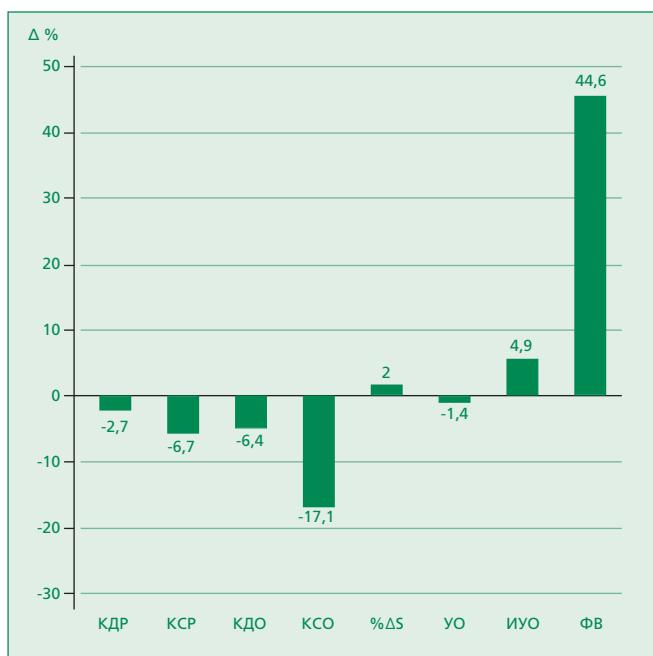


Рисунок 3. Динамика ЭХО-КГ показателей у подростков с ПМК при выполнении пробы с физической нагрузкой на фоне лечения

тимизируется УО за счет уменьшения использование фракции резервного объема. Отмечено увеличение ФВ% и %ΔS ($p<0,05$), хотя все показатели центральной гемодинамики у подростков обеих групп не выходили за пределы нормы.

Заключение

Таким образом, результаты предварительного исследования свидетельствуют о положительном влиянии препаратов магния на миокард и, вероятно, на его соединительнотканную строму. Можно предполагать, что уменьшение ФВ после ФН, выявленное у подростков с ПМК, может быть обусловлено снижением контракtilности миокарда в результате возникновения гипоксии сократительных элементов и ацидоза, развивающегося за счет накопления молочной кислоты, приводящих в условиях увеличения энергопотребления и нарушения энергообразования к значительной гиподинамии миофибрилл. Кроме того, нельзя забывать о соединительнотканной дисплазии, которая с учетом мультифокального поражения, может также быть причиной некоторого снижения инотропизма за счет изменения архитектоники соединительнотканной стромы миокарда с ухудшением ее эластических свойств на фоне нарушений физиологической деградации коллагена и его поперечных сшивок.

Вероятно, связанные между собой коллагеновые фибриллы, по спирали обвивающие кардиомиоциты, не предотвращают перерастяжение мышечных волокон и не ограничивают их взаимное асинхронное смещение во время сердечного цикла. Физиологические деформации коллагеновых структур, возникающие при этом, генерируют дополнительное усилие при возвращении сердца к исходному объему.

Литература

1. Criley J.M., Lewis K.B., Humphries J.O., Ross R.S. Prolapse of the mitral valve: clinical and cine – angiographic findings. *Brit Heart J* 1966;28(4):488-96.
2. Boudoulas H., Wooley C.F. Mitral valve prolapse syndrome. Evidence of hyperadrenergic state. *Postgrad Med* 1988;29 Spec №:152–162.
3. Ng C.M., Cheng A., Myers L.A. et al. TGF-beta-dependend pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome. *J Clin Invest* 2004;114(11):1586-92.
4. Storozhakov G.I., Gendlin G.E., Blokhina I.G. False chord: the location in the cavity of the left ventricle and clinical significance. *Vizualizatsiya v klinike* 1993;2:9-12. Russian (Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Блохина И.Г. и др. Ложные хорды: расположение в полости левого желудочка и клиническая значимость. Визуализация в клинике 1993;2:9-12).
5. Avtandilov A.G., Korolev G.P., Kavtaradze N.N. Mitral valve prolapse: study guide. M.: RMAPO; 1994. Russian (Автандилов А.Г., Королев Г.П., Кавтарадзе Н.Н. Пролапс митрального клапана: учебно-методическое пособие. М.: РМАПО; 1994).
6. Gnusaev S.F., Belozerov Yu.M. Working classification of small developmental anomalies of the heart and their clinical significance in children. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika* 2002;2:175-176. Russian (Гнусаев С.Ф., Белоцеров Ю.М. Рабочая классификация малых аномалий развития сердца и их клиническое значение у детей. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2002;2:175-176).
7. Trisvetova E.L., Yudina O.A. Topographic variations abnormally located chords of the left ventricle. *Belorusskiy meditsinskiy zhurnal* 2003;1:86-90. Russian (Трисветова Е.Л., Юдина О.А. Топографические варианты аномально расположенных хорд левого желудочка. Белорусский медицинский журнал 2003;1:86-90).
8. Domnitskaia T.M. The intravital diagnosis of anomalously positioned chordae tendineae in adults and children. *Ter Arkh*. 1997;69(11):60-2. Russian (Домницкая Т.М. Приживленная диагностика и клиническое значение аномально расположенных хорд у взрослых и детей. Тер архив 1997;11:60-67).
9. Korzhenkov A.A., Riabikov A.N., Malutina S.K. Incidence of accessory chordae in the left ventricle and premature ventricular repolarization syndrome (a population study). *Kardiologiya* 1991;31(4):75-6. Russian (Корженков А.А., Рябиков А.Н., Малютина С.К. Распространенность добавочных хорд в левом желудочке и синдрома ранней реполяризации желудочков (популяционное исследование). Кардиология 1991;31(4):75-77).
10. Martynov A.I., Stepura O.V., Ostroumov O.D. Markers of connective tissue dysplasia in patients with idiopathic atrioventricular valve prolapse and anomalously sited chordae tendineae. *Ter Arkh* 1996;68(2):40-3. Russian (Мартынов А.И., Степура О.В., Острумова О.Д. Маркеры дисплазии соединительной ткани у больных идиопатическим пролапсом атриовентрикулярных клапанов и аномально расположеными хордами. Тер архив 1996;68(2):40-43).
11. Trisvetova E.L., Cherstvyi E.D., Iudina O.A. The anatomy of rare minor cardiac anomalies. *Arkh Patol* 2008;70(1):37-42. Russian (Трисветова Е.Л., Черстый Е.Д., Юдина О.А. Анатомия редких малых аномалий сердца: научное издание. Архив патологии 2008;70(1):37-42).
12. Chazov E.I., editor. *Guide to Cardiology. Volume 1: Structure and function of the cardiovascular system in health and disease.* M.: Meditsina; 1982. Russian (Чазов Е.И., редактор. Руководство по кардиологии. Т. 1: Структура и функция сердечно-сосудистой системы в норме и при патологии. М.: Медицина; 1982).
13. Kapelko V.I. Extracellular matrix of myocardium and its changes in diseases of the heart. *Kardiologiya* 2000;9:78-90. Russian (Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца. Кардиология 2000;9:78-90).
14. Gorbachev V.V. *Practical cardiology. V.1.* Minsk: Vysshaya shkola; 1997. Russian (Горбачев В.В., редактор. Практическая кардиология. Т. 1. Минск: Высшая школа; 1997).
15. Lichodziejewska B., Klos J., Rezler J. et al. Clinical symptoms of mitral valve prolapse are related to hypomagnesemia and attenuated by magnesium supplementation. *Am J Cardiol* 1997;76(6):768-772;

16. Pedersen H.D., Mow T. Hypomagnesemia and mitral valve prolapse in Cavalier King Charles spaniels. *Zentralbl Veterinarmed A* 1998;45(10):607-614.
17. Durlach J. Primary mitral valve prolapse: a clinical form of primary magnesium deficit. *Magnes Res* 1994;7(3-4):339-340.
18. Zemtsovskiy E.V. Dysplastic phenotypes. *Dysplastic heart*. SPb.: Olga; 2007. Russian (Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. СПб.: Ольга; 2007).
19. Galland L.D., Baker S.M., McLellan R.K. Magnesium deficiency in the pathogenesis of mitral valve prolapse. *Magnesium* 1986;5(3-4):165-74.
20. Butolin E.G., Sharaev P.N., Danilov G.E. Changing the content of various fractions of collagen with electrical stimulation and electrocoagulation of the amygdala complex of the brain of rabbits. *Voprosy med khimii* 1982;28(5):78-80. Russian (Бутолин Е.Г., Шарев П.Н., Данилов Г.Е. Изменение содержания различных фракций коллагена при электрической стимуляции и электроагуляции миндалевидного комплекса мозга кроликов. *Вопросы мед химии* 1982;28(5):78-80).
21. Saarela T., Risteli J., Kauppila A., Koivisto M. Effect of short-term antenatal dexamethasone administration on type I collagen synthesis and degradation in preterm infants at birth. *Acta Paediatr* 2001;90(8):921-925.
22. Wang J., Elewaut D., Hoffman I. et al. Physiological levels of hydrocortisone maintain an optimal chondrocyte extracellular matrix metabolism. *Ann Rheum Dis* 2004;63(1):61-66.
23. Kommissarenko V.P., Minchenko A.G., Tronko N.D. Molecular mechanisms of action of steroid hormones. Kiev: Zdorove; 1986. Russian (Коммисаренко В.П., Минченко А.Г., Тронко Н.Д. Молекулярные механизмы действия стероидных гормонов. Киев: Здоровье; 1986).
24. Avtandilov A.G., Manizer E.D. Mitral valve prolapse and its complications. Diagnosis, treatment and examination. M.: Novik; 2009. Russian (Автандилов А.Г., Манизер Е.Д. Пролапс митрального клапана и его осложнения. Диагностика, лечение, экспертиза. Руководство. М.: Новик; 2009).
25. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Connective tissue dysplasia, cell biology and molecular mechanisms of action of magnesium. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2008;4:230-239. Russian (Громова О.А., Торшин И.Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. *Русский медицинский журнал* 2008;4:230-239).
26. Drory Y., Pines A., Fisman E.Z. Relationship between mitral valve prolapse and autonomic nervous system dysfunction. *Harefuah* 1990;118(4):217-220.
27. Surkina I.D., Gurevich K.G., Melnik E.V. et al. Low ability of blood lymphocytes to produce interferon-gamma in patients with idiopathic prolapsed of mitral valve. *Ter Arkh* 2005;9:74-76. Russian (Суркина И.Д., Гуревич К.Г., Мельник О.О. и др. Снижение способности лимфоцитов крови продуцировать интерферон- γ у больных с идиопатическим пролабированием митрального клапана. *Тер архив* 2005; 9:74-76)
28. Stepura O.B., Melnik O.O., Shekhter A.B. et al. The results of the magnesium salt orotic acid "Magnerot" in the treatment of patients with idiopathic mitral valve prolapse. *Rossiyskie meditsinskie vesti* 1999;2:64-69. Russian (Степура О.Б., Мельник О.О., Шехтер А.Б. и др. Результаты применения магниевой соли оротовой кислоты «Магнерот®» при лечении больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана. *Российские медицинские вести* 1999;2:64-69).
29. Kitlinski M., Konduracka E., Piwowarska B. et al. Evaluation of magnesium cation levels in serum of patients with mitral valve prolapse syndrome. *Folia Med Cracov* 2000;41(3-4):17-24.
30. Martynov A.I., Stepura O.B., Shekhter A.B. et al. New approaches to the treatment of patients with idiopathic mitral valve prolapse. *Ter Arkh* 2000;72(9):67-70. Russian (Мартынов А.И., Степура О.Б., Шехтер А.Б. и др. Новые подходы к лечению больных с идиопатическим пролабированием митрального клапана. *Тер Арх* 2000;72(9): 67-70).
31. Klemenov A.V. Magnesium drugs in pathogenetic therapy of undifferentiated connective tissue dysplasia and mitral valve prolapse. *Atmosfera. Kardiologiya* 2007;3:2-4. Russian (Клеменов А.В. Препараты магния в патогенетической терапии недифференцированной дисплазии соединительной ткани и пролапса митрального клапана. *Атмосфера. Кardiология* 2007;3:2-4).
32. Basargina E.N. Connective tissue dysplasia syndrome heart disease in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii* 2007;6(6):50-53. Russian (Басаргина Е.Н. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2007;6(6):50-53).
33. Domnitskaia T.M., D'yachenko A.V., Kupriianova O.O., Domnitskii M.V. Clinical value of the use of magnesium orotate in adolescents with syndrome of cardiac connective tissue dysplasia. *Kardiologiya*. 2005;45(3):76-81. Russian (Домницкая Т.М., Дьяченко А.В., Куприянова О.О., Домницкий М.В. Клиническое значение применения магния оротата у подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. *Кардиология* 2005; 45(3): 76-81).
34. Avtandilov A.G., Manizer E.D. Diagnosis of early stage heart failure in adolescents with mitral valve prolapse and medical examination. *Kachestvo meditsinskoy pomoshchi* 2000; 4: 16-22. Russian (Автандилов А.Г., Манизер Е.Д. Диагностика начальной стадии сердечной недостаточности у подростков с пролапсом митрального клапана и проведение медицинского освидетельствования. *Качество медицинской помощи* 2000; 4: 16-22).
35. Mukharlyamov N.M. Early stage of circulatory failure and the mechanisms of compensation. M.: Meditsina; 1978. Russian (Мухарлямов Н.М. Ранняя стадия недостаточности кровообращения и механизмы ее компенсации. М.: Медицина; 1978).
36. Iskandrian A.S. Exercise left ventricle performance in-patient with mitral valve prolapse. *Herz* 1988;13(4):243-348.
37. Yokota Y., Kumaki T., Miki T., Fukuzaki H. Clinical and exercise echocardiographic finding in patients with mitral valve prolapse. *Jpn Circ J* 1990;54(1):62-70.

Поступила 08.10.2010

Принята в печать 18.10.2010

Сердцу нужна любовь и МАГНЕРОТ®



PHARMA

www.woerwagpharma.ru

Защищает Ваше сердце

ВАРФАРИН НИКОМЕД



ВАРФАРИН НИКОМЕД – лечение и профилактика тромбозов и эмболии

- Вторичная профилактика тромбоза и тромбоэмболии при мерцании предсердий, после инфаркта миокарда
- Повторный инфаркт миокарда
- Острый венозный тромбоз и эмболия лёгочной артерии
- Повторная эмболия лёгочной артерии
- Послеоперационный тромбоз
- В качестве дополнительного мероприятия при проведении хирургического или медикаментозного (тромболитического) лечения тромбоза, а также при электрической кардиоверсии мерцания предсердий
- Рецидивирующий венозный тромбоз
- Наличие протезов сердечных клапанов или протезов кровеносных сосудов (возможна комбинация с ацетилсалициловой кислотой)
- Тромбоз периферических, коронарных и мозговых артерий



NUCOMED

ООО «Никомед Дистрибуишн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 33, стр. 4, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625.
www.nucomed.ru, www.warfarin.ru Варфарин Никомед: пер. уд. П №013469/01 от 25.12.2007.
Подробная информация в инструкции по медицинскому применению. Информация для специалистов здравоохранения.

ИНВАЗИВНЫЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕДУРЫ У БОЛЬНЫХ, ПРИНИМАЮЩИХ ВАРФАРИН: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ БЕЗОПАСНОСТИ

Т.В. Козлова*, И.М. Макеева, В.Ю. Дорошина, С.И. Бокарева

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Инвазивные стоматологические процедуры у больных, принимающих варфарин: возможности и перспективы безопасности

Т.В. Козлова*, И.М. Макеева, В.Ю. Дорошина, С.И. Бокарева

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Обсуждаются особенности ведения больных, длительное время получающих лечение оральными антикоагулянтами (антивитаминами К) и нуждающихся в стоматологических вмешательствах. Дается оценка риска кровоточивости и возникновения тромбоэмболизма при periоперационном продолжении или прекращении приема варфарина. Уточняются возможности местных гемостатических препаратов. Предлагаются дополнения в карту здоровья стоматологического пациента с целью предупреждения осложнений, связанных с нарушениями свертывания крови.

Ключевые слова: варфарин, инвазивные стоматологические процедуры, кровотечение, тромбоэмболизм, тромбофилия.

РФК 2010;6(5):685-690

The invasive dental procedures in patients treating with warfarin: possibilities and prospects for safety

T.V. Kozlova*, I.M. Makeyeva, V.Y. Doroshina, S.I. Bokareva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8/2, Moscow, 119991 Russia

Details of the management of patients receiving oral anticoagulants (vitamin K antagonists) for a long time and needed in dental treatment are discussed. Assessment of bleeding and thromboembolism risk in the perioperative continuation or termination of warfarin therapy is shown. Potential of the local hemostatic agents is specified. Modifications of the patient dental health card are offered to prevent complications associated with blood clotting disorders.

Key words: warfarin, invasive dental procedures, bleeding, thromboembolism, thrombophilia.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):685-690

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dockozlova@gmail.com

История применения Варфарина в качестве антикоагулянта ведет свое начало с 1954 года [1]. С этого времени не прекращаются дискуссии относительно продолжения или прекращения приема этого препарата перед различными инвазивными процедурами. Хорошо известно, что терапия Варфарином снижает риск артериальных тромбоэмбологических событий при фибрillation предсердий на 70% и предупреждает риск повторного венозного тромбоза на 90% [2,3]. Тактика ведения больных, длительно принимающих Варфарин или другие оральные антикоагулянты – antagonists витамина К (ОАК-АВК) и нуждающихся в хирургической или иной инвазивной помощи, является определенной проблемой. Клиницистам необходимо постоянно взвешивать как риск послеоперационного кровотечения при продолжении терапии, так и риск тромбоэмбологических осложнений при отмене препарата. В ежедневной клинической практике подходы к антикоагулянтному лечению больных при стоматоло-

гическом вмешательстве во многом различаются [4-6]. Предоперационная тактика может представлять собой продолжение принимаемой дозы Варфарина, ее уменьшение или полную отмену. Иная практика состоит в прекращении приема Варфарина за 3-5 дней до планируемой процедуры и использовании bridge-терапии гепаринами [7]. Различия в протоколах лечения зависят от заболеваний, по причине которых назначены ОАК-АВК, а также от степени инвазивности стоматологического вмешательства. Однако среди большинства практикующих стоматологов распространена точка зрения, что оральные антикоагулянты должны быть отменены перед любой стоматологической процедурой, чтобы избежать геморрагических осложнений [8,9]. Международные рекомендации (The Eighth ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, 2008) не поддерживают подобную позицию [10]. Следует принять во внимание, что данные руководства касаются лишь "minor dental procedures". Относительно тактики антикоагулянтной терапии при более травматичных стоматологических вмешательствах отмечается недостаток рандомизированных клинических исследований и окончательных рекомендаций для решения periоперационных вопросов у пациентов, находящихся на антитромботической терапии. Более того, нет общепринятых стандартов определения степени тяжести кровотечения при стоматологических операциях.

Сведения об авторах:

Козлова Татьяна Викторовна – д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Макеева Ирина Михайловна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Дорошина Владлена Юрьевна – к.м.н., доцент той же кафедры

Бокарева Светлана Игоревна – студентка 5-го курса стоматологического факультета Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Что включает стоматологическое вмешательство?

Многие процедуры, входящие в базовую стоматологическую помощь, являются относительно неинвазивными и, соответственно, не требуют определения значения Международного Нормализованного Отношения (МНО) и отмены ОАК-АВК. К таким процедурам относят протезирование зубов, снятие зубного камня, шлифовку и другие консервативные манипуляции (пломбирование, постановку коронок, мостов) [10].

Потенциально инвазивными процедурами, выполняемыми на уровне первичной помощи, могут рассматриваться:

- эндодонтическое лечение (лечение корневого канала пульпы зуба);
- проведение местной анестезии (инфилтрационной, блокады нижнего альвеолярного нерва, мандибулярной анестезии);
- осложненные одиночные и множественные удаления зубов;
- малые хирургические вмешательства;
- хирургическое лечение периодонтита;
- биопсия;
- подесневое снятие зубного камня;
- стоматологическая имплантация.

В подобных ситуациях МНО следует определять за 72 часа до начала операции. Этого времени достаточно для изменения дозы (при необходимости) с целью достижения безопасного показателя МНО до дня операции. Следует знать показатели МНО при проведении блокады нижнечелюстного нерва, так как существует определенный риск образования гематомы. Этую процедуру следует выполнять с осторожностью при значениях МНО < 3 [11].

Риск кровотечения при хирургическом стоматологическом вмешательстве у пациентов, принимающих оральные антикоагулянты

До внедрения в клиническую практику метода определения МНО в качестве способа контроля над гипокоагуляцией, вызываемой ОАК-АВК, стоматологическое вмешательство у больных, которым была показана данная терапия, вызывало определенную тревогу по причине возникновения серьезных кровотечений [12]. В настоящее время клиницисты располагают полным арсеналом управления терапией оральными антикоагулянтами: имеются высокочувствительные тромбопластины, алгоритмы подбора дозы, устройства определения МНО, в том числе и портативные.

По данным Randall C. и Al-Mubarak S. et al., частота локальных кровотечений при удалении зубов у пациентов, не принимающих ОАК-АВК, составляет около 1% [13,14].

Одним из первых в 1998 году Wahl M.J. [15], учи-

тывая показатели МНО для оценки риска кровотечений, проанализировал данные 26 рандомизированных и не-рандомизированных исследований, суммарно составивших результаты 2 014 различных стоматологических вмешательств (в т.ч. одиночное, множественное или полное удаление зубов) у 774 пациентов, принимавших Варфарин. У более чем 98% пациентов серьезные кровотечения не возникали. У 12 больных возникли кровотечения, не контролируемые локальными мерами. 8 из этих 12 эпизодов объяснялись тем, что уровень МНО во время вмешательства и даже неделю спустя был выше терапевтического диапазона. У пациентов со значением МНО < 4,0 серьезные кровотечения встречались редко (0,2%).

После этого мета-анализа был опубликован ряд результатов исследований, подробно изучавших проблему кровоточивости после дентологических процедур.

В исследовании Devani P. у 65 пациентов, длительно принимающих Варфарин, было произведено 133 удаления зубов. В одной группе больных прием Варфарина прекращался за 2-3 дня до операции, в результате чего уровень МНО варьировал от 2,6 до 1,6. Во второй – прием Варфарина не прекращался, его доза не менялась и значение МНО перед операцией составляло от 2,2 до 3,9. Послеоперационные кровотечения у всех пациентов контролировались локальными мерами (гемостатический материал "Surgicel" и швы). Ни у одного пациента не возникло послеоперационных кровотечений и только по одному пациенту в каждой группе имели место умеренные отсроченные кровотечения, контролируемые локальными методами [16].

Campbell J.H. et al. рандомизировали 25 пациентов, которые в одном случае прекращали прием Варфарина за 72-96 часов до начала операции (13 пациентов, диапазон МНО от 1,2 до 2,9), а в другом случае продолжали его прием (12 пациентов, диапазон МНО от 1,1 до 3,0). Чтобы определить исходный риск кровотечений, в качестве контрольной была выбрана группа из 10 пациентов, которые не принимали антикоагулянты. Таких серьезных кровотечений, которые бы потребовали терапевтической помощи, не было отмечено ни в одной группе. Значимой разницы объема кровопотери между тремя группами выявлено не было [17].

Evans I.L. et al. проводили рандомизированное исследование у 109 пациентов, непрерывно принимающих ОАК-АВК. В первой группе прием Варфарина не прекращался (57 пациентов), но если уровень МНО был больше 4-х в день операции, пациента из исследования исключали. Контрольная группа (52 пациента) прекращала прием Варфарина за 2 дня до операции, и если уровень МНО был >2, процедура переносилась на следующий день. Полоскание рта транексамовой кислотой исключалось. Среднее значение МНО в группе, при-

нимющей антикоагулянт во время лечения, составляло 2,5 (от 1,2 до 4,7), а в группе, где прием препарата был прекращен – 1,6 (от 1,2 до 2,3). Частота кровотечений была больше в группе больных, принимающих Варфарин (15/57 – 26%) в сравнении с контрольной группой (7/52 – 14%), но эта разница не была достоверной [18].

Sacco R. et al. наблюдали группу из 131 пациента, принимающего ОАК-АВК, которым проводилось удаление зубов. Одна группа пациентов прекращала прием Варфарина за 72 часа с целью достичь значения МНО=1,5-2,0 в день операции, другая – продолжала его прием. В последнем случае во время операции применялись различные гемостатические агенты и полоскания транексамовой кислотой в течение 6 дней. У 15% больных первой группы потребовались дополнительные гемостатические методы (среднее МНО 1,77±0,26). Подобная помощь применялась у 9% пациентов второй группы (среднее МНО 2,89±0,42) [19].

В исследовании Al-Mubarak S. et al. 168 пациентов, принимающих Варфарин, были разделены на 4 группы: без ушивания лунки зуба с прекращением/без прекращения приема Варфарина и с ушиванием лунки с прекращением/без прекращения приема Варфарина. Кровотечения во время операции возникли у 12% пациентов в группе с ушиванием лунки и прекращением приема Варфарина (МНО перед операцией 1,79) в сравнении с 36% больных, продолжавших прием Варфарина (МНО перед операцией 2,6) без ушивания лунки. Однако эта разница в кровотечениях не была клинически значимой и не потребовала дополнительного хирургического вмешательства [13].

В 2009 году был опубликован мета-анализ пяти контролируемых рандомизированных исследований (553 больных). В этом анализе оценивалась частота возникновения кровотечений при небольших стоматологических процедурах у пациентов, которые продолжали или прекращали постоянный прием ОАК-АВК. Авторы классифицировали кровотечения как "небольшие клинически значимые" и "малые". По сравнению с прерыванием терапии Варфарином, периодическое продолжение приема прежней дозы не сопровождалось увеличенным риском клинически значимых (RR=0,71, 95% CI 0,39–1,28) и малых кровотечений (RR=1,19, 95% CI 0,90–1,50) [20].

Таким образом, по мнению большинства специалистов, продолжение приема регулярной дозы Варфарина без какой либо коррекции перед так называемой "малой" дентологической процедурой не создает повышенного риска клинически значимого кровотечения по сравнению с прекращением или уменьшением дозы Варфарина. Следует отметить, что в приведенных исследованиях стоматологическое лечение было представлено удалениями зубов (единичными

и более), установлением имплантов, вскрытием кист, поддесневым скейлингом, альвеоэктомией. Более сложной является ситуация, когда приходится оценивать частоту возникновения кровотечений различной степени интенсивности у пациентов при более инвазивных хирургических стоматологических манипуляциях. На сегодняшний день точная регистрация эпизодов кровотечений осложняется различными методическими подходами к классификации геморрагий. При этом определения, используемые для описания тяжести кровотечений, различаются так же, как и лечебные мероприятия, используемые для их остановки.

Локальные меры остановки кровотечений

Транексамовая кислота, соединяясь плазминогеном, впоследствии ингибирует лизис фибринова. При приеме внутрь она не обнаруживается в слюне, но в виде раствора для полоскания полости рта концентрация её остаётся достаточно высокой, чтобы обеспечить ингибирование фибринолиза в течение нескольких часов [21].

Blinder D. et al. в исследовании с участием 150 пациентов, которым проводилось удаление зубов без прекращения приема антикоагулянтов, рандомизировали их в 3 группы. В первой группе (50 пациентов; МНО=2,3) использовались желатиновые губки и швы, во второй группе (50 пациентов; МНО=2,7) использовались желатиновые губки, швы и полоскание рта транексамовой кислотой, а в третьей группе (50 пациентов; МНО=2,2) – фибриновый клей, желатиновые губки и швы. У 13 пациентов (8,6%) возникли послеоперационные кровотечения: у 3-х пациентов в первой группе, у 6 – во второй, у 4-х – в третьей. Таким образом, использование желатиновых губок и швов обеспечило адекватную остановку кровотечения при удалении зубов у пациентов без прерывания приема антикоагулянтов. Полоскание рта транексамовой кислотой и использование фибринового клея не имело преимуществ перед растворяющейся желатиновой губкой и наложением швов [22].

В 2001 году эта же группа ученых [23] завершила исследование с участием 249 пациентов. Было проведено 543 удаления зубов без прекращения приема антикоагулянтов. Было выделено 5 групп больных в соответствии со значением МНО на момент операции. В качестве локальных мер остановки кровотечений использовали желатиновые губки и шелковый шовный материал. В конечном итоге в 12% случаев возникли послеоперационные кровотечения, но значительного различия степени тяжести кровотечений между первой группой (59 пациентов; МНО=1,74) и пятой группой (23 пациента; МНО=3,8) не обнаружили.

В 2003 году Zanon E. et al. провели анализ про-

спективного исследования с участием 515 пациентов, которым проводились различные хирургические стоматологические вмешательства. Часть больных (n=250) принимали антикоагулянты с контролируемым значением МНО от 1,8 до 5,0, а другие (n=265) – антикоагулянты не принимали. В группе, где терапия ОАК-АВК не прекращалась, местная остановка кровотечения обеспечивалась с помощью оксицеллюлозы и шёлкового шовного материала в сочетании с наложением марлевого тампона, пропитанного транексамовой кислотой на 30-60 минут после операции. Между двумя группами разницы в тяжести кровотечений (4/250 – в группе, где принимались антикоагулянты и 3/265 – в контрольной группе) выявлено не было [24].

Эти исследования помогли оценить роль транексамовой кислоты и других местных гемостатических средств у пациентов, принимающих ОАК-АВК, которым проводилось хирургическое стоматологическое вмешательство.

Следующие исследования определили методики применения местных гемостатических средств.

В исследовании Sindet-Pedersen S. et al. с участием 39 пациентов с болезнями клапанов сердца, протезами клапанов сердца и протезированными сосудами, принимающими ОАК-АВК, стоматологическая операция проводилась без изменения режима приема антикоагулянтов. Операционное поле перед ушиванием орошалось 10 мл 4,8% раствором транексамовой кислоты (19 пациентов), а у 20 пациентов использовалось плацебо. Значение МНО варьировало от 2,5 до 4,8. После операции больные полоскали полость рта транексамовой кислотой или плацебо по 2 минуты 4 раза в день в течение недели. Между двумя группами были выявлены значительные различия: 8/20 (40%) кровотечений в группе, где использовалось плацебо, и 1/19 (5%) в группе, где использовалась транексамовая кислота [25].

В исследовании G.Carter и A.Goss с участием 49 пациентов (152 удаления зубов) у 26 пациентов использовалась транексамовая кислота, у 23-х – аутологический фибрин. Кровотечения возникли у двух пациентов в группе, где использовался аутологический фибрин, но у этих пациентов уровень МНО во время операции достигал 5,9/7,9 [26].

Таким образом, применение транексамовой кислоты для полоскания полости рта пациентам, подвергающимся хирургическим стоматологическим вмешательствам без прекращения приема антикоагулянтов, является значимым способом предупреждения кровоточивости. Кроме того, пациентам, которым проводится удаление зубов, кровотечение может быть остановлено с помощью использования оксицеллюлозы ("Surgicel"), коллагеновых губок, наложения швов.

Использование противовоспалительных средств и антибиотиков у пациентов, принимающих Варфарин и подвергающихся хирургическим стоматологическим вмешательствам

В последние годы внимание исследователей привлекают геморрагические состояния, ассоциируемые с сопутствующей терапией у пациентов, принимающих Варфарин. Так, нередко в качестве болеутоляющих при проведении хирургических стоматологических вмешательств назначаются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Следует осторожно использовать НПВС у пациентов, принимающих антикоагулянты. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) являются более безопасными, чем неселективные НПВС, и, соответственно, имеют более широкое применение у таких пациентов. Однако имеются данные, что ингибиторы ЦОГ-2 могут способствовать повышению МНО через взаимодействие с системой Цитохрома Р450, и недавние исследования подчеркивают, что в результате степень риска возникновения кровотечений приближается к аналогичному показателю у пациентов, принимающих Варфарин одновременно с неизбирательными НПВС [27].

Пациентам, подвергающимся хирургическим стоматологическим вмешательствам, могут назначаться антибиотики в качестве профилактики эндокардита – чаще всего ампициллин, амоксициллин, клиндамицин и азитромицин. Единичная доза антибиотиков не оказывает какого-либо значимого эффекта на уровень МНО. Но у пациентов, принимающих более 1 дозы антибиотиков, следует измерять уровень МНО через 2-3 дня от начала лечения [28].

В приложении к проблеме кровоточивости при дентологических процедурах у больных, принимающих Варфарин, нельзя не отметить такие факторы риска, как сопутствующие заболевания пациента и сопутствующую терапию.

Риск внутрисосудистого тромбообразования при прекращении приема оральных антикоагулянтов перед хирургическим стоматологическим вмешательством

Риск тромбоза, связанного с кратковременным прекращением приема оральных антикоагулянтов, оценивается по данным различных специалистов от 0,7% до 1% [15,29]. Руководства о безопасности отмечены Варфарина в основном основаны на существующих рекомендациях American College of Chest Physicians (2008) и Guidelines for the management of atrial Fibrillation (2010), которые позволяют отменить Варфарина на 4-7 дней до процедуры в случае низкого риска тромбоэмболии. Пациенты с высоким риском тромбоэмболизма перипроцедурально нуждаются в brigde-лечении гепаринами [10,30]. Несмотря на наличие

большого количества публикаций, в которых анализируется опасность тромбообразования на фоне прекращения варфаринотерапии [31-35], тем не менее, сообщений о частоте тромбозов при стоматологическом лечении оказывается недостаточно.

Так, в известном исследовании M.J. Wahl [15] у 5 из 493 (1%) пациентов возникли серьёзные тромбоэмбolicкие осложнения после прекращения приема антикоагулянтов и проведения различных хирургических стоматологических вмешательств. Из них летальный исход был в результате: церебральной тромбоэмболии (спустя 17 дней после прекращения приема Варфарина), инфаркта миокарда (через 19 дней после прекращения приема противотромботической терапии на 9 дней) и церебральной тромбоэмболии (через 5 дней после хирургического вмешательства). Четвертый больной умер от венозной тромбоэмболии. В проспективном исследовании P. Mehra et al. [36] у 104 больных, которым на 2 дня прерывали прием Варфарина, тромбоэмбolicких событий зарегистрировано не было. Такие же результаты, полученные в результате рандомизированных контролируемых исследований, приводят другие группы исследователей [18, 19, 29].

Из-за малого количества фактического материала достаточно затруднительно составить объективное представление о распространённости подобного рода нарушений и, как следствие, точно указать, насколько вообще увеличивается риск тромбообразования. В особенности это касается пациентов с очень высоким риском внутрисосудистого тромбообразования, например по причине генетически обусловленной тромбофилии, недавно перенесенных тромбозов и тромбоэмболии и др.

Перед врачами возникают следующие вопросы:

1. Насколько опасно стоматологическое вмешательство у лиц с тромбофилией?
2. Надо ли осуществлять первичную профилактику тромбозов при инвазивном стоматологическом вмешательстве у лиц с тромбофилией?

При проведении дентологических процедур нет стандартизированного консенсуса по поводу риска тромбоза в сравнении с риском кровотечения процедуры.

Имеющаяся карта здоровья стоматологического пациента значительно упрощает сбор анамнеза, однако не содержит вопросов, которые давали бы представление стоматологу о состоянии гемокоагуляции. Представляется целесообразным добавить к стандартному опросу следующее:

- Возникало ли у Вас длительное кровотечение после удаления зуба, небольшой травмы или хирургического вмешательства?
- Принимали ли Вы накануне лечения аспирин или другие препараты, влияющие на свертываемость крови?
- Принимаете ли Вы оральные контрацептивы?
- Были ли у Ваших близких родственников тромбозы?
- Принимаете ли Вы Варфарин, знаете ли последние показатели МНО?

Мы полагаем, что это данные дополнения позволят улучшить качество стоматологической помощи и избежать нежелательных осложнений, связанных с нарушениями свертывания крови (как геморрагических, так и тромбоэмбolicких) у пациентов, которым проводится различной степени тяжести инвазивное стоматологическое вмешательство, а также выявить лиц с повышенной склонностью к тромбозам и кровотечениям.

Литература

1. Young K.M. Laboratory medicine: Yesterday, Today, Tomorrow. *Vet Clin Path* 2005;34(1):76.
2. Singer D.E, Albers G., Dalen J.E. et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl):546S-592S.
3. Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G. et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl):454S-545S.
4. Lim W., Wang M., Crowther M., Douketis J. The management of anticoagulated patients requiring dental extraction: a cross-sectional survey of oral and maxillofacial surgeons and hematologists. *J Thromb Haemost* 2007; 5(10):2157-9.
5. Linnebur S.A., Ellis S., Astroth J.D. Educational practices regarding anticoagulation and dental procedures in US dental schools. *J Dent Educ* 2007;71(2):296-303.
6. Ward B.B., Smith M.H. Dentoalveolar procedures for the anticoagulated patient: literature recommendations versus current practice. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(8):1454-60.
7. Douketis J.D. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. *Thromb Res* 2002; 108(1):3-13.
8. Dugdale M., Smith R.M. The patient with bleeding problems. *Dent Clin North Am* 1983;27(2): 271-88.
9. Patton L.L., Ship J.A. Treatment of patients with bleeding disorders. *Dent Clin North Am* 1994;38(3): 465-82.
10. Douketis J.D., Berger P.B., Dunn A.S. et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl):299S-339S.
11. Perry D.J., Noakes T.J., Helliwell P.S. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *British Dental Journal* 2007; 203(7): 389-393.
12. Ziffer A.M., Scopp I.W., Beck J. et al. Profound bleeding after dental extractions during dicumarol therapy. *N Engl J Med* 1957; 256(8): 351-353.
13. Al-Mubarak S., Rass M.A., Alsuwaidy A. et al. Thromboembolic risk and bleeding in patients maintaining or stopping oral anticoagulant therapy during dental extraction. *J Thromb Haemost* 2006; 4(3): 689-691.
14. Randall C. Surgical management of the primary care dental patient on warfarin. *Dent Update* 2005; 32(7): 414-416, 419-420, 423-424.
15. Wahl M.J. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med* 1998; 158(15): 1610-1616.
16. Devani P., Lavery K.M., Howell C.J. Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary? *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998; 36(2): 107-111.
17. Campbell J.H., Alvarado F., Murray R.A. Anticoagulation and minor oral surgery: should the anticoagulation regimen be altered? *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58(2): 131-136.

18. Evans I.L., Sayers M.S., Gibbons A.J. et al. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002; 40(3): 248-252.
19. Sacco R, Sacco M, Carpenedo M., Moia M. Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different INR targets. *J Thromb Haemost* 2006; 4(3): 688-689.
20. Nematullah A, Alabousi A, Blanas N. et al. Dental surgery for patients on anticoagulant therapy with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Tex Dent J* 2009; 126(12):1183-93.
21. Sindet-Pedersen S. Distribution of tranexamic acid to plasma and saliva after oral administration and mouth rinsing: a pharmacokinetic study. *J Clin Pharmacol* 1987; 27(12): 1005-1008.
22. Blinder D., Manor Y., Martinowitz U. et al. Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: comparison of local hemostatic modalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88(2): 137-140.
23. Blinder D., Manor Y., Martinowitz U., Taicher S. Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30(6): 518-521.
24. Zanon E., Martinelli F., Bacci C. et al. Safety of dental extraction among consecutive patients on oral anticoagulant treatment managed using a specific dental management protocol. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14(1): 27-30.
25. Sindet-Pedersen S., Ramstrom G., Bernvil S., Blomback M. Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. *N Engl J Med* 1989; 320(13): 840-843.
26. Carter G., Goss A. Tranexamic acid mouthwash – a prospective randomized study of a 2-day regimen vs 5-day regimen to prevent postoperative bleeding in anticoagulated patients requiring dental extractions. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003; 32(5): 504-507.
27. Stading J.A., Skrabal M.Z., Faulkner M.A. Seven cases of interaction between warfarin and cyclooxygenase-2 inhibitors. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58(21):2076-2080.
28. Gould F.K., Elliott T.S., Foweraker J. et al. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(6): 1035-1042.
29. Garcia D.A., Regan S., Henault L.E. et al. Risk of Thromboembolism With Short-term Interruption of Warfarin Therapy. *Arch Intern Med* 2008;168(1):63-69
30. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 29 [Epub ahead of print].
31. Kovacs M.J., Kearon C., Rodger M. et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004;110(12):1658-1663
32. Douketis J.D., Johnson J.A., Turpie A.G. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med* 2004;164(12): 1319-1326.
33. McBane R.D., Wysokinski W.E., Daniels P.R. et al. Periprocedural Anticoagulation Management of Patients With Venous Thromboembolism. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2010;30(3):442-448.
34. Hong C.H., Napeñas J.J., Brennan M.T. et al. Frequency of bleeding following invasive dental procedures in patients on low-molecular-weight heparin therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(5): 975-9.
35. Murphy J., Twohig E., McWilliams S.R. Dentists' approach to patients on anti-platelet agents and warfarin: a survey of practice. *J Ir Dent Assoc* 2010;56(1):28-31.
36. Mehra P., Cottrell D.A., Bestgen S.C., Booth D.F. Management of heparin therapy in the high-risk, chronically anticoagulated oral surgery patient: a review and a proposed nomogram. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58(2):198-202.

Поступила 07.09.2010

Принята в печать 21.09.2010

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5 ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ОБЩЕТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

М.Н. Мамедов*, Г.Г. Шарвадзе, Е.А. Поддубская, А.К. Аушева

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

Практические аспекты применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа у пациентов с эректильной дисфункцией и сердечно-сосудистыми заболеваниями в общетерапевтической практике

М.Н. Мамедов*, Г.Г. Шарвадзе, Е.А. Поддубская, А.К. Аушева

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

По данным эпидемиологических исследований, во всем мире около 150 млн мужчин страдают эректильной дисфункцией (ЭД). В амбулаторной практике около 50% мужчин в возрасте 40-88 лет имеют ЭД. Имеется линейная зависимость между возрастом и развитием ЭД. В реальной клинической практике у большинства мужчин (около 80%) главной причиной расстройства эрекции оказываются сосудистые заболевания (атеросклероз, АГ, сахарный диабет), а также некоторые факторы риска, к числу которых относятся курение, злоупотребление алкоголем, малоподвижный образ жизни и др. Обсуждается проблема ЭД у кардиологических пациентов в амбулаторной практике и современные возможности ее медикаментозной коррекции. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ5) усиливают релаксирующий эффект оксида азота путем ингибиции этого фермента и повышают концентрацию циклического гуанозинмонофосфата при сексуальном возбуждении. Это увеличивает приток крови к пещеристому телу и способствует возникновению и поддержанию физиологической эрекции. В настоящее время в клинической практике применяются три препарата из группы ингибиторов ФДЭ5: силденафил, тадалафил и варденафил.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа.

РФК 2010;6(5):691-696

Phosphodiesterase-5 inhibitors use in patients with erectile dysfunction and cardiovascular disease in clinical practice

M.N. Mamedov*, G.G. Sharvadze, E.A. Poddubsky, A.K. Ausheva

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

About 150 million men worldwide and about 50% of men aged 40-88 y.o. in outpatient practice suffer from erectile dysfunction (ED). There is a linear relation between the age and ED rate. The main reason of ED in the majority of men (about 80% of patients) is cardiovascular diseases (atherosclerosis, hypertension, diabetes mellitus), as well as certain risk factors (smoking, alcohol abuse, physical inactivity etc.). The problem of ED in cardiac outpatients and modern pharmacotherapy is discussed. The phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitors increase the relaxing effect of nitric oxide and increase cyclic GMP levels during sexual arousal. It results in increase of cavernosum blood flow, contributing to the physiological erection. Three PDE5 inhibitors (sildenafil, tadalafil, vardenafil) are used in clinical practice nowadays.

Key words: erectile dysfunction, cardiovascular disease, phosphodiesterase-5 inhibitors.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):691-696

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

Введение

По данным ВОЗ, ожидаемая продолжительность жизни мужчин в России составляет 58 лет, что на 13 лет меньше по сравнению с женщинами. В структуре общей смертности мужчин 37% составляют осложнения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Россия опережает другие европейские страны по смертности мужчин, обусловленной ССЗ. Мета-анализ эпидемиологических исследований, проведенных в 6 странах мира (Япония, США, Мексика, Аргентина, Венгрия и Россия), показывает, что у мужчин в различных возрастных диапазонах наибольшая частота смертности встречается в России. Так, в возрасте 65-74 года и 75-84 года этот показатель

составляет 6 292 и 11 920 на 100 000 мужчин, что в два раза выше по сравнению с Японией и США. Это во многом обусловлено сложившейся социально-экономической ситуацией и несвоевременным выявлением и коррекцией факторов риска ССЗ [1].

Взаимосвязь эректильной дисфункции с метаболическими нарушениями и ССЗ

Факторы риска, число которых превышает 200, делятся на несколько групп: поведенческие, биологические и окружающая среда. В 2008 году завершено российское эпидемиологическое исследование ПРИМА, проведенное в городе Чебоксары. В случайной выборке мужчин (n=619) в возрасте 30-69 лет была изучена распространенность около 20 факторов риска ССЗ. Результаты исследования свидетельствуют, прежде всего, о высоком распространении таких факторов риска, как гиперхолестеринемия, избыточная масса тела/ожирение, гипертриглицеридемия, артериальная гипертония (АГ) и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП). Причем большинство мужчин ведут малоподвижный образ жизни, курят и регу-

Сведения об авторах:

Мамедов Мехман Ниязи оглы – д.м.н., руководитель лаборатории оценки и коррекции риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Шарвадзе Георгий Гелаевич – н.с. той же лаборатории

Поддубская Елена Александровна – с.н.с. той же лаборатории

Аушева Аза Камбулатовна – с.н.с. отдела вторичной

профилактики хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

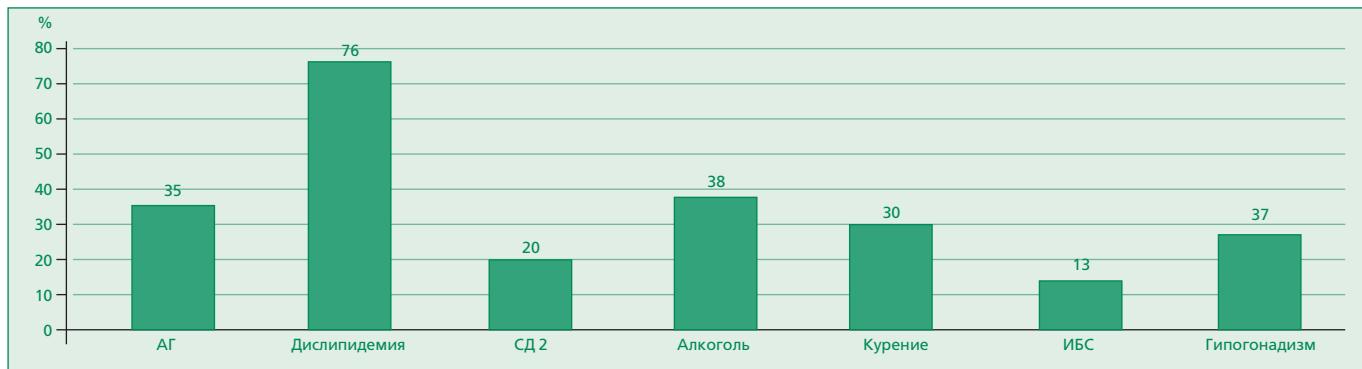


Рисунок 1. Частота факторов риска ССЗ среди лиц с сексуальными расстройствами [по 4-7]

лярно употребляют алкоголь, 30% из них злоупотребляют алкоголем. В целом, было продемонстрировано, что эти факторы риска имеют тенденцию к сочетанию. В большинстве эпидемиологических исследований было установлено, что факторы риска ССЗ имеют тенденцию к сочетанию [2]. Так, по данным клинического исследования, проведенного в Государственном Научно-Исследовательском Центре Профилактической Медицины среди 500 мужчин с наличием АГ не менее 5 лет, только в 8% случаев гипертония встречалась в изолированном виде – у 22% выявлено сочетание АГ с гиперхолестеринемией или избыточной массой тела (или ожирением), 31% пациентов имели сочетание трех факторов риска (АГ, гиперлипидемия, избыточная масса тела или ожирение) и у 39% пациентов был выявлен метаболический синдром [3].

В последние годы появляются публикации о частой ассоциации факторов риска ССЗ с сексуальными расстройствами. Анализ четырех клинических исследований демонстрирует, что среди лиц с сексуальными расстройствами те или иные факторы риска и ССЗ встречаются от 13% до 76% (рисунок 1). Шаговый регрессионный анализ показывает, что метаболические факторы риска, такие как гипертриглицеридемия, низкий уровень ХС ЛВП, инсулинорезистентность и гипергликемия, занимают доминирующую позицию среди основных факторов риска ССЗ в прогрессировании эректильной дисфункции (ЭД). В ходе российского исследования ПРИМА также была изучена ассоциация метаболического синдрома с другими соматическими заболеваниями. Результаты анализа демонстрируют, что более 60% пациентов с метаболическим синдромом имеют те или иные нарушения: хронический холецистит, ЭД, варикозную болезнь нижних конечностей, хронические заболевания простаты и прочее [2]. По данным отечественных исследователей, среди пациентов с метаболическим синдромом ЭД встречается у 51,2%, тогда как у 46,4% мужчин с ЭД встречаются основные компоненты метаболического синдрома [8]. В целом, среди мужчин с ЭД основные факторы риска, такие как АГ, гиперхолестеринемия, депрессия, а также сахар-

ный диабет 2 типа (СД 2), встречаются в два раза чаще по сравнению с мужчинами без ЭД.

Можно предположить, что при одновременном сочетании этих нарушений на первое место выступают единые механизмы сосудистых изменений. В экспериментальных исследованиях было показано, что сочетание факторов риска способствует развитию и взаимодействию трех механизмов: эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и хронического воспалительного процесса, что способствует развитию органических изменений артерий различного калибра. Подтверждением этому могут служить результаты исследования De Angelis et al., которые продемонстрировали, что у лиц с СД и ЭД по сравнению с пациентами с СД без ЭД наблюдается статистически достоверное увеличение уровня специфических маркеров эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляции и снижения фибринолитической активности крови, таких как тромбомодулин, Р-селектин, ICAM-1, ИТАП-1 [9].

Эректильная дисфункция — путь от урологической проблемы до предиктора ССЗ

Эректильную дисфункцию называют барометром мужского здоровья и айсбергом системной сосудистой патологии. Проблема, носящая медицинский и социальный характер, имеет непосредственное влияние на качество жизни и fertильности у мужчин репродуктивного возраста. По определению Национального института здравоохранения США, эректильная дисфункция является неспособностью достигать и/или поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворения сексуальной активности [10].

По данным эпидемиологических исследований, во всем мире около 150 млн мужчин страдают ЭД. Имеется линейная зависимость между возрастом и инцидентами ЭД. В исследовании CANSED показано, что в амбулаторной практике около 50% мужчин в возрасте 40-88 лет страдают ЭД [11].

Эрекция представляет собой увеличение полового члена в объеме с резким повышением его упругости,

что обусловлено растяжением и наполнением пещеристых тел при половом возбуждении. Эрекция может рассматриваться как сложное нейрососудистое явление, в происхождении которого играет роль сексуальная стимуляция. Развитие ЭД может быть связано с недостаточностью вазодилатации вследствие эндотелиальной дисфункции, резистентностью сосудов к циклическому гуанозинмонофосфату, недостатком компрессии пенильных вен или их сочетания [12].

В реальной клинической практике у большинства мужчин (около 80%) главной причиной расстройства эрекции оказываются сосудистые заболевания (атеросклероз, АГ, СД 2), а также некоторые факторы риска, к числу которых относятся курение, злоупотребление алкоголем, малоподвижный образ жизни и др. Было показано, что прием некоторых препаратов также способствует развитию ЭД (некоторые антигипертензивные препараты, антидепрессанты, транквилизаторы, наркотические препараты, H_2 -блокаторы, гормональные препараты). В целом, рост выраженности тех или иных факторов риска ССЗ (например, курение, гиперхолестеринемия и АГ) увеличивает вероятность развития ЭД от 15% до 70% [13].

В последние годы активно продвигается гипотеза о том, что ЭД является ранним маркером или предшественником ССЗ. В частности, Montorsi P. в двух проспективных исследованиях показал, что в большинстве случаев ЭД предшествует развитию острого коронарного синдрома и стенокардии напряжения. Причем интервал между этими событиями в среднем составляет 12-36 месяцев. Это объясняется тем, что по диаметру пенильные артерии в 2-3 раза меньше коронарных сосудов и в 3-4 раза – сонных артерий [14,15].

Основные направления коррекции эректильной дисфункции: фокус на ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа

Лечение ЭД можно условно разделить на два периода: до и после появления новой группы препаратов – ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ) 5 типа, применение которых дало толчок к диагностике ЭД и открыло новые перспективы его коррекции. Конечно же, устранение обратимых причин ЭД носит актуальный характер. К числу последних относятся изменение образа жизни и коррекция основных заболеваний, включая фармакотерапию и оперативное вмешательство [16].

До 90-х годов прошлого века (в некоторых случаях и до настоящего времени) для лечения ЭД широко применялись биогенные стимуляторы, адаптогены, витамины, фитопрепараты (Тентекс, Йохимбин и др.), седативные препараты. Однако в дальнейшем было показано, что эффективность подобной тактики лечения незначительно превосходит плацебо и составляет 30%. В этот период разрабатывались другие весьма эф-

ективные методы коррекции сексуальных расстройств, которые нашли свое место в современных алгоритмах лечения ЭД. Прежде всего, к ним относится интракавернозное и интрауретральное введение некоторых препаратов (фентоламин, папаверин, простагландин Е1), вакуумно-констрикторная терапия, сосудистые операции (создание анастомозов) и, наконец, протезирование полового члена (последний метод коррекции – при неэффективности других методов) [17].

Ингибиторы ФДЭ 5 для эректильной дисфункции являются тем же, чем статины для атеросклероза. Ингибиторы ФДЭ 5 типа усиливают релаксирующий эффект оксида азота путем ингибиции одноименного фермента и повышение концентрации циклического гуанозинмонофосфата при сексуальном возбуждении, увеличивая таким образом приток крови к пещеристому телу и способствуя возникновению и поддержанию физиологической эрекции [18]. Действие ингибиторов ФДЭ 5 типа является обратимым.

В настоящее время в клинической практике применяются три препарата из группы ингибиторов ФДЭ 5 типа: силденафил (Виагра, Пфайзер), тадалафил (Сиалис, Эли Лилли) и варденафил (Левитра, Байер Шеринг/ГлаксоСмитКляйн) [19,20].

Силденафил является первым ингибитором ФДЭ-5, одобренным в 1997 году для клинического применения в США. Клиническая эффективность и безопасность силденафилла изучена более чем в 100 двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Всасывание силденафилла замедляется в случаях его применения после приема жирной пищи и алкоголя [21].

Фармакокинетический профиль тадалафила существенно отличается от силденафилла, так как период полувыведения тадалафилла превышает соответствующие показатели силденафилла. Клиническая эффективность тадалафилла сохраняется в течение 36 часов после приема препарата, благодаря чему пара может более свободно выбирать время интимной близости [17].

В исследовании *in vitro* было показано, что варденафил по сравнению с другими ингибиторами ФДЭ-5 наиболее избирательно действует на нее, чем на фосфодиэстеразу других известных типов. Более того, варденафил оказывает меньшее, чем силденафил, действие на ФДЭ-6 – изофермент, содержащийся в сетчатке глаза, при блокировании которого возникают нарушения цветоощущения, и меньшее влияние, чем тадалафил и силденафил на ФДЭ-1, содержащиеся в яичках, следовательно, не угнетает сперматогенез (рисунок 2) [22-24].

В общей популяции эффективность всех трех препаратов из группы ингибиторов ФДЭ 5 типа сопоставима [20]. Исследования, посвященные сравнительному анализу эффективности и безопасности трех ингиби-

торов ФДЭ 5 типа, немногочисленны. В многоцентровом рандомизированном перекрестном открытом исследовании под руководством ведущих экспертов мира Eardley I., Mirone V., Montorsi F., Ralph D. и др. изучалась эффективность силденафила и тадалафила. В исследование были включены 367 мужчин в среднем в возрасте 54 года с наличием эректильной дисфункции. На фоне проведенной терапии успешной пенетрации достигли 82% (силденафил 50-100 мг) и 85% (тадалафил 10-20 мг) мужчин с эректильной дисфункцией. Успешность полового акта отмечали 72% мужчин на фоне силденафила, 77% – на фоне тадалафила. После фазы активного лечения пациенты принимали участие в открытой фазе исследования, в которой 29% предпочли дальнейшую терапию силденафилом и 71% – тадалафилом [20].

Однако в некоторых группах и при коморбидных состояниях эффективность препаратов различается. В литературе опубликованы данные о сравнении эффективности трех ингибиторов ФДЭ 5 типа. В частности, Гамидов С.И. показал, что у мужчин (средний возраст 50 лет) с метаболическим синдромом и ЭД (длительность 3 лет и больше) эффективность варденафила составила 78,2%, силденафила – 69,6%, а тадалафила – 63,5%. В целом, наличие метаболических нарушений требует применения более высоких доз препаратов [23]. В этом исследовании с участием 532 мужчин, принимавших ингибиторы ФДЭ 5 типа на протяжении 6 месяцев, проведен опрос о предпочтении тех или иных ингибиторов ФДЭ 5 типа. Каждый пятый предпочел прием силденафила, каждый третий – тадалафила и 50% – варденафила. Основными причинами выбора силденафила были его относительно хорошая переносимость и достаточная эффективность. Среди пациентов, выбиравших тадалафил, большинство (в ос-

новном молодые пациенты в среднем возрасте 39 ± 5 лет) предпочитали его в связи с большей длительностью действия. Пациенты выбирали варденафил преимущественно за его эффективность, быстрое начало действия и возможность сочетания с приемом пищи и алкоголя.

Принципы ведения пациентов с эректильной дисфункцией и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Длительное время существовало мнение, что во время полового акта имеет место высокий риск внезапной смерти у больных с ССЗ. Однако в дальнейшем исследования показали, что эти представления преувеличены. В связи с появлением новых высокоэффективных методов лечения ЭД большинство мужчин получили возможность возобновить сексуальную жизнь, в том числе и пациенты, имеющие ССЗ. Для стандартизации врачебного подхода к проблеме сексуальной активности и сердечно-сосудистого риска разработан Пристанский консенсус. Согласно новым рекомендациям по лечению сексуальной дисфункции у больных с сердечно-сосудистой патологией, пациентов подразделяют на три группы. У лиц с низким риском возобновление сексуальной активности или лечение сексуальной дисфункции считают безопасным; при среднем риске перед возобновлением сексуальной активности необходимо дополнительное обследование, тогда как при высоком риске в первую очередь необходима коррекция сердечно-сосудистого заболевания [25, 26]. В клиническом исследовании, проведенном Thadani U. et al. и соавторами, было показано, что у лиц с ИБС и эректильной дисфункцией прием варденафила 10 мг в сутки не усугубляет симптомы стенокардии напряжения и не ухудшает кровоснабжение миокарда и его эффекты сопоставимы с плацебо [27].

Есть две особенности, которые необходимо учитывать при назначении ингибиторов ФДЭ 5 типа пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Во-первых, они снижают АД в среднем на 8 мм рт.ст. [28]. Однако это не является противопоказанием для их применения у гипертоников, принимающих антигипертензивные препараты. Второй, более важный момент, – это взаимодействие ингибиторов ФДЭ 5 типа с нитратами. В серии рандомизированных плацебо-контролируемых исследований было продемонстрировано, что у пациентов с ИБС, принимающих нитраты различных форм (спрей, таблетки под язык или ретардную форму нитратов), применение ингибиторов ФДЭ 5 типа способствует резкому снижению уровня АД от 36/12 (нитроглицерин) до 52/29 мм рт.ст. (мононитраты) [29]. В связи с этим Американская ассоциация сердца приняла следующую резолюцию: “Если пациент с ангинозным приступом принимает ингибитор ФДЭ 5 типа, то нельзя принимать нитраты в течение 24 часов”.

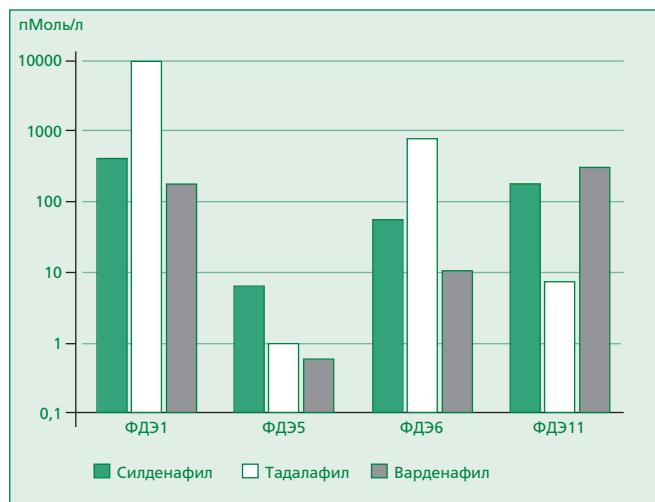


Рисунок 2. Сравнительная селективность ингибиторов ФДЭ 5 типа [по 22-24]

На графике: концентрация, необходимая для ингибиции фосфодиэстеразы разного типа (ФДЭ 1, ФДЭ 5, ФДЭ 6, ФДЭ 11)

Противопоказанием к применению ингибиторов ФДЭ 5 типа является одновременный прием нитратов (за 24 часа до и через 48 часов после приема ингибитора ФДЭ 5 типа). Развитие приступа стенокардии на фоне ингибиторов ФДЭ 5 типа также является противопоказанием к применению нитратов. При нестабильных сердечно-сосудистых событиях препараты этой группы также применяются с осторожностью [19].

Каковы принципы ведения пациентов с сочетанными заболеваниями? Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, Европейского общества по изучению сахарного диабета и Международного комитета по эректильной и сексуальной дисфункции, к группе риска выявления сочетанной патологии относятся мужчины с наличием следующих нарушений: ожирение, АГ, СД 2, жировая дистрофия печени, подагра, ИБС, бесплодие, остеопороз, эректильная дисфункция. Во время беседы с пациентами наряду с выяснением образа жизни, вредных привычек, наследственной отягощенности необходимо анкетирование по вопроснику международного индекса эректильной функции. Клинический осмотр и инструментальные исследования включают в себя не только общий физикальный осмотр, но и осмотр мочеполовой системы, измерения АД, ЧСС, окружности талии, проведение ЭКГ в покое. Лабораторные исследования включают в себя определение в крови натощак параметров липидного спектра, проведение перорального теста толерантности к глюкозе. Определение суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE позволяет оценивать как значение прогнозируемого риска развития фатальных случаев сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет, так и тактику подбора медикаментозной коррекции [2].

В долгосрочной перспективе этим пациентам назначается комплексная терапия для коррекции основных факторов риска. Поскольку сердечно-сосудистые факторы риска имеют большой вклад в развитие эректильной дисфункции, вполне возможно, что у большинства мужчин комплексная терапия может снизить выраженность сексуальных нарушений. Однако существуют определенные ограничения применения антигипертензивных препаратов. К числу эти препаратов относятся диуретики, бета-блокаторы, агонисты центральных альфа-рецепторов и симпатолитики. В крупном клиническом исследовании TOMHS изучались эффективность и безопасность 5 групп антигипертензивных препаратов (бета-блокатор ацебутолол, антигонист кальциевых каналов амлодипин, диуретик хлорталидон, альфа-адреноблокатор доксазозин и ингибитор АПФ эналаприл). Через 24 месяца у мужчин, получавших хлорталидон, частота ЭД оказалась в два раза выше по сравнению с плацебо (17,1% против 8,1%; $p=0,025$). Однако через 48 месяцев инци-

денты ЭД оказались одинаковыми в обеих группах. В конце лечения во всех группах выраженность ЭД уменьшилась во всех группах, однако в группе доксазозина отмечалось снижение случаев ЭД от 6% до 1,3% [30]. В исследовании TAIM показано, что хлорталидон и атенолол вызывают нарушение сексуальной функции у мужчин и в меньшей степени у женщин. Кстати, это исследование было наиболее примечательным в оценке позитивного эффекта методов немедикаментозной терапии на сексуальную функцию пациентов [31]. В исследовании Muller S.C. et al. была доказана связь между приемом диуретиков, бета-адреноблокаторов и эректильной дисфункцией [32]. С другой стороны, у больных, получавших антигипертензивные препараты, механизм действия которых направлен на блокирование ренин-ангиотензиновой системы, развитие эректильной дисфункции менее вероятно. Подключение к этой терапии тиазидных диуретиков сопровождалось дальнейшим ухудшением сексуальной функции [32].

В последние годы появились публикации о том, что селективные бета-блокаторы в среднетерапевтических дозах, а также тиазидные диуретики в малых дозах (например, гидрохлортиазид 12,5 мг) существенно меньше влияют на эректильную функцию у мужчин [17].

Неоднозначны данные о влиянии гиполипидемических препаратов на эректильную функцию. Так, Rosen R. и Weiner D. [33] показали, что статины, в частности правастатин и ловастатин, улучшают ночную тумесценцию полового члена у мужчин среднего возраста. Однако Rizvi K. et al., проведя обзор имеющихся литературных данных, указывают, что в некоторых случаях статины и фибраты могут провоцировать развитие эректильной дисфункции [34].

Однако в большинстве случаев для восстановления эректильной функции и улучшения качества жизни мужчин к базовой этиотропной терапии добавляются ингибиторы ФДЭ 5 типа. Известно, что ингибиторы ФДЭ 5 обладают сосудорасширяющим действием. В ряде исследований специально изучались сердечно-сосудистые эффекты у лиц с сочетанной патологией, в том числе с АГ. В целом, гемодинамические эффекты ингибиторов ФДЭ 5 типа не отличаются от влияния плацебо [20-22]. В серии клинических исследований показана безопасность сочетания ингибиторов ФДЭ 5 типа с основными группами гипотензивных препаратов, таких как амлодипин в дозе 5 мг/сут, метопролол в дозе 25-100 мг/сут, эналаприл в дозе 10-20 мг, индапамид 2,5 мг/сут, лозартан в дозе 25-50 мг/сут [20-22].

Заключение

Таким образом, эректильная дисфункция является одним из важных факторов, влияющих на качество жизни мужчин репродуктивного возраста. С другой стороны, в клинических исследованиях доказано, что между эрек-

тильной дисфункцией и факторами риска, в том числе с метаболическим синдромом и ССЗ, имеется тесная патогенетическая связь. Согласно рекомендациям Принстонского консенсуса у лиц с наличием сексуальных расстройств и менее трех факторов риска ИБС, контролируемой АГ, стенокардией напряжения 1-2 ФК, состоянием после успешной реваскуляризации коронарных артерий, неосложненным инфарктом миокарда, легким клапанным поражением, сердечной

недостаточностью I стадии применение ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа является безопасным. Варденафил по сравнению с другими ингибиторами ФДЭ-5 наиболее избирательно действует на фосфодиэстеразу именно этого типа, чем на фосфодиэстеразу других известных типов, при этом препарат не усугубляет симптомов стенокардии напряжения и не ухудшает кровоснабжения миокарда.

Литература

1. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Cardiology progress in Russia. Cardiovascular therapy and prevention 2004; 3 (Pt 1): 11-14. Russian. (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Развитие профилактической кардиологии в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 3 (часть 1): 11-14).
2. Mamedov M.N. Strategy of a unified approach to diagnosis and treatment of erectile dysfunction, androgen-deficient state and cardiovascular disease. M.: Meditsinskaya kniga; 2009. Russian. (Мамедов М.Н. Стратегия единого подхода к диагностике и лечению эректильной дисфункции, андроген-дефицитного состояния и сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Медицинская книга; 2009).
3. Oganov R.G., Mamedov M.N. School on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Manual for physicians. M.: Meditsinskaya kniga; 2007. Russian. (Оганов Р.Г., Мамедов М.Н. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома. Пособие для врачей. М.: Медицинская книга; 2007).
4. Pritzker M.R. The penile stress test: a window to the hearts of man (Abstract). Circulation 1999;100(Suppl 1):I711.
5. Roumegère T., Bollens R., Wespels E. et al. Prevalence of hyperlipidemia and risk of coronary heart disease in a population with erectile dysfunction. J Urol 2001; 165 (5 Suppl): 700.
6. Braun M., Wassmer G., Klotz T. et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the „Cologne Male Survey“. Int J Impot Res 2000;12(6):305-11.
7. Guay A.T., Perez J.B., Jacobson J. et al. Efficacy and safety of Sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in a population with associated organic risk factors. Journal of Andrology 2001; 22(5): 793-797.
8. Mazo E.B., Gamidov S.I., Iremashvili V.V. Erectile dysfunction.. M.: MIA; 2004. Russian. (Мазо Е.Б., Гамидов С.И., Иремашвили В.В. Эректильная дисфункция. М.: МИА; 2004).
9. Fonseca V., Jawa A. Endothelial and erectile dysfunction, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome: common pathways and treatments? Am J Cardiol 2005;96(12B):13M-18M.
10. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G. et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994; 151(1): 54-61.
11. McKinlay J.B. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction. Int J Impot Res 2000;12 Suppl 4:S6-S11.
12. Melman A., Gingell J.C. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. J Urol 1999; 161(1): 5-11.
13. Bortolotti A., Parazzini F., Colli E., Landoni M. The epidemiology of erectile dysfunction and its risk factors. Int J Androl 1997; 20(6): 323-328.
14. Montorsi F. Assessment, diagnosis, and investigation of erectile dysfunction. Clin Cornerstone 2005; 7(1):29-35.
15. Montorsi F., Brigand A., Salonia A. et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. Eur Urol 2003; 44(3):360-5.
16. Mulhall J., Althof S.E., Brock G.B. et al. Erectile dysfunction: monitoring response to treatment in clinical practice-recommendations of an international study panel. J Sex Med 2007; 4(2): 448-64.
17. Vertkin A.L., Pushkar D.Yu., Topolyanskiy A.V., Segal A.S. Erectile dysfunction. Lekhashchiy vrach 2003; 7: 1-4. Russian. (Верткин А.Л., Пушкарь Д.Ю., Тополянский А.В., Серан А.С. Эректильная дисфункция. Лечящий врач 2003; 7: 1-4).
18. Francis S.H., Corbin J.D. Molecular mechanisms and pharmacokinetics of phosphodiesterase-5 antagonists. Curr Urol Rep 2003;4(6):457-65.
19. Rotella D.P. Phosphodiesterase 5 inhibitors: current status and potential applications. Nat Rev Drug Discov 2002; 1(9): 674-682.
20. Claes H., Van Poppel H. The use of sildenafil, tadalafil, and vardenafil in clinical practice. J Sex Med 2004; 1(suppl 1):42. Abstract O43.
21. Goldstein I., Lue T.F., Padma-Nathan H. et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. N Engl J Med 1998;338(20):1397-404.
22. Markou S., Perimenis P., Gyftopoulos K. et al. Vardenafil (Levitra) for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of clinical trial reports. Int J Impot Res 2004; 16(6):470-8.
23. Gamidov S.I., Sotnikova E.M., Gasanov R.V. Prevention of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome. Urologia 2007;(5):44-8. Russian. (Гамидов С.И., Сотникова Е.М., Гасанов Р.В. Профилактика эректильной дисфункции у больных с метаболическим синдромом. Урология 2007; 5: 44-49).
24. Saenz de Tejada I., Angulo J., Cuevas P. et al. The phosphodiesterase inhibitory selectivity and the in vitro and in vivo potency of the new PDE5 inhibitor vardenafil. Int J Impot Res 2001;13(5):282-90.
25. DeBusk R., Drory Y., Goldstein I. et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton Consensus Panel. Am J Cardiol 2000; 86 (2A): 62F-68F.
26. Kostis J.B., Jackson G., Rosen R. et al. Sexual dysfunction and cardiac risk: the 2nd Princeton Consensus Conference. Am J Cardiol 2005; 96(2): 313-321.
27. Thadani U., Smith W., Nash S. et al. The effect of vardenafil, a potent and highly selective phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction, on the cardiovascular response to exercise in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2002;40(11): 2006-12.
28. Kloner R.A., Jarow J.P. Erectile dysfunction and sildenafil citrate and cardiologist. Am J Cardiol 1999;83(4):576-82, A7.
29. Webb D.J., Freestone S., Allen M.J., Muirhead G.J. Sildenafil citrate and blood pressure-lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist. Am J Cardiol 1999;83(5A):21C-28C.
30. 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.
31. Wassertheil-Smoller S., Blafox M.D., Oberman A.S. et al. The trial of antihypertensive interventions and management (TAIM) study. Adequate weight loss, alone and combined with drug therapy in the treatment of mild hypertension. Arch Intern Med 1992; 152(1): 131-6.
32. Müller S.C., el-Damanhoury H., Rüth J., Lue T.F. Hypertension and impotence. Eur Urol 1991; 19(1): 29-34.
33. Rosen R.C., Weiner D.N. Cardiovascular disease and sleep-related erections. J Psychosom Res 1997;42 (6):517-30.
34. Rizvi K., Hampson J.P., Harvey J.N. Do lipid-lowering drugs cause erectile dysfunction? A systematic review. Fam Pract 2002;19(1):95-8.

Поступила 10.02.2010
Принята в печать 19.07.2010

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ФИКСИРОВАННАЯ НИЗКОДОЗОВАЯ КОМБИНАЦИЯ ЛИЗИНОПРИЛА И ГИДРОХЛОРТИАЗИДА В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

А.О. Шевченко*, О.П. Шевченко

Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Фиксированная низкодозовая комбинация лизиноприла и гидрохлортиазида в профилактике сердечно-сосудистых событий у больных артериальной гипертонией
А.О. Шевченко*, О.П. Шевченко

Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Обсуждаются особенности механизма действия и клинического применения фиксированной низкодозовой комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида. Показана целесообразность комбинирования ингибитора АПФ и тиазидового диуретика, что обусловлено более эффективным контролем артериального давления, потенцированием органопротективного действия и снижением риска побочных эффектов. Представлены результаты клинических исследований эффективности и безопасности препарата у больных артериальной гипертонией с различными сопутствующими заболеваниями.

Ключевые слова: артериальная гипертония, фиксированная комбинация лекарственных средств, лизиноприл, гидрохлортиазид.

РФК 2010;6(5):697-702

Fixed low-dose combination of lisinopril and hydrochlorothiazide in the prevention of cardiovascular events in hypertensive patients

A.O. Shevchenko*, O.P. Shevchenko

N.I. Pirogov Russian State Medical University. Ostrovityanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

Peculiarities of the mode of action and clinical use of fixed low-dose combination of lisinopril and hydrochlorothiazide are discussed. Reasonability of ACE inhibitor and thiazide diuretic combination is supported due to more effective blood pressure control, organoprotection improvement and side events risk reduction. Results of the clinical studies on efficacy and safety of this combination in hypertensive patients with different concomitant diseases are presented.

Key words: arterial hypertension, fixed combination of drugs, lisinopril, hydrochlorothiazide.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):697-702

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): clin_cardio@yahoo.com

Введение

Артериальная гипертония (АГ) в наши дни остается одним из важнейших факторов риска развития нежелательных сердечно-сосудистых событий — инфаркта миокарда, мозгового инсульта и преждевременной смерти [1]. Социальная значимость этого заболевания обусловлена высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и большой частотой осложнений, связанных с поражением органов-мишеней, являющихся причиной инвалидизации и потери трудоспособности.

Несмотря на доступность и широкий выбор антигипертензивных средств, эффективное снижение артериального давления (АД) до целевых уровней от-

мечается лишь у небольшой части больных. Так, согласно результатам «Мониторинга эпидемиологической ситуации артериальной гипертонии в России», при распространенности этого заболевания среди трудоспособного населения нашей страны, превышающей 50%, адекватную антигипертензивную терапию, по самым оптимистическим расчетам, получают менее 20% больных [1].

В большинстве случаев неэффективность лечения АГ можно связать с тем, что в патогенезе этого заболевания участвует множество механизмов, обусловленных как генетическими особенностями, так и действием различных факторов внешней среды. Эта гетерогенность приводит к тому, что больные АГ по-разному реагируют на лечение, и различия в эффективности лекарственных средств могут быть значительными и непредсказуемыми. Показано, что монотерапия у 50% недостаточно эффективна, а использование комбинированной терапии позволяет более эффективно добиться снижения АД и, следовательно, снизить риск нежелательных сердечно-сосудистых событий [2].

Сведения об авторах:

Шевченко Алексей Олегович — д.м.н., профессор кафедры кардиологии ФУВ РГМУ

Шевченко Олег Петрович — д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой, декан Факультета усовершенствования врачей РГМУ

Комбинированная антигипертензивная терапия: ингибитор АПФ и диуретик

Преимущества комбинированной терапии обусловлены как потенцированием входящих в нее компонентов, так и улучшением ее переносимости вследствие уменьшения доз применяемых лекарственных средств.

Одной из оптимальных комбинаций, более эффективно контролирующих АД, является сочетание ингибитора АПФ (иАПФ) и тиазидового диуретика. Последнее, в первую очередь, связано с ингибирующим действием иАПФ на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), активность которой повышается на фоне действия диуретика. Кроме того, нельзя не отметить и потенцирование ренопротективного действия иАПФ и снижение риска развития побочных действий, связанных с нарушениями электролитного состава крови и углеводного обмена. Одним из представителей данной комбинации является фиксированная низкодозовая комбинация диуретика гидрохлортиазида и иАПФ лизиноприла Ко-Диротон (Гедеон-Рихтер, Венгрия).

Гидрохлортиазид относится к классу тиазидовых диуретиков, которые широко применяются для лечения АГ на протяжении многих десятилетий. Тиазидовые диуретики — лекарственные средства с доказанной эффективностью и приемлемым профилем безопасности — остаются одними из наиболее часто назначаемых препаратов при АГ. Они могут эффективно снижать уровни АД как в виде монотерапии, так и в составе комбинаций, предупреждая развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и поражение органов мишени [3]. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что по своей эффективности диуретики в монотерапии не уступают иАПФ, бета-адреноблокаторам или антагонистам кальция [4]. В сравнении с плацебо они снижают риск развития сердечной недостаточности на 29-38%, инфаркта миокарда — на 14-21% и смертность — на 10-11%, независимо от пола, возраста и наличия сахарного диабета [5-7].

Механизм антигипертензивного действия тиазидовых диуретиков сложен и до конца не изучен. «Первичный», краткосрочный эффект обусловлен уменьшением реабсорбции натрия и хлора, главным образом в дистальных почечных канальцах. Это приводит к уменьшению объема плазмы крови, снижению преднагрузки на сердце и, как следствие, к уменьшению сердечного выброса и уровня АД. При длительном применении антигипертензивный эффект тиазидовых диуретиков связывают также с их способностью снижать системное сосудистое сопротивление [8]. Механизмы этого действия в настоящее время являются объектом многих исследований. Предполагается, что ти-

азидовые диуретики могут обладать прямым вазодилаторным действием, оказывать благоприятное влияние на процессы ремоделирования артериальной стенки и, возможно, активировать иные механизмы ауторегуляции. Имеются доказательства того, что эта группа лекарственных средств обладает длительным эффектом «последействия» [9]. Так, несмотря на то, что на фоне отмены длительно принимавшихся тиазидовых диуретиков отмечается быстрое увеличение объема циркулирующей жидкости и веса тела, АД повышается достаточно медленно и не сразу достигает исходных уровней [9]. Показано, что в течение года наблюдения после отмены тиазидовых диуретиков при соблюдении рекомендаций по образу жизни (снижение веса, ограничение употребления натрия и алкоголя) необходимости в возобновлении антигипертензивной терапии не возникает у 70% больных АГ [10].

Вместе с тем, снижение объема циркулирующей жидкости, уровней сывороточного натрия на фоне действия диуретиков сопровождается активацией РААС и симпатической нервной системы (СНС). На фоне повышения активности ренина и ангиотензина II в плазме крови активируются механизмы, приводящие к компенсаторной задержке Na^+ и повышению АД. Это в свою очередь уменьшает выраженность антигипертензивного действия диуретиков и их профилактический эффект в отношении сердечно-сосудистых событий. Вследствие повышения активности РААС и СНС развиваются гемодинамические изменения, приводящие к недостаточному контролю уровня АД, нарушению микроциркуляции и усилию структурных изменений в сердце, а также патологические процессы, связанные с прогрессированием атеросклероза и развитием острых атеротромботических событий.

В свою очередь, торможение иАПФ превращения ангиотензина I в ангиотензин II приводит к существенному снижению уровней последнего в крови и тканях, а также к некоторому повышению биодоступности брадикинина.

Лизиноприл обладает рядом особенностей, отличающих его от других представителей класса ингибиторов АПФ. Он является исходно активной лекарственной формой с длительным периодом действия и практически не связывается с белками крови. Отсутствие биотрансформации в печени позволяет эффективно и безопасно применять лизиноприл у больных с различными нарушениями функции печени. На его эффективность и безопасность не оказывают влияние ни прием алкоголя, ни совместное назначение других лекарственных средств, включая сердечные гликозиды, антикоагулянты, антиаритмические средства и др. Лизиноприл вызывает сбалансированную системную артериальную и венозную вазодилатацию, уменьшает задержку соли и воды в организме, снижая синтез аль-

достерона, увеличивает сердечный выброс и ударный объем [11]. Помимо хорошо изученного влияния на активность РААС лизиноприл обладает способностью снижать уровни норадреналина в крови, что свидетельствует о подавлении симпатической активности и является следствием ослабления ангиотензин II-зависимого выброса норадреналина [12]. Так, Gilbert E.M. и соавторы в контролируемом двойном слепом перекрестном исследовании назначали больным сердечной недостаточностью лизиноприл в дозе 5-20 мг. Через 12 недель лечения на фоне приема лизиноприла отмечались существенное снижение уровней норадреналина в правом предсердии с 695 ± 300 до 287 ± 72 пг/мл и уменьшение средней частоты сердечных сокращений с 83 ± 5 до 75 ± 3 уд/мин [12].

Преимущества фиксированных комбинаций ингибитора АПФ и диуретика

Преимущества фиксированных комбинаций антигипертензивных средств показаны во многих исследованиях. Boger-Megiddo I. et al. [13] в обсервационном исследовании изучали влияние комбинации диуретиков с основными классами антигипертензивных средств на риск развития инфаркта миокарда или мозгового инсульта у 1 305 больных АГ и ишемической болезнью сердца без сопутствующих сердечной, почечной недостаточности или сахарного диабета 2-го типа. Оказалось, что по сравнению с приемом диуретика в комбинации с атенололом прием тиазидового диуретика в комбинации с лизиноприлом сопровождался более низким риском развития инфаркта миокарда ($\Delta 24\%$) и мозгового инсульта ($\Delta 29\%$). В свою очередь, риск развития инфаркта миокарда (но не мозгового инсульта) на фоне приема тиазидового диуретика в комбинации с атенололом был почти вдвое ниже, чем при приеме диуретика в комбинации с верапамилом или фелодипином.

Patel B.V. et al. [14] в крупном ретроспективном исследовании на основании данных, полученных при исследовании 48 212 больных АГ, выяснили, как больные соблюдают назначения врача по приему лекарственных средств. Оказалось, что уже через год после назначения гидрохлортиазида в монотерапии 70,1% больных отказывались от приема препарата. В то же время, после назначения гидрохлортиазида в фиксированной комбинации с иАПФ количество больных, отказавшихся от гипотензивной терапии, было вдвое меньшим.

Не исключено, что помимо антигипертензивного эффекта комбинация лизиноприла с гидрохлортиазидом может обладать дополнительными положительными свойствами [15]. Так, в многоцентровое открытое исследование, проводившееся в 155 медицинских цент-

рах Финляндии, были включены 1156 больных в возрасте 30-70 лет с неконтролируемой АГ на фоне медикаментозной терапии. После рандомизации больным или увеличивали дозы ранее принимаемых лекарственных средств, или заменяли оказавшиеся недостаточно эффективные препараты на лизиноприл в комбинации с гидрохлортиазидом. Во втором случае наблюдался более эффективный контроль уровней АД и меньшим количеством побочных действий по сравнению с «оптимизацией» ранее неэффективной лекарственной терапии [16].

Назначение лекарственных средств в фиксированных комбинациях существенно упрощает режим лечения, повышая приверженность больных терапии и предотвращая ошибки, обусловленные пропуском приема одного из препаратов по забывчивости [17]. Несмотря на то, что свободная комбинация лекарственных средств позволяет более точно подобрать дозировки, ее потенциальными недостатками могут явиться нежелание больного принимать «несколько таблеток» и более высокая стоимость по сравнению с фиксированной комбинацией [18]. Gerc V. et al. [19] изучали эффективность и безопасность фиксированной комбинации лизиноприла (20 мг) и гидрохлортиазида (12,5 мг). В исследовании приняли участие 297 больных АГ в возрасте $54,7 \pm 9,6$ лет. Ранее всем больным назначалась антигипертензивная терапия, но часть пациентов самостоятельно прекратили прием препаратов, а у других на фоне принимаемой терапии целевые уровни АД не достигались. При приеме фиксированной комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида через 12 недель лечения у 81,5% больных отмечалось снижение уровней АД до $< 140/90$ мм рт.ст. Средние уровни артериального давления снизились с $161,1 \pm 15,0/98,5 \pm 6,6$ мм рт.ст. до $138,4 \pm 9,1/83,9 \pm 5,7$ мм рт.ст. Наиболее значимое снижение уровней систолического и диастолического АД наблюдалось в подгруппе больных с исходно более высокими уровнями артериального давления ($> 180/110$ мм рт.ст.) и в среднем составило $48,1/23,8$ мм рт.ст. Среди побочных действий у 1,7% больных отмечался сухой кашель, у 1,6% — сухость во рту, что свидетельствовало о хорошей переносимости препарата.

Дальнейший анализ результатов этого исследования показал существенное уменьшение выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка на фоне приема фиксированной комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида [20]. В других подобных исследованиях были также получены данные, свидетельствующие о существенном уменьшении выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка на фоне приема комбинации лизиноприла с гидрохлортиазидом [21]. Здесь будет уместно упомянуть, что именно влиянием на гипертрофию и фиброз миокарда объясняется спо-

собность иАПФ снижать риск развития фибрилляции предсердий более эффективно по сравнению с верапамилом и дилтиаземом [22].

Метаболические эффекты комбинации ингибитора АПФ и диуретика

Одним из несомненных преимуществ комбинированной терапии является возможность использовать лекарственные средства в небольших дозах. При использовании лекарственного средства в монотерапии для достижения желаемого эффекта необходимо увеличивать дозу, что приводит к повышению риска развития побочных действий. На фоне применения комбинированной терапии вероятность развития нежелательных явлений снижается, так как используются меньшие дозы препаратов, которые даже могут взаимно нейтрализовать побочные действия друг друга [23]. Анализ результатов 50 сравнительных контролируемых клинических исследований [24] показал, что назначение тиазидовых диуретиков даже в половинной дозе сопровождается снижением уровней K^+ в крови на 6%, повышением уровней глюкозы на 1%, а мочевой кислоты на 9%. При одновременном назначении тиазидового диуретика и иАПФ отмечается потенцирование антигипертензивного эффекта, в то время как частота побочных действий оказывается меньше ожидаемой на 27,9%.

Law M.R. et al. [24] опубликовали результаты метаанализа 354 контролируемых клинических исследований, в которых участвовали более 56 000 больных АГ. Как оказалось, частота развития побочных действий на фоне приема иАПФ не зависела от вида и дозы препарата. В то же время, частота развития побочных действий при приеме диуретиков от дозы зависела. В средних терапевтических дозах все тиазидовые и тиазидоподобные диуретики приводили к повышению уровня общего холестерина (ОХс) на 3%, а при использовании «половинной» дозы — на 1%, в двойной дозе — на 5%. Диуретики не оказывают существенного влияния на уровни холестерина липопroteинов низкой плотности (ХсЛНП) и высокой плотности (ХсЛВП), а повышение уровня ОХс обусловлено повышением уровня холестерина липопroteинов очень низкой плотности (ХсЛОНП). Негативное влияние последнего на атеросклероз выражено в меньшей степени. В этой связи заслуживают внимание результаты исследования Lee A.F. et al. [25], показавшего, что назначение лизиноприла больным с гиперхолестеринемией и нормальным уровнем АД сопровождается существенным улучшением эндотелиальной функции.

Помимо гипокалиемии к побочным действиям тиазидовых диуретиков относится и ухудшение толерантности к глюкозе [26]. Так, в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent

Heart Attack Trial) [27] среди больных, получавших лизиноприл, сахарный диабет 2 типа (СД2) развился у 8,1%; среди больных, получавших диуретик, — у 11,6%. При этом, несмотря на негативное действие на углеводный обмен тиазидовые диуретики снижают риск нежелательных сердечно-сосудистых событий у больных СД2 в сочетании с АГ. В упомянутом исследовании ALLHAT у больных СД2 тиазидоподобный диуретик хлортиазид снижал риск развития нежелательных сердечно-сосудистых событий не менее эффективно, чем иАПФ лизиноприл или антагонист кальция амлодипин [28].

Добавление к диуретику иАПФ позволяет снизить риск развития нарушений углеводного обмена. В одном из исследований 505 больных АГ после randomизации получали лизиноприл (10 мг/сут), гидрохлортиазид (12,5 или 25 мг/сут) или комбинацию этих препаратов на протяжении 12 недель. Антигипертензивный эффект данной комбинации был более выражен, чем действие исследуемых препаратов в монотерапии. При приеме гидрохлортиазида в дозе 25 мг/сут отмечалось повышение средних уровней глюкозы и снижение уровней калия сыворотки крови. На фоне приема лизиноприла в дозе 10 мг/сут в комбинации с гидрохлортиазидом в дозе 12,5 мг/сут при более выраженным снижении уровней АД негативные изменения электролитного и углеводного обмена в крови отсутствовали [29].

С одной стороны, описанный феномен может объясняться отсутствием негативного влияния на состав электролитов крови, и в первую очередь — калия. Как результат — уменьшение высвобождения инсулина бета-клетками панкреатических островков вследствие снижения содержания калия в крови ниже критического уровня 3,5 мэкв/л [30]. Действительно, калий играет важную роль в регуляции секреции инсулина [31], вероятно вследствие того, что метаболизм бета-клеток панкреатических островков зависит от АТФ-зависимых калиевых каналов и электрического потенциала клеточной мембранны. Анализ результатов исследования SHEP (Systolic Hypertension in Elderly Program) [32] показал, что даже после поправки на исходные уровни глюкозы и дозы лекарственных средств вероятность развития новых случаев СД2 на фоне приема диуретика зависела от выраженности гипокалиемии. Риск развития СД2 на фоне приема диуретиков был минимальным у больных с уровнями калия 4,5-5 мэкв/л и существенно повышался при снижении уровней калия в крови до 3,5-4 мэкв/л.

С другой стороны, иАПФ, и в частности лизиноприл, обладают способностью уменьшать выраженность инсулинерезистентности у больных метаболическим синдромом и СД2 [33]. В многоцентровом randomизированном двойном слепом исследовании TROPHY

232 больных ожирением и артериальной гипертонией в течение 12 недель получали лизиноприл (10-40 мг) или гидрохлортиазид (12,5-50 мг). Оба лекарственных средства одинаково эффективно снижали систолическое и диастолическое АД. Однако на фоне приема лизиноприла отмечалось снижение уровней глюкозы в крови, а на фоне приема гидрохлортиазида — повышение (-0,21 против +0,31 ммоль/л; $p<0,001$) [33].

Положительное влияние иАПФ на инсулинерезистентность объясняется активацией РААС на фоне гиперинсулинемии и гипергликемии, а также общими молекулярными путями передачи сигналов, используемыми инсулиновой и ренин-ангиотензиновой системами. Ингибиторы АПФ могут улучшать чувствительность тканей к инсулину отчасти за счет увеличения захвата глюкозы скелетными мышцами путем усиления синтеза и увеличения функциональной активности белка-переносчика глюкозы-4 (glucose transporter 4 protein) в результате активации тирозин-зависимого фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора IRS-1 и повышения уровней брадикинина и биодоступности оксида азота NO [34].

У больных СД2 помимо снижения уровня АД благоприятное действие иАПФ также связывают со снижением риска развития нефропатии и ретинопатии. В двойном слепом контролируемом рандомизированном исследовании EUCLID [35] назначение лизиноприла сопровождалось снижением частоты развития и прогрессирования диабетической ретинопатии на 50% (95% ДИ 0,28-0,89). В исследовании CALM [36] на фоне назначения лизиноприла в дозе 20 мг/сут больным СД2 с микроальбуминурией отмечалось уменьшением выраженности альбуминурии и показателя, характеризующего отношение уровней альбумина в моче к уровням креатинина в крови на 39%.

Предполагается, что диуретики могут потенцировать ренопротективное действие ингибиторов АПФ. Действительно, как свидетельствуют результаты экспериментальных и клинических исследований, антипротеинурическое действие ИАПФ уменьшается на фоне избыточного поступления в организм Na^+ , а диуретики, усиливая выведение Na^+ , потенцируют ренопротективное действие иАПФ. В исследовании GUARD при-

няли участие 332 больных АГ с СД2 и альбуминурией, которые получали иАПФ (беназеприл) в комбинации с амлодипином или гидрохлортиазидом [37]. Комбинация иАПФ с амлодипином в большей степени снижала уровень АД, а прием иАПФ в комбинации с гидрохлортиазидом более эффективно снижал выраженность альбуминурии.

Адекватная антигипертензивная терапия позволяет эффективно снизить риск смерти, острого коронарного синдрома, мозгового инсульта, сердечной недостаточности и деменции независимо от наличия сопутствующих заболеваний. Вместе с тем, у подавляющего большинства больных старшего возраста не достигаются целевые уровни АД. Отчасти это связано с опасениями врачей вызвать артериальную гипотонию и гипоперфузию головного мозга [38].

Lipsitz L.A. et al [39] назначали больным изолированной систолической АГ в возрасте старше 65 лет лизиноприл, к которому при необходимости добавлялся гидрохлортиазид. Обследование больных через полгода лечения показало, что прием данной комбинации сопровождался эффективным снижением АД до целевых уровней и улучшением показателей эластичности сонных артерий, при этом не было выявлено никаких признаков церебральной гипоперфузии, и даже наоборот, отмечалось существенное увеличение скорости мозгового кровотока.

Заключение

Таким образом, механизм действия и особенности фармакокинетики и фармакодинамики фиксированной комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида (Кодиртон) делают его действенным и хорошо переносимым препаратом для лечения пациентов. Это позволяет эффективно использовать данный препарат у широкого круга больных, включая лиц с впервые выявленной мягкой, умеренной и тяжелой АГ, а также у лиц старшего возраста. Кроме того, эффективность указанной комбинации у больных АГ с сопутствующими нарушениями (хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет и ожирение, дисциркуляторная энцефалопатия, гипертрофия миокарда левого желудочка) подтверждается результатами многочисленных клинических исследований.

Литература

1. Balanova Yu.A., Vilkov V.G., Dotsenko A.N. et al. Results of the second stage of monitoring the epidemiological situation of hypertension in the Russian Federation (2005-2007) within the Federal Target Program "Prevention and treatment of hypertension". Information and statistical book. M.: GNTs PM; 2008. Russian (Баланова Ю.А., Вилков В.Г., Доценко А.Н. и др. Результаты второго этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертонии в Российской Федерации (2005-2007 гг.) в рамках Федеральной целевой программы "Профилактика и лечение артериальной гипертонии". Информационно-статистический сборник. М.: ГНИЦ ПМ; 2008).
2. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. The Experts Committee of RMSAH and RSSC. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2008; 7(6) prilozhenie 2:3-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Комитет экспертов РМОАГ и ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) приложение 2:3-32).
3. Ernst M.E., Gordon J.A. Diuretic therapy: key aspects in hypertension and renal disease. *J Nephrol* 2010; 23(5): 487 - 493
4. Turnbull F., Neal B., Algert C. et al. Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165(12):1410-1419
5. Psaty B.M., Lumley T., Furberg C.D. et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as firstline agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289(19):2534-44.
6. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: metaanalysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
7. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362(9395):1527-1535
8. de Carvalho J.G., Dunn F.G., Lohmoller G., Frohlich E.D. Hemodynamic correlates of prolonged thiazide therapy: comparison of responders and nonresponders. *Clin Pharmacol Ther* 1977;22(6):875-80
9. Hughes A.D. How do thiazide and thiazide-like diuretics lower blood pressure? *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004;5(4):155-60
10. Stamler R., Stamler J., Grimm R. et al. Nutritional therapy for high blood pressure: final report of a four-year randomized controlled trial – the Hypertension Control Program. *JAMA* 1987;257(11): 1484-91.
11. Uretsky B.F., Shaver J.A., Liang C.S. et al. Modulation of hemodynamic effects with a converting enzyme inhibitor: acute hemodynamic dose-response relationship of a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, with observations on long-term clinical, functional and biochemical responses. *Am Heart J* 1988;116(2 Pt 1):480-488.
12. Gilbert E.M., et al. Lisinopril lowers cardiac adrenergic drive and increases beta-receptor density in the failing human heart. *Circulation* 1993;88(2):472-480.
13. Boger-Megiddo I., Heckbert S.R., Weiss N.S. et al. Myocardial infarction and stroke associated with diuretic based two drug antihypertensive regimens: population based case-control study. *BMJ* 2010;340:c103
14. Patel B.V., Remigio-Baker R.A., Thiebaud P. et al. Improved persistence and adherence to diuretic fixed-dose combination therapy compared to diuretic monotherapy. *BMC Fam Pract* 2008; 9:61.
15. Motwani J.G. Combining renin-angiotensin-aldosterone system blockade with diuretic therapy for treatment of hypertension. *JRAAS* 2002;3(2):72-8.
16. Keinänen-Kiukaanniemi S., Rasmussen M., Pekkarinen T. et al. Effects of lisinopril or lisinopril/hydrochlorothiazide compared with adjusting of previous medication and intensifying non-pharmacological treatment in patients with mild to moderate hypertension. *Arzneimittelforschung* 1997;47(2):144-50.
17. Epstein M., Bakris G. Newer approaches to antihypertensive therapy. Use of fixed-dose combination therapy. *Arch Intern Med* 1996;156(17): 1969-1978.
18. Frank J. Managing hypertension using combination therapy. *Am Fam Physician* 2008;77(9): 1279-1286.
19. Gerc V., Begović B., Vehabović M. et al. Fixed combination lisinopril plus hydro-chlorothiazide in the treatment of essential arterial hypertension: an opened, multi-centre, prospective clinical trial. *Bosn J Basic Med Sci* 2007;7(4):377-82.
20. Gerc V., Begović B., Vehabović M. et al. Effects of fixed combination of lisinopril plus hydrochlorothiazide on regression of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: an opened, multi-centre, prospective clinical trial. *Bosn J Basic Med Sci* 2008;8(3):214-9.
21. Boydak B., Nalbantgil S., Yilmaz H. et al. The effect of combination therapy on regression of left ventricular hypertrophy in cases with hypertension. *Saudi Med J* 2004;25(12):1975-8.
22. L'Allier P.L., Ducharme A., Keller P.F. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(1):159-64.
23. Prisant L. M., Neutel J. M., Ferdinand K. et al. Hall, and M. R. Weir. Low-dose combination therapy as first-line hypertension treatment for blacks and nonblacks. *J Natl Med Assoc* 1999; 91(1): 40-48.
24. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326(7404):1427
25. Lee A.F., Dick J.B., Bonnar C.E., Struthers A.D. Lisinopril improves arterial function in hyperlipidaemia. *Clin Sci* 1999;96(5):441-8
26. Greenberg A. Diuretic complications. *Am J Med Sci* 2000;319(1):10-24.
27. The ALLHAT Collaborative Research Group Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to ACE Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288(23):2981-2997.
28. Whelton P.K., Barzilay J., Cushman W.C. et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165(12): 1401-1409
29. Chrysant S.G. Antihypertensive effectiveness of low-dose lisinopril-hydrochlorothiazide combination. A large multicenter study. *Lisinopril-Hydrochlorothiazide Group*. *Arch Intern Med* 1994;154(7): 737-43.
30. Zillich A.J., Garg J., Basu S. et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006;48(2):219-224.
31. Koster J.C., Remedi M.S., Masia R. et al. Expression of ATP-insensitive KATP channels in pancreatic beta-cells underlies a spectrum of diabetic phenotypes. *Diabetes* 2006;55(11): 2957-2964.
32. Shafi T., Appel L.J., Miller E.R. 3rd et al. Changes in serum potassium mediate thiazide-induced diabetes. *Hypertension* 2008;52(6):1022-1029.
33. Reisin E., Weir M.R., Falkner B. et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. *Treatment in Obese Patients With Hypertension (TOPHY) Study Group*. *Hypertension* 1997; 30 (1 Pt 1):140-145.
34. Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M. et al. Effects of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet* 1998; 351(9095): 28-31.
35. Henriksen E.J., Jacob S. Modulation of metabolic control by angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition. *J Cell Physiol* 2003;196(1):171-9.
36. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I. et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321(7274): 1440-4.
37. Bakris G.L., Toto R.D., McCullough P.A. et al. Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. *Kidney Int* 2008;73(11):1303-1309.
38. Rigaud A.S., Foret B. Hypertension in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(4): M217-25.
39. Lipsitz L.A., Gagnon M., Vyas M. et al. Antihypertensive therapy increases cerebral blood flow and carotid distensibility in hypertensive elderly subjects. *Hypertension* 2005; 45(2): 216-221.

Поступила 04.10.2010

Принята в печать 19.10.2010



КО-ДИРОТОН

10 или 20 мг лизиноприла + 12,5 гидрохлоротиазида
по 10 или 30 таблеток в упаковке

ЕДИНСТВЕННАЯ
ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ
БЕЗ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПЕЧЕНЬ

НВ! Усиление гипотензивного действия

НВ! Снижение частоты
побочных эффектов

НВ! Удобство приема – 1 раз в день



ЛЕЧЕНИЕ И ЗАЩИТА —
ДВОЙНОЙ ЭФФЕКТ



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



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 устраниет
ульцерогенное действие кислоты на слизистую желудка
- Специальные кардиологические дозировки – 75 мг и 150 мг,
соответствующие международным стандартам

ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ. КАК ИЗБЕЖАТЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ?

И.В. Жиров*

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

Длительная терапия ацетилсалициловой кислотой. Как избежать возможных осложнений?

И.В. Жиров*

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

Представлены сведения, касающиеся эффективности и безопасности длительной терапии ацетилсалициловой кислотой пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Показаны основные практические способы уменьшения возможных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, сердечно-сосудистые события, безопасность.

РФК 2010;6(5):703-708

Long-term therapy with acetylsalicylic acid. How to avoid the possible complications?

I.V. Zhirov*

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

Data about efficacy and safety of long-term therapy with acetylsalicylic acid in patients with cardiovascular diseases are presented. The main practical ways to reduce the possible gastrointestinal complications of the treatment are discussed.

Key words: acetylsalicylic acid, cardiovascular events, safety.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):703-708

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

Введение

Ацетилсалициловая кислота (АСК) – лекарственный препарат, ставший легендой современной клинической медицины. На протяжении более чем 100 лет он прочно входит в арсенал врачей различных специальностей. Однако, несмотря на такой длительный срок, потенциал АСК раскрыт далеко не полностью. Во многом это связано с тем, что в средствах массовой информации длительный прием любых антиагрегантов покрыт ореолом «небезопасности». Кроме того, наши пациенты находятся под мощным прессингом некачественной рекламной информации, что ведет к приему многочисленных биологически активных веществ и пищевых добавок сомнительной эффективностью. Однако данные доказательной медицины свидетельствуют о несомненной эффективности и безопасности применения АСК в клинической практике.

Патогенетическое обоснование применения АСК при ИБС

Обострение ишемической болезни сердца (ИБС) связано с повреждением атеросклеротической бляшки – разрывом ее поверхности и формированием внутри-

Сведения об авторах:

Жиров Игорь Витальевич – д.м.н., доцент кафедры скорой медицинской помощи МГМСУ, ст.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК Российского кардиологического научно-производственного комплекса

сосудистого тромбоза [1-3]. Ключевую роль в этом процессе играют тромбоциты, агрегация и активация которых ведет к лавинообразному увеличению тромба. Поэтому применение препаратов, способных угнетать функцию тромбоцитов, является основой стратегии лечения обострения ИБС и его профилактики [3-4]. В зависимости от влияния на один из путей активации тромбоцитов все антитромбоцитарные препараты делятся на несколько групп (Табл. 1).

Механизм действия АСК заключается в необратимом ингибиовании циклооксигеназы тромбоцитов с последующим уменьшением синтеза тромбоксана А₂ и простациклина этими клеточными элементами. Тем самым эффективно уменьшается прогрессирование внутрикоронарного тромба [3-5].

АСК при первичной профилактике ИБС

Достаточно напряженные дискуссии в последнее время ведутся касательно возможности применения АСК для первичной профилактики ИБС. Следует сказать, что атеросклероз очень часто протекает бессимптомно, а при ряде предрасполагающих факторов (например, сахарный диабет) его развитие происходит достаточно бурно и быстро. Поэтому назначение антитромбоцитарных средств в качестве первичной профилактики является оправданным.

Наиболее значимой проблемой, стоящей перед врачом при решении вопроса о назначении АСК такому пациенту, является проведение анализа польза-риска.

Таблица 1. Классификация антитромбоцитарных средств

Группа препаратов	Лекарственные средства
Ингибиторы циклооксигеназы	Ацетилсалициловая кислота
Блокаторы фосфолипазы С	Тиклопидин
Блокаторы АДФ-рецепторов	Клопидогрел Прасугрел Тикарептор
Блокаторы рецепторов гликопротеина IIb/IIIa	Абциксимаб Тирофибан Эптифибатид

Совсем недавно был опубликован мета-анализ индивидуальных данных пациентов Antithrombotic Trialists Collaborators, куда были включены результаты шести рандомизированных клинических исследований по первичной профилактике [6]. В мета-анализ вошли сведения о 95 000 субъектах и 3 554 серьезных сердечно-сосудистых событиях (ССС). Основные данные представлены в таблице 2.

Уменьшение абсолютного риска при первичной профилактике было гораздо ниже, чем при вторичной профилактике (которая также анализировалась). В исследованиях по первичной профилактике прием АСК сопровождался уменьшением частоты серьезных коронарных событий на 18%, однако показатели абсолютного снижения были незначительными (0,28% против 0,34% в год, $OP=0,82$, $p<0,0001$). Данный эффект почти полностью был связан с уменьшением количества нефатальных инфарктов миокарда (ИМ). При этом не выявлено различий в коронарной смертности [6].

При первичной профилактике не выявлено изменений частоты инсульта (геморрагического, ишемического или суммы всех инсультов), хотя при вторичной профилактике АСК был ассоциирован с досто-

верным уменьшением частоты развития любого инсульта. Если обсуждать только результаты, касающиеся фатальных инсультов, то фатальные геморрагические инсульты превышают количество фатальных ишемических инсультов (82 против 53) и эффективность терапии АСК отсутствует [6].

Учитывая то, что АСК не оказывал достоверного влияния на частоту фатальных инсультов, фатальных исходов ИБС, других сосудистых смертей, естественным является факт отсутствия влияния на сосудистую смертность при первичной профилактике ($OP=0,97$, $p=0,7$). Также не уменьшилась частота внесосудистой смерти ($OP=0,93$, $p=0,1$), смерти по неизвестным причинам ($OP=0,96$, $p=0,7$), общей смертности ($OP=0,95$, $p=0,1$) [6].

На конгрессе ЕОК в Барселоне были представлены результаты исследования AAA (Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis). В него были включены 3 350 пациентов с низким лодыжечно-плечевым индексом ($<0,95$) и отсутствием атеросклеротической симптоматики. В течение 8,2 лет (средний срок наблюдения) участники получали 100 мг АСК или плацебо. Показано отсутствие различий между группами. Однако необходимо отметить очень низкую приверженность лечению в данном исследовании (60%) и другие методологические изъяны данной работы, связанные в том числе и с выборкой пациентов [7].

Существует универсальное мнение, что при наличии у больного с диабетом ранее перенесенного ССС не существует сомнений в необходимости приема АСК. В 2008 г. в двух исследованиях не было получено данных о достоверном влиянии АСК на ССС у лиц с диабетом [8,9]. В исследовании JPAD (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes) не выявлено какого-либо достоверного снижения частоты ССС на фоне назначения АСК у 2539 пациентов с диабетом без ИБС [8]. В исследовании POPADAD (the Prevention Of Progression of Arterial Disease And Diabetes) также не

Таблица 2. Серьезные сердечно-сосудистые события в исследованиях по первичной профилактике (по [6] с изменениями)

ССС	АСК	Контроль	OP (95% ДИ)	p
Нефатальный ИМ	596 (0,18)	756 (0,23)	0,77 (0,67-0,89)	н.д.
Смерть от ИБС	372 (0,11)	393 (0,12)	0,95 (0,78-1,15)	н.д.
Любое серьезное коронарное событие	934 (0,28)	1115 (0,34)	0,82 (0,75-0,90)	0,00002
Нефатальный инсульт	553 (0,17)	597 (0,18)	0,92 (0,79-1,07)	н.д.
Смерть от инсульта	119 (0,04)	98 (0,03)	1,21 (0,84-1,74)	н.д.
Любой инсульт	655 (0,20)	682 (0,21)	0,95 (0,85-1,06)	0,4
Другая сосудистая смерть	128 (0,04)	146 (0,04)	0,89 (0,64-1,24)	н.д.
Любая сосудистая смерть	619 (0,19)	637 (0,19)	0,97 (0,87-1,09)	н.д.
Любое серьезное сосудистое событие	1671 (0,51)	1883 (0,57)	0,88 (0,82-0,94)	0,0001

Данные представлены в виде абсолютных значений (годичного риска). Сосудистая смерть = смерть от ИБС + смерть от инсульта + другая сосудистая смерть (внезапная смерть, смерть от ТЭЛА, смерть от любого кровотечения). ИМ – инфаркт миокарда, OP – относительный риск, н.д. – недостоверно

Таблица 3. Относительный риск при приеме АСК (по сравнению с плацебо или отсутствием АСК) у пациентов с диабетом (по [10] с изменениями)

Конечная точка	OR	95% ДИ	p
Серьезные ССС	0,90	0,81-1,00	0,06
ИМ	0,86	0,61-1,21	0,37
Инсульт	0,83	0,60-1,14	0,25
Сердечно-сосудистая смертность	0,94	0,72-1,23	0,68
Общая смертность	0,93	0,82-1,05	0,22

подтвердилась гипотеза эффективности АСК у 1300 больных диабетом с низким лодыжечно-плечевым индексом без признаков ИБС [9].

Недавно был закончен мета-анализ, посвященный изучению пользы и риска приема низких доз АСК у лиц с диабетом без ИБС. В него были включены данные шести исследований (10 117 пациентов) [10]. Результаты представлены в таблице 3.

Полученные результаты расходятся с имеющимися рекомендациями. В анализе, скорректированном по полу, АСК достоверно уменьшал риск ИМ на 43% (индекс риска (ИР) 0,57, 95% ДИ 0,34-0,94; p=0,03), но не оказывал достоверного влияния на женщин [10]. Возможным объяснением этого является недостаточная мощность исследований, включенных в мета-анализ. Ожидаемая польза не должна быть меньше риска серьезных кровотечений, особенно у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском, пожилых лиц (>70 лет).

Требуется проведение дальнейших рандомизированных исследований. В настоящее время продолжаются два исследования, которые могут дать окончательный ответ на вопросы о риске и пользе АСК при первичной профилактике у пациентов с диабетом: ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) и ACCEPT-D (the Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes).

Таблица 4. Использование АСК в схеме профилактики у пациентов без предшествующих сердечно-сосудистых событий [12-15]

Рекомендации	Принцип профилактики
РМОАГ, 2008	Низкая доза АСК (75 мг) показана пациентам старше 50 лет с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина или с очень высоким риском сердечно-сосудистых событий даже при отсутствии других сердечно-сосудистых заболеваний Для минимизации риска геморрагического мозгового инсульта лечение АСК может быть начато только после достижения уровня АД менее 140/90 мм рт.ст.
ВНОК, 2008	Всем больным со стабильной стенокардией при отсутствии противопоказаний
АНА/ACC, 2002	Всем пациентам с высоким риском развития любого сердечно-сосудистого заболевания (в ближайшие 10 лет более 10%)
ECS/ESH, 2007	Всем пациентам с артериальной гипертонией в возрасте старше 50 лет и с небольшим повышением уровня креатинина или с высоким сердечно-сосудистым риском. В этих случаях польза от снижения риска инфаркта миокарда гораздо выше, чем риск кровотечений

Согласно Haynes R. et al. [11], до момента назначения АСК следует дать пациенту рекомендации по прекращению курения, гликемическому контролю, а также использовать статины и ингибиторы АПФ. Необходимо подчеркнуть также необходимость контроля АД.

Однако большинство научных обществ, включая АНА, ACC, ESC и EASD (Европейская ассоциация по изучению диабета), рекомендуют использование АСК для первичной сердечно-сосудистой профилактики. Учитывая необходимость соблюдения баланса польза/риск, четко выделяются целевые группы пациентов (табл. 4).

Необходимость тщательного и сбалансированного подхода к назначению АСК для первичной профилактики диктуется возможным возникновением побочных эффектов такой терапии, к числу наиболее грозных из которых относятся кровотечения. Очевидно, что решение вопроса о применении АСК должно быть взвешенным и основываться на грамотной стратификации риска развития сердечно-сосудистой патологии у конкретного больного.

АСК в первые часы ОКС

Абсолютно всем пациентам с ОКС как можно раньше следует принять нагрузочную дозу АСК – 160-325 мг некишечнорастворимых форм под язык. Допустимой альтернативой является использование внутривенной формы АСК (250-500 мг) и АСК в виде ректальных суппозиториев. Противопоказаниями к применению нагрузочной дозы являются активные желудочно-кишечные кровотечения, известная гиперчувствительность к АСК, тромбоцитопения, тяжелая печеночная недостаточность. Применение других нестериоидных противовоспалительных средств (НПВС) и селективных ингибиторов ЦОГ-2 приводит к повышению риска смерти, рецидивов ОКС, разрывам миокарда и другим осложнениям. При возникновении ОКС все препараты из групп НПВС и ингибиторов ЦОГ-2 следует отменить [16-17].

АСК при вторичной профилактике ИБС

АСК является эффективным препаратом у пациентов с окклюзирующими поражениями сосудов. При вторичной профилактике эффективность антитромбоцитарных препаратов значимо превосходит возможные риски. На фоне приема аспирина почти на четверть уменьшается годичный риск серьезных сосудистых событий (нефатального ИМ, нефатального инсульта, сосудистой смерти) [2,4,8-11]. Известно также, что АСК при вторичной профилактике снижает общую смертность на 10% вследствие влияния на сосудистые причины [8-11].

АСК широко применяется при вмешательствах на коронарных артериях. При стабильном состоянии больного применение препарата следует прекратить за 7–10 дней до операции аортокоронарного шунтирования (АКШ). В то же время, показана целесообразность раннего (через 24–48 ч после АКШ) возобновления приема АСК в дозах 100–325 мг в сутки. АСК при назначении в раннем периоде после операции коронарного шунтирования снижает частоту тромбоза шунтов в среднем на 50% [4-5].

Опубликованы результаты специального обзора данных рандомизированных контролируемых исследований по медикаментозной терапии у больных ИБС после АКШ [18]. В каждое исследование (анализировалась база данных MEDLINE с 1966 по 2004 г.) были включены более 100 больных, и длительность медикаментозного лечения превышала 12 мес. Авторами было найдено 8 рандомизированных исследований, проведенных у более 2500 больных, в которых после АКШ АСК применялась в дозах от 325 до 1200 мг/сут. Было показано, что назначение АСК (с 1 дня после АКШ) и постоянный ее прием в дальнейшем в течение 12 мес существенно и статистически достоверно снижает частоту окклюзий коронарных шунтов. АСК с успехом применяется при проведении чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [19]. В этих случаях АСК подавляет активацию тромбоцитов, связанную с повреждением эндотелия после интракоронарных вмешательств и таким образом препятствует развитию раннего стено-зирования стента или рестенозирования коронарных артерий. В контролируемом исследовании M-HEART II применение АСК показало выраженное улучшение клинического прогноза и снижение частоты рестено-за по сравнению с приемом плацебо (30% против 41%) [20]. Частота инфаркта миокарда через 6 мес приема составляла 5,7% на плацебо и снизилась до 1,2% при приеме АСК.

Несомненная польза от применения АСК при вторичной профилактике доказывается единодушением всех экспертовых групп и научных обществ (табл. 5).

Таблица 5. Рекомендации по применению АСК при вторичной профилактике ИБС

Рекомендации	Принцип терапии
ВНОК, 2007	Однозначно рекомендована
ESC, 2008	Класс рекомендаций наивысший
АНА/ACC, 2008	Длительность приема –
АССР, 2007	неопределенно долго

Вопросы безопасности долговременной терапии АСК

Терапия АСК, как и другими НПВС, ассоциирована с развитием неблагоприятных побочных эффектов (табл. 6).

Таблица 6. Осложнения длительной терапии АСК [21]

Нежелательные явления	Частота
Аллергические реакции	1,5-2%
НПВС-гастропатия	около 30%
НПВС-энтеропатия	10-40%
Образование язв/эррозий ЖКТ	3%
Кровотечения из ЖКТ	менее 1%
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт	

С практической точки зрения, к числу наиболее важных способов уменьшения таких осложнений можно отнести следующее.

Выбор дозы АСК

Существует четкая линейная зависимость между суточной дозой АСК и частотой развития неблагоприятных явлений. Так, по данным исследования CURE, частота желудочно-кишечных кровотечений напрямую зависит от дозы АСК: при дозе менее 100 мг/сут жизненно опасные кровотечения наблюдались у 1,2% больных; при дозе от 100 до 161 мг/сут – у 1,7%; и при дозе АСК более 200 мг/сут – у 2,5% больных [22]. Учитывая, что максимальное снижение риска сердечно-сосудистых событий ассоциировано с дозой АСК 75–150 мг/сут, в имеющихся отечественных и зарубежных рекомендациях четко прописан именно этот диапазон. Прием АСК в дозах менее 75 мг/сут является неэффективным, а в дозах более 150 мг/сут сопряжен с неблагоприятным изменением баланса польза/риска.

Учет индивидуальных характеристик пациента

Существуют факторы, повышающие риск развития осложнений на фоне применения АСК. К ним относятся злоупотребление алкоголем и другими психоактивными веществами; возраст старше 60 лет; необходимость двойной антитромбоцитарной терапии/приема анти-

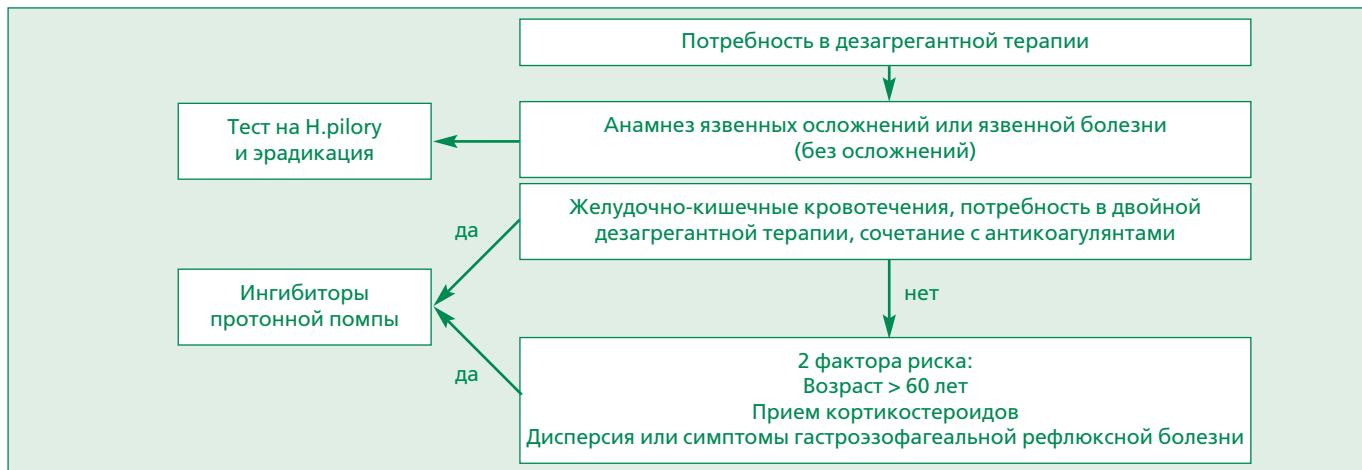


Рисунок. Минимизация гастроинтестинальных осложнений антиагрегантной терапии [23]

коагулянтов; других НПВС; кортикостероидов; отягощенность анамнеза по какой-либо патологии желудочно-кишечного тракта [23]. К этой категории пациентов необходимо подходить особенно тщательно, и в процессе лечения следует проводить постоянный мониторинг состояния слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [23].

Применение защитных средств

В зависимости от риска возникновения гастроинтестинальных осложнений возможны два способа протекции слизистой ЖКТ. При наиболее высоком риске показано проведение стандартных схем эрадикации *H.pylori*. У других больных внедрение в комплексную схему лечения ингибиторов протонной помпы, в частности пантопразола, позволяет значительно уменьшить количество осложнений со стороны ЖКТ. Схема назначения представлена на рисунке.

Следует отметить, что использование препаратов из группы H_2 -блокаторов возможно в случае, если больной получает двойную антитромбоцитарную терапию [23]. Вопрос взаимодействия клопидогрела и ингибиторов протонной помпы пока окончательно не решен.

Выбор формы АСК

Внедрение в широкую практику кишечнорастворимых форм АСК не позволило решить проблему возникновения осложнений со стороны ЖКТ. Это связано с тем, что такие эффекты обусловлены системным влиянием АСК. К числу возможных механизмов относят индукцию апоптоза, повышение окислительного стресса, снижение синтеза простагландинов и других веществ, защищающих слизистую ЖКТ [24].

Одним из вариантов снижения количества гастроинтестинальных осложнений, особенно так называемых «малых», относящихся к группе НПВС-гастроиэнтеропатий, является использование комбинированной формы, содержащей различные антацидные средства. Применение с этой целью так называемых «бу-

ферных форм» АСК не привело к ожидаемому эффекту, так как в эти препараты входили большие дозы АСК (более 325 мг) [25]. Решением данной проблемы является применение низкодозовых форм АСК, содержащих минимально эффективные дозы препарата (75-150 мг) и антациды (в частности, гидроксид магния).

Использование данного способа повышения безопасности лечения рекомендовано совместными рекомендациями Американской ассоциации сердца и Американской гастроэнтерологической ассоциации [23]. Следует подчеркнуть, что использование кишечнорастворимых форм и добавление антацидов не ведет к снижению частоты кровотечений [23]. Вместе с тем, следует помнить, что развитие даже «малых» или «незначимых» симптомов значимо влияет на приверженность лечению – показатель, чрезвычайно важный при долгосрочной терапии. Именно уменьшение симптомов, связанных с гастропатией, описано при использовании форм АСК, содержащих антациды [23,26].

Заключение

Таким образом, известная уже более 100 лет ацетилсалicyловая кислота до настоящего времени занимает одну из лидирующих позиций в лечении и профилактике ИБС. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний четко говорится о том, что применение антитромбоцитарных средств, в частности АСК, значительно уменьшает риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза. У пациентов, не имеющих клинической симптоматики, увеличение риска геморрагических осложнений (как инсультов, так и гастроинтестинальных) требует дифференцированного применения АСК, учитывая пользу и риски в каждом конкретном случае [27]. Существуют многочисленные способы профилактики осложнений длительной терапии АСК, которые могут применяться в реальной клинической практике.

Литература

1. Chazov E.I. How to reduce mortality from cardiovascular diseases. Ter Arkh 2008;80(8):11-6. Russian (Чазов Е.И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтический архив 2008; 80(8): 11-16).
2. Tereshchenko S.N., Dzhaiani N.A. Antithrombotic therapy as a basis for prevention of cardiovascular complications. Focus on acetylsalicylic acid. Trudnyy patient 2008;11: 25-32. Russian (Терещенко С.Н., Джайани Н.А. Антитромботическая терапия как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Фокус на ацетилсалicyловой кислоте. Трудный пациент 2008;11: 25-32).
3. Panchenko E.P., Kropacheva E.S. Guidelines for antithrombotic therapy in patients with stable manifestations of atherothrombosis. Ateroskleroz 2009; 1(2): 38-54. Russian (Панченко Е.П., Кропачева Е.С. Рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Атеросклероз 2009; 1(2): 38-54).
4. Lupanov V.P. The use of aspirin for secondary prevention of coronary heart disease. Russkiy meditsinskij zhurnal 2005; 13(15):1053-1056. Russian (Лупанов В.П. Применение ацетилсалicyловой кислоты с целью вторичной профилактики коронарной болезни сердца. Русский медицинский журнал 2005; 13(15):1053-1056).
5. Lupanov V.P. The role of aspirin in prevention of atherosclerosis and its complications. Russkiy meditsinskij zhurnal 2007; 15(16): 1245-1248. Russian (Лупанов В.П. Роль ацетилсалicyловой кислоты в профилактике атеросклероза и его осложнений. Русский медицинский журнал 2007; 15(16): 1245-1248).
6. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009;373(9678):1849-1860.
7. Patrono C., Baigent C. Antiplatelet therapy: aspirin for asymptomatic atherosclerosis? Nat Rev Cardiol 2010;7(6):306-7.
8. Ogawa H., Nakayama M., Morimoto T. et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2008;300(18):2134-2141.
9. Belch J., MacCuish A., Campbell I. et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. BMJ 2008;337:a1840.
10. De Berardis G., Sacco M., Strippoli G.F. et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009;339:b4531.
11. Haynes R., Bowman L., Armitage J. Aspirin for primary prevention of vascular disease in people with diabetes. BMJ 2009;339:b4596.
12. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. The Experts Committee of RMSAH and RSSC. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2008; 7(6) prilozhenie 2:1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Комитет экспертов РМОАГ и ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) приложение 2:1-32).
13. National guidelines for diagnosis and treatment of stable stenocardia. The Experts Committee of RSSC. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2008; 7(6) prilozhenie 4:1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Комитет экспертов ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6) приложение 4:1-32).
14. Pearson T.A., Blair S.N., Daniels S.R. et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. Circulation 2002;106(3):388-391.
15. 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.
16. National guidelines for diagnosis and treatment of patients with myocardial infarction. The Experts Committee of RSSC. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2008; 6(8) prilozhenie 1:1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Комитет экспертов ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;6(8) приложение 1:1-32).
17. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2008 Dec;29(23):2909-45.
18. Okrainec K., Platt R., Pilote L., Eisenberg M.J. Cardiac medical therapy in patients after undergoing coronary artery bypass graft surgery: a review of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol 2005;45(2):177-184.
19. Samko A.N., Bakashvili N.G., Lupanov V.P. et al. Everolimus-coated stent to treat patients with various forms of coronary heart disease. Kardiologicheskiy vestnik 2009; I (XVI) 1: 29-32. Russian (Самко А.Н., Бакашвили Н.Г., Лупанов В.П. и др. Покрытые эверолимусом стенты для лечения больных с различными формами ишемической болезни сердца. Кардиологический вестник 2009; I (XVI) 1: 29-32).
20. Savage M.P., Goldberg S., Bove A.A. et al. Effect of thromboxane A2 blockade on clinical outcome and restenosis after successful coronary angioplasty. Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial (M-HEART II). Circulation 1995; 92(11): 3194-3200.
21. Lanza F.L. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 1998;93(11):2037-46.
22. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST elevation. The CURE trial investigators. N Engl J Med 2001; 345(7): 494-502.
23. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol 2008;52(18):1502-1517
24. Scheiman J.M. Strategies to reduce the GI risks of antiplatelet therapy. Rev Cardiovasc Med 2005;6 Suppl 4:S23-31.
25. García Rodríguez L.A., Hernández-Díaz S., de Abajo F.J. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. Br J Clin Pharmacol 2001;52(5):563-571.
26. Drug facts and comparisons 2007. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
27. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehab 2007;14 (Supp 2): E1-E40.

Поступила 02.09.2010

Принята в печать 11.10.2010

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ: ОТ ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА К ВЫБОРУ ОПТИМАЛЬНОЙ КОМБИНАЦИИ

О.Д. Остроумова*, Е.А. Смолярчук, И.В. Хворостянная

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

Новые подходы к лечению артериальной гипертонии: от выбора оптимального препарата к выбору оптимальной комбинации

О.Д. Остроумова*, Е.А. Смолярчук, И.В. Хворостянная

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

Сформулированы возможные показания к выбору разных двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций. Показаны преимущества комбинации ингибитора аngiotensin-превращающего фермента с антагонистом кальция в плане антигипертензивной эффективности, органопротекции, положительных метаболических свойств. Рассмотрены клинические аспекты применения комбинации ингибитора аngiotensin-превращающего фермента с тиазидным диуретиком, ее возможные побочные эффекты и пути их минимизации.

Ключевые слова: артериальная гипертония, комбинированная антигипертензивная терапия, ингибитор аngiotensin-превращающего фермента, антагонист кальция, тиазидный диуретик.

РФК 2010;6(5):709-716

New approaches of the hypertension treatment: from choosing the best drug to choose the optimum drugs combination

О.Д. Остроумова*, Е.А. Смолярчук, И.В. Хворостянная

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

The possible indications for the choice of two component antihypertensives combinations are presented. The advantages of ACE inhibitor+calcium channel blocker combination are shown in terms of antihypertensive efficacy, organoprotective properties, and positive metabolic effects. Clinical aspects of ACE inhibitor+thiazide diuretic combination usage, its possible side effects and ways to minimize them are considered.

Key words: hypertension, combined antihypertensive therapy, ACE inhibitors, calcium antagonists, thiazide diuretics.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):709-716

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

Введение

Согласно современным представлениям, основной задачей антигипертензивной терапии (АГТ) является не только достижение целевого уровня артериального давления (АД), но и улучшение прогноза – снижение смертности и защита органов-мишенией (сердца, мозга, почек) [1]. Как показали крупные клинические исследования, для решения данной задачи большинству пациентов с артериальной гипертонией (АГ) требовалось применение комбинации из двух и более препаратов [2]. В настоящее время комбинированная АГТ становится одним из основных направлений в ведении пациентов с АГ. Современные подходы к лечению АГ значительно расширили показания к комбинированной АГТ: с нее рекомендуется начинать лечение, минуя стадию монотерапии, у больных со 2-3 степенью АГ и даже с 1 степенью АГ при наличии высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. При этом приоритет отдается фиксированным комбинациям, содержащим в одной таблетке два антигипертензивных средства (АГС) [1]. При этом ис-

следования, сравнивающие антигипертензивную эффективность и безопасность разных фиксированных комбинаций между собой, крайне малочисленны. В последнее десятилетие активно изучаются органопротективные эффекты разных АГС. Проведено большое количество исследований, доказывающих их положительное влияние на органы-мишени, в том числе на функции эндотелия. Однако изучение органопротективного действия фиксированных комбинаций АГС только начинается.

Рациональные комбинации антигипертензивных средств

В таблице 1 приведены рациональные комбинации АГС и некоторые существующие в настоящее время фиксированные комбинации.

В Рекомендациях по лечению АГ (американских, европейских, российских) отражены подходы к выбору группы антигипертензивных препаратов в разных клинических ситуациях, тогда как подходы к выбору рациональных комбинаций у разных подгрупп пациентов с АГ не разработаны вовсе [1, 3, 4]. При этом во всех Рекомендациях по лечению АГ приоритет отдается именно комбинированной терапии. В этой связи в готовящейся 4-ой редакции российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ (2010 г.) впервые в мире предпринимается попытка разработать показания к вы-

Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профболезней МГМСУ

Смолярчук Елена Анатольевна – к.м.н., старший лаборант той же кафедры

Хворостянная Ирина Викторовна – аспирант той же кафедры

Таблица 1. Некоторые рациональные комбинации АГП и фиксированные комбинации АГС, применяемые в России

Рациональные комбинации АГС	Фиксированные комбинации АГС
Диуретик + БАБ	<ul style="list-style-type: none"> • атенопол 50 или 100 мг + хлорталидон 25 мг • бисопролол 2,5; 5 или 10 мг + гидрохлортиазид 6,25 мг
Диуретик + ИАПФ (или АРА II)	<ul style="list-style-type: none"> • лозартан 50 (100) мг + гидрохлортиазид 12,5 мг • лизиноприл 10 или 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг • валсартан 80 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг • эналаприл 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг • мозексиприл 15 мг + гидрохлортиазид 25 мг • периндоприл 2 (4) мг + индапамид 0,625 (1,25) мг • фозиноприл 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг • эналаприлат 10 или 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 или 25 мг
АК + ИАПФ (или АРА II)	<ul style="list-style-type: none"> • верапамил замедленного высвобождения 180 мг + трандолаприл 2 мг • лизиноприл 10 мг + амлодипин 5 мг • валсартан 160 мг + амлодипин 5 мг
АК дигидропиридиновый + БАБ альфа1-адреноблокатор + БАБ альфа1-адреноблокатор + ИАПФ	<ul style="list-style-type: none"> • фелодипин 5 мг + метопролол 47,5 мг

БАБ – бета-адреноблокатор, ИАПФ – ингибитор АПФ, АРА II – антагонист рецепторов ангиотензина II, АК – антагонист кальция

буру двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций в конкретных клинических ситуациях.

Основные показания к назначению рациональных комбинаций АГС представлены в таблицах 2 и 3.

Возможности применения наиболее часто используемых комбинаций АГС

Ингибитор АПФ+тиазидный диуретик

В данной статье мы рассмотрим возможности применения двух наиболее часто используемых двухкомпонентных комбинаций антигипертензивных препаратов – ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) с тиазидным диуретиком (ТД) и ИАПФ с дигидропиридиновым антагонистом кальция (АК).

В настоящее время наиболее часто назначаемой комбинацией АГС является сочетание ИАПФ и ТД. Высокая эффективность и безопасность данной комбинации

при лечении АГ отмечены в рекомендациях ВНОК, ЕОК-ЕОГ и JNC VII [1,3,4]. Рациональность сочетания ИАПФ с ТД для лечения больных АГ полностью обоснована. Так, антигипертензивное действие ИАПФ основано, в первую очередь, на уменьшении продукции ангиотензина II (АТ II), поэтому их эффект наиболее выражен у пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что и было показано в целом ряде исследований [5]. При этом антигипертензивный эффект всех диуретиков ограничен неизбежно возникающими на фоне их применения реактивной гиперренинемией и вторичной гиперальдостеронемией, связанными с активацией РААС. Выраженность последних значительно снижается при одновременном назначении ИАПФ. Поэтому совместное применение ИАПФ и диуретиков позволяет значительно повысить эффективность обоих препаратов и чаще достигать целевого уровня артериального давления (АД)

Таблица 2. Преимущественные показания к назначению рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов

Комбинация АГС	Преимущественные показания
ИАПФ + ТД	ХСН; диабетическая и недиабетическая нефропатия; МАУ; ГЛЖ; СД; МС; пожилые пациенты; ИСАГ
ИАПФ + АК	ИБС; ГЛЖ; атеросклероз сонных и коронарных артерий; дислипидемия; СД; МС; пожилые пациенты; ИСАГ
АРА II + ТД	ХСН; недиабетическая нефропатия; МАУ; ГЛЖ; СД; МС; пожилые пациенты; ИСАГ; кашель при приеме ИАПФ
АРА II + АК	ИБС; ГЛЖ; атеросклероз сонных и коронарных артерий; дислипидемия; СД; МС; пожилые пациенты; ИСАГ; кашель при приеме ИАПФ
АК + ТД	ИСАГ; пожилые пациенты; ИБС
АК + БАБ	ИБС; атеросклероз сонных и коронарных артерий; тахиаритмии; ИСАГ; пожилые пациенты; беременность
ТД + БАБ	ХСН; перенесенный ИМ; тахиаритмии

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИСАГ – изолированная систолическая АГ; ИМ – инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет; МС – метаболический синдром; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; МАУ – микроальбуминурия; ТД – тиазидные диуретики

Таблица 3. Рекомендации по выбору рациональных и возможных комбинаций антигипертензивных препаратов для лечения больных АГ в зависимости от клинической ситуации

Поражение органов-мишеней	
ГЛЖ	АРА II/ИАПФ с ТД или АК
Бессимптомный атеросклероз	АРА II/ИАПФ с АК
Микроальбуминурия	АРА II/ИАПФ с ТД
Поражение почек	АРА II/ИАПФ с ТД
Ассоциированные клинические состояния	
Предшествующий МИ	Любые рациональные комбинации антигипертензивных препаратов
Предшествующий ИМ	БАБ/АК с АРА II/ИАПФ, БАБ с АК
ИБС	БАБ или АК с АРА II или ИАПФ
ХСН	АРА II/ИАПФ с БАБ и ТД
Почечная недостаточность/Протеинурия	АРА II/ИАПФ с петлевым диуретиком
Заболевания периферических артерий	АК с АРА II/ИАПФ
Особые клинические ситуации	
Пожилые	АРА II/ИАПФ с АК/ТД
ИСАГ	АК с ТД, АК или ТД с АРА II/ИАПФ
Метаболический синдром	АРА II/ИАПФ с АК/ТД
Сахарный диабет	АРА II/ИАПФ с АК/ТД
Беременность	Метилдопа с АК/БАБ

[5]. У больных с нормо- и низкорениновой АГ эффективность ИАПФ невысока, но добавление диуретика помогает повысить активность ренина, восстановив чувствительность к ИАПФ. В результате эта комбинация эффективно снижает АД практически у всех пациентов независимо от исходной активности РААС, что позволяет использовать ее при нормо- и даже гипорениновой формах АГ [5].

Дополнительное снижение АД при применении данной комбинации также обусловлено потенцированием ингибиторами АПФ натрийуретического эффекта мочегонных препаратов с повышением их эффективности. Совместное применение ИАПФ и диуретиков приводит к аддитивному антигипертензивному эффекту при использовании меньших доз обоих антигипертензивных средств [5].

Ингибиторы АПФ предотвращают развитие гипокалиемии, возникающей в результате стимуляции выработки альдостерона под действием диуретиков, за счет уменьшения активности ангиотензина II и снижения концентрации альдостерона. Это способствует обратному всасыванию калия, теряющему при назначении мочегонных препаратов. Одновременно совместное применение ИАПФ и диуретиков способствует

усиленному выведению натрия из организма, уменьшая тем самым нагрузку объемом [5]. При проведении комбинированной терапии очень важны метаболические эффекты ТД и ИАПФ, особенно их влияние на инсулинерезистентность, так как ее наличие связано с увеличением сердечно-сосудистого риска у больных АГ [2]. Применение диуретиков сопряжено с отрицательным влиянием на углеводный, липидный и пуриновый обмены, повышением уровня мочевой кислоты, глюкозы и холестерина в крови, которое значительно ограничивается при совместном применении с ИАПФ, противодействующими неблагоприятному влиянию мочегонных препаратов [5].

При наличии множества положительных моментов существуют несколько проблем, связанных с использованием комбинации ИАПФ и диуретика. Используя данную комбинацию в качестве средства первого выбора, можно опасаться развития гипотонии из-за эффекта первой дозы. Добавление ИАПФ к мочегонному средству может ухудшить функцию почек у больных с сердечной недостаточностью, однако эти проблемы можно решить посредством тщательного контроля за больным в первые дни лечения и постепенного титрования дозы ИАПФ [5].

Снижение доз диуретика и ИАПФ в рациональной комбинации происходит не только без потери, но даже с увеличением антигипертензивного эффекта и снижением частоты возникновения побочных явлений при лечении этой комбинацией препаратов. Применение комбинации ИАПФ+диуретик позволяет достигать целевого уровня АД более чем у 80% больных АГ. Имея высокую антигипертензивную эффективность, эта комбинация доказала разноплановый органопротективный эффект в виде уменьшения выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), нефропротекции и способности восстанавливать нарушенную эндотелиальную функцию [5]. Данная комбинация антигипертензивных препаратов предназначена, в первую очередь, пациентам с хронической сердечной недостаточностью, ГМЛЖ, при диабетической и недиабетической нефропатии. Она также очень эффективна у пожилых пациентов, при изолированной систолической АГ (ИСАГ), а также при неэффективности монотерапии ИАПФ или диуретиками (табл. 2,3).

При комбинированной антигипертензивной терапии ИАПФ и диуретиком принципиально важным остается вопрос о безопасной дозе ТД, так как еще в 1959 г. появилось первое сообщение о том, что гидрохлортиазид (ГХТЗ) может вызывать нарушение толерантности к глюкозе. С этого времени накопилось множество свидетельств о неблагоприятном влиянии ТД на показатели углеводного обмена у больных АГ независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета (СД)

[5]. Помимо неблагоприятного влияния на углеводный обмен тиазидные диуретики могут негативно воздействовать на липидный обмен. Результаты ряда клинических исследований показали, что применение ТД приводит к повышению общего холестерина на 5-20% и триглицеридов – на 15-30% от исходного уровня [6]. В настоящее время доказано, что только низкие дозы тиазидных диуретиков (не более 12,5-25 мг ГХТЗ в сутки) могут быть использованы для постоянного лечения больных АГ, даже в сочетании с ИАПФ. Безопасность низких доз ГХТЗ в сочетании с ИАПФ выявлена в ряде исследований. Так, например, в многоцентровом исследовании, включившем 505 пациентов, применение 12,5 мг ГХТЗ в комбинации с 10 мг лизиноприла уменьшало АД также эффективно, как и 25 мг ГХТЗ [7]. Более высокая доза тиазидного диуретика привела к снижению уровня калия и увеличению уровня глюкозы в плазме крови. Авторы этого исследования сделали вывод, что при неэффективности монотерапии предпочтительно перевести больного на комбинированную терапию вместо увеличения дозы ТД. В еще одном многоцентровом исследовании с участием 402 пациентов к эналаприлу (20 мг/сут) добавляли ГХТЗ (6,25 или 12,5 мг/сут) [8]. Присоединение обеих доз ТД привело к почти двукратному нарастанию антигипертензивного эффекта по сравнению с монотерапией эналаприлом, однако более высокая доза ГХТЗ не имела явного преимущества. Обе дозы ГХТЗ одинаково проявили себя в отношении побочных эффектов и не приводили к метаболическим нарушениям [8]. С учетом имеющихся на сегодняшний день данных оптимальным будет начинать с низких доз ИАПФ (например, лизиноприла 10 мг/сутки) и ТД (6,25-12,5 мг/сут ГХТЗ) с возможным последующим увеличением доз одного или обоих препаратов вдвое (предпочтительнее вначале увеличить вдвое дозу ИАПФ, а затем, при не достижении целевого АД, увеличивать вдвое и дозу ГХТЗ).

Антигипертензивная эффективность комбинации различных ИАПФ с диуретиками подтверждена рядом исследований, в том числе российских [9-13]. Так, например, одним из представителей класса ИАПФ является лизиноприл. В многоцентровом исследовании были изучены антигипертензивная эффективность и влияние на функцию почек терапии ИАПФ лизиноприлом и его фиксированной комбинации с диуретиком ГХТЗ у больных АГ [13]. В исследовании участвовали 58 пациентов (27 мужчин и 31 женщина) 33-75 лет (55,0±1,5 года) со средней длительностью АГ 12,3±1,4 г. У 61% больных имела место АГ 1 степени и у 39% – 2 степени (классификация ВНОК 2007 г.). Через 2 недели «чистого фона» все больные начинали лечение лизиноприлом в дозе 10 мг/сут однократно утром. Через 2 недели у больных, не достигших це-

левого уровня АД (<140/90 мм рт.ст., а при наличии сахарного диабета <130/80 мм рт.ст.), доза лизиноприла удваивалась (20 мг/сут). Если монотерапия лизиноприлом не позволяла достичь целевого уровня АД, то к лечению добавляли диуретик ГХТЗ в виде фиксированной комбинации с лизиноприлом (20 мг лизиноприла/12,5 мг ГХТЗ) по одной таблетке однократно утром и назначали дополнительный визит через 2 недели для оценки эффективности препарата. При не достижении целевого уровня АД на фоне комбинированной терапии доза данной фиксированной комбинации удваивалась (40 мг лизиноприла/25 мг ГХТЗ, соответственно). Состояние функции почек как органа-мишени при АГ и ее динамику оценивали при помощи пробы Реберга с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и определения микроальбуминурии (МАУ) в суточной моче [13].

Авторы отмечают, что на фоне монотерапии лизиноприлом в дозе 10-20 мг/сут в целом по группе через 4 недели терапии происходило достоверное снижение АД со 151,2±1,2/92,2±1,2 до 137,2±1,2/85,8±1,2 мм рт.ст. (Δ АД=-14,0±1,0/-6,4±0,8; $p<0,001$). Целевого уровня АД достигли 37% больных, остальных пациентов перевели на фиксированную комбинацию с 12,5 мг ГХТЗ. За 16 недель лечения в среднем по группе АД снизилось со 151,2±1,2/92,2±1,2 до 127,4±1,0/79,2±0,9 мм рт.ст. (Δ АД=-23,8±1,5/-13,0±1,1; $p<0,001$). Достоверной динамики ЧСС не отмечено. Целевого АД достигли 98% пациентов [13].

Поскольку больные с почечной недостаточностью не включались в исследование, уровень креатинина крови у всех пациентов, по данным этого исследования, оставался в пределах 63,7-140 (89,2±2,4) мкмоль/л. СКФ колебалась от 69,8 до 187,1 (98,7±4,5) мл/мин. У 28% больных выявлена гиперфильтрация. МАУ была выявлена у 72% больных. Суточная экскреция альбумина составила 5,0-290 (45,3±6,0) мг/сут. Выраженность МАУ нарастала с увеличением тяжести АГ ($r=0,57$, $p=0,003$) от 37,1±4,4 мг/сут при 1 степени до 58,8±13,9 мг/сут при 2 степени тяжести АГ ($p=0,003$) [13].

Авторы также отметили, что лечение лизиноприлом в виде монотерапии и его фиксированной комбинацией с ГХТЗ привело к снижению уровня МАУ более чем в 2 раза (Δ МАУ=-28,6±3,9 мг/сут; $p<0,001$). Также отмечено увеличение СКФ с 80,8±2,6 до 97,7±3,0 мл/мин (Δ СКФ=20,7±3,4 мл/мин; $p<0,001$) у больных с исходно нормальной и сниженной СКФ и уменьшению СКФ со 145,7±5,1 до 120,2±7,3 мл/мин (Δ СКФ=-26,9±7,3 мл/мин; $p=0,005$) при исходной гиперфильтрации. Разнонаправленное влияние терапии на СКФ у больных с исходно нормальной и повышенной СКФ является положительным моментом, по-

скольку гиперфильтрация рассматривается как основной неиммунный механизм развития гипертонической нефропатии, ведущей к снижению СКФ, прогрессированию АГ и развитию почечной недостаточности [2, 5, 14]. Это подтверждается наличием отрицательной корреляционной зависимости уровня креатинина крови от СКФ. Отсутствие снижения СКФ на фоне антигипертензивной терапии у больных без гиперфильтрации свидетельствует об отчетливом нефропротективном эффекте терапии. Снижение уровня МАУ за 16 недель терапии произошло у всех больных (100%), с нормализацией – у 88% больных с исходно повышенной МАУ[13].

По сообщению исследователей, в группе больных, оказавшихся «нечувствительными» к монотерапии лизиноприлом и имевших исходно достоверно более высокий уровень креатинина крови и более низкую СКФ, комбинированная терапия лизиноприлом с ГХТЗ благоприятно воздействовала на функцию почек в виде статистически значимого снижения уровня МАУ с $53,1 \pm 9,2$ до $20,4 \pm 5,4$ мг/сут (Δ МАУ= $-32,7 \pm 5,8$ мг/сут; $p < 0,001$) и увеличения СКФ с $87,4 \pm 4,2$ до $113,3 \pm 3,5$ мл/мин (Δ СКФ= $25,9 \pm 3,1$ мл/мин; $p < 0,001$) [13].

Следует обратить внимание, что биохимические показатели сыворотки крови (калий, натрий, глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза) на фоне терапии обоими препаратами достоверно не изменились. Переносимость лизиноприла и его фиксированной комбинации с ГХТЗ была хорошей, различий в переносимости выявлено не было. Нежелательные явления в виде сухого кашля были у одного больного, имели легкую степень выраженности и прошли самостоятельно после отмены препарата [13].

Имеются также данные об эффективности и безопасности комбинации и других ИАПФ, например эналаприла, периндоприла, мозексиприла, фозиноприла, с тиазидными и тиазидоподобными диуретиками [9-12]. В настоящее время в России имеется множество фиксированных комбинаций разных ИАПФ с ТД. Реальное клиническое значение при выборе ИАПФ имеют некоторые особенности фармакокинетики ингибиторов АПФ: биодоступность, биотрансформация, пути элиминации и продолжительность торможения активности АПФ [2]. Следует отдавать предпочтение длительнодействующим ИАПФ (24 часа), учитывать пути выведения (если ИАПФ выводится через почки, то при наличии нарушения их функции требуется коррекция дозы), а также наличие метаболизма в печени (все длительнодействующие ИАПФ, кроме лизиноприла, являются пролекарствами и, следовательно, в случае нарушения функции печени их эффект будет уменьшаться). Указанные обстоятельства позволяют по фармакокинетическим свойствам разделить ИАПФ

на 2 группы [2]:

- ИАПФ, являющиеся активными веществами (каптоприл, лизиноприл);
- пролекарства: предшественники ИАПФ (фозиноприл, все карбоксиалкилдипептиды, за исключением лизиноприла).

Пролекарства превращаются в активную форму путем гидролиза эфирной связи при прохождении через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и печени (например, эналаприл превращается в эналаприлат). Действие препаратов этой группы развивается медленнее и длится дольше. Кроме того, при нарушении функции печени (циррозы печени, тяжелые гепатиты и т.п.) эффективность их снижается и требуется коррекция дозы.

Однако практически все исследования с использованием ИАПФ и диуретика за редким исключением [9, 12] не ставили перед собой цель оценить эффективность и безопасность лечения комбинацией препаратов. Как правило, речь шла либо об ИАПФ, либо о диуретике, а второй препарат присоединялся только при неэффективности первого, что диктует необходимость дальнейших исследований.

Следовательно, комбинация ИАПФ и диуретика может использоваться в ряде клинических ситуаций, например у пожилых больных, пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, с целью нефропротекции, а также при наличии хронической сердечной недостаточности.

Ингибитор АПФ+антагонист кальция

В последние годы на лидирующие роли среди двухкомпонентных схем АГТ вышла комбинация ИАПФ и АК, во многом благодаря результатам исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial) [15].

Как ИАПФ, так и АК снижают АД за счет эффекта вазодилатации. Кроме того, оба класса этих антигипертензивных препаратов обладают и натрийуретическим действием. Однако пути реализации антигипертензивного действия ИАПФ и АК кардинально различаются. Вазодилатирующее действие АК реализуется за счет препятствия входа ионов кальция в клетку [16], а ИАПФ опосредуется через РААС [2,5]. Это определяет потенцирование действия препаратов данных классов при их совместном применении у больных АГ. Подобная комбинация эффективна при высоко- и низкорениновых формах АГ. Совместное применение ИАПФ и АК позволяет нейтрализовать активацию контргуляторных механизмов, снижающую антигипертензивную эффективность лекарственных средств. Например, ИАПФ подавляют активность РААС и симпатоадреналовой системы, активация которых снижает эффективность АК [17]. Совместное применение этих компонентов позволяет также значительно уменьшить частоту появле-

ния побочных эффектов терапии. Побочные эффекты дигидропиридиновых АК первых поколений (активация симптоадреналовой системы, периферические отеки) при присоединении к лечению ИАПФ не возникают или бывают менее выражены. Применение АК позволяет уменьшить частоту возникновения сухого кашля, который относится к наиболее частым побочным эффектам лечения ИАПФ [5].

Помимо высокой эффективности и отличной переносимости совместное применение ИАПФ и АК обладает еще одним важным преимуществом — выраженным органопротективным действием, в частности ренопротективным [13]. Это особенно важно, поскольку ухудшение функции почек является одним из серьезных осложнений АГ, СД и атеросклеротического поражения сосудов. При АГ основное повреждающее действие на почку оказывает повышенное внутриклубочковое давление [2, 5], а ИАПФ и АК способны уменьшать внутриклубочковое давление. При этом первые воздействуют преимущественно на эfferентные артериолы клубочков почек, последние — на afferентные сосуды, поэтому их комбинация оказывает аддитивный эффект [18]. Совместное применение препаратов этих 2 классов приводит к выраженному уменьшению внутриклубочкового давления и экскреции альбумина. Следовательно, данная комбинация может быть рекомендована в первую очередь пациентам с гипертонической и диабетической нефропатией. Следует отметить, что ИАПФ и АК обладают положительными метаболическими свойствами (улучшают углеводный и липидный обмены), что делает эту комбинацию привлекательной для пациентов с нарушенным липидным и углеводным обменом. Фиксированные комбинированные лекарственные формы, содержащие ИАПФ и АК, представлены в таблице 1.

Клиническая эффективность этой комбинации лекарственных препаратов подтверждена еще в исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment), в котором комбинация низких доз АК фелодипина и ИАПФ позволяла достигать целевого значения ДАД у 90% пациентов [19].

Крупнейшим рандомизированным клиническим исследованием, посвященным эффективности разных режимов комбинированной терапии, явилось многоцентровое англо-скандинавское исследование исходов антигипертензивной терапии ASCOT. Оно состояло из двух частей — антигипертензивной и липидснижающей терапии. В антигипертензивной части исследования (ASCOT-BPLA) сравнивали режим терапии БАБ+диуретик с режимом АК+ИАПФ. Первичной целью этой части исследования была оценка влияния двух режимов лечения АГ на суммарную частоту развития нефатального инфаркта миокарда и фатальной ИБС (первичная комбинированная конечная точка) у боль-

ных без клинических проявлений ИБС в начале наблюдения [15]. Вторичными конечными точками были общая летальность, сердечно-сосудистая летальность, частота развития инсульта, суммарная частота развития нефатального инфаркта миокарда и фатальной ИБС, частота развития всех коронарных событий, суммарная частота развития всех сердечно-сосудистых событий, необходимость хирургической реваскуляризации, ухудшение функции почек и развитие СД. В исследование ASCOT были включены 19 527 больных АГ 40-79 лет с АД более 160/100 мм рт.ст. без коронарных заболеваний в анамнезе, не получавших медикаментозной антигипертензивной терапии либо с АД более 140/90 мм рт.ст. на фоне медикаментозного лечения с тремя и более факторами сердечно-сосудистого риска. К последним были отнесены мужской пол (81% больных), возраст старше 55 лет (84%), МАУ или протеинурия (62%), ГМЛЖ по данным ЭКГ и/или ЭхоКГ (55%), курение (33%), СД типа 2 (27%), отягощенный по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям семейный анамнез (26%), отношение общих холестерин/холестерин липопротеидов высокой плотности ≥ 6 (14%), инсульт или транзиторная ишемическая атака давностью более 3 месяцев (11%), поражение периферических артерий (6%). Критериями исключения были перенесенный инфаркт миокарда, ИБС, не поддающаяся лечению аритмия, хроническая сердечная недостаточность, повышение уровня триглицеридов в плазме крови более 4,5 ммоль/л, а также существенные отклонения гематологических и биохимических показателей.

В результате рандомизации 9 639 человек были отнесены в группу амлодипин (5-10 мг)±периндоприл (4-8 мг), 9 618 — в группу атенолол (50-100 мг)±тиазидный диуретик бендрофлуметиазид (1,25-2,5 мг). При недостижении целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт.ст. для больных без СД и менее 130/80 мм рт.ст. для больных с СД) в качестве третьего препарата пациентам обеих групп назначали доксазозин GITS 4-8 мг/сут. Комбинированная терапия амлодипином с ИАПФ (±доксазозин) потребовалась 85% больных, а атенололом и бендрофлуметиазидом (±доксазозин) — 91%. Средняя продолжительность антигипертензивной части исследования составила 5,5 лет. Исследование ASCOT было остановлено досрочно по этическим причинам из-за существенных преимуществ лечения комбинацией амлодипина и периндоприла (достижение достоверных различий по показателю общей смертности между группами в пользу комбинации АК с ИАПФ). К моменту завершения исследования АД снизилось со 164/95 до 137/78 мм рт.ст., а его целевой уровень был достигнут в целом у 53% больных. При этом на фоне лечения амлодипином с ИАПФ АД было достоверно ниже на 2,7/1,9 мм рт.ст., чем при тера-

ции на основе атенолола и тиазидного диуретика, которое к концу исследования составляло 136/77 и 138/79 мм рт.ст., соответственно [15].

И хотя не было выявлено статистически достоверных различий в частоте развития первичной конечной точки между группами, было установлено достоверное снижение частоты ряда вторичных конечных точек в группе амлодипин+ИАПФ по сравнению с группой атенолол+ТД [15]. Так, лечение амлодипином с ИАПФ ассоциировалось с уменьшением суммарной частоты развития нефатального ИМ, смерти от ИБС и всех коронарных событий на 13% ($p=0,05-0,007$), всех сердечно-сосудистых событий и хирургической реваскуляризации миокарда на 16% ($p<0,001$), общей летальности на 11% ($p=0,02$), сердечно-сосудистой смерти на 24% ($p=0,001$), фатального и нефатального инсульта на 23% ($p=0,0003$) [15]. При этом частота возникновения нестабильной стенокардии снизилась на 32% ($p=0,01$) при одинаковой частоте стабильной стенокардии. Обращает на себя внимание значительное (на 30%) уменьшение в ходе лечения амлодипином и ИАПФ числа случаев впервые выявленного СД ($p<0,0001$), а также риска развития хронической почечной недостаточности на 15% ($p=0,02$).

Результаты исследования ASCOT открыли новые перспективы для комбинированной терапии АГ как тактики лечения первого выбора. В этом многоцентровом исследовании у пациентов с АГ без клинических признаков ИБС установлена возможность предупреждения коронарных событий, инсультов, снижения общей и сердечно-сосудистой смертности с помощью определенного режима комбинированной антигипертензивной терапии – комбинации дигидропиридинового АК с ИАПФ.

Как уже было сказано выше, сочетание ИАПФ и АК обладает мощным антигипертензивным действием, поэтому подобная комбинация эффективна даже для лечения рефрактерной АГ. В этой связи представляют особый интерес данные, полученные проф. И.И. Шапошником [20]. В этом исследовании приняли участие 40 больных с рефрактерной АГ (при приеме не менее 3-х антигипертензивных препаратов в течение не менее полугода отсутствовал должный антигипертензивный эффект). Назначение лизиноприла (Диротона) в дозе 10 мг в сочетании с 5 мг амлодипина (Нормодипина) позволило сразу же (через 4 недели лечения) добиться целевых уровней АД у половины больных (52,5%). Следует отметить, что в настоящее время существует фиксированная комбинация 10 мг лизиноприла и 5 мг амлодипина – Экватор (см. табл. 1). Оставшимся пациентам была увеличена доза нормодипина до 10 мг: после такой коррекции лечения еще через 4 недели число больных, имевших целевой уровень АД, составило уже 82,1%. Пациентам, у которых АД по-

прежнему оставалось повышенным, была увеличена и доза лизиноприла (до 20 мг), что позволило зафиксировать целевое АД почти у всех наблюдаемых больных – 94,7%. Также хотелось подчеркнуть, что это соответствует двум таблеткам фиксированного комбинированного препарата Экватор. Оставшимся пациентам к терапии был добавлен третий препарат – диуретик ГХТЗ в дозе 12,5-25 мг, и количество больных с целевым уровнем достигло 100%. При этом автор отмечает очень хорошую переносимость данной комбинации: из исследования выбыли всего лишь 2 пациента (по одному из-за сухого кашля и отеков лодыжек). Это также не является случайным, поскольку, как было подробно рассмотрено выше, совместное назначение ИАПФ и АК позволяет полностью или частично нейтрализовать побочные эффекты обоих препаратов (снизить вероятность развития отеков и сухого кашля).

Данная комбинация обладает также органопротективными свойствами: кардио-, нефро- и вазопротективными. Так, например, получены данные об улучшении функции эндотелия на фоне 12-недельной монотерапии амлодипином, лизиноприлом и их произвольной комбинацией. Это исследование было проведено у 42 больных АГ 1-2 степени в возрасте 45–60 лет [21]. АД достоверно снизилось во всех группах, причем в группе комбинированной терапии – в наибольшей степени; также во всех группах отмечено достоверное улучшение функции эндотелия.

Заключение

Учитывая вышесказанное, эксперты РМОАГ и ВНОК предложили в 4-ой, обсуждаемой сегодня новой редакции российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ считать комбинацию АК и ИАПФ предпочтительной в следующих клинических ситуациях – ИБС, диабетическая и недиабетическая нефропатия, МАУ, ГМЛЖ, СД, метаболический синдром, пожилой возраст, ИСАГ, дислипидемии (см. также табл. 2 и 3). Эта комбинация представляется особо показанной в случае наличия ИБС, атеросклероза периферических и/или сонных артерий, церебропротекции.

Таким образом, комбинированная терапия, прежде всего фиксированные комбинации АГС, является на сегодняшний день терапией первой линии в лечении АГ. Требует дальнейшей разработки стратегия выбора оптимальной двухкомпонентной схемы АГТ в различных клинических ситуациях, что диктует необходимость как дальнейших научных исследований, так и внесения дополнений в существующие сегодня рекомендации по лечению АГ. Комбинации ИАПФ с диуретиком или АК являются в настоящее время наиболее часто называемыми, наиболее изученными из всех двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций в плане высокой эффективности, в том числе снижения риска раз-

вития сердечно-сосудистых и почечных осложнений, и безопасности. Обе эти комбинации могут использоваться в самых разных клинических ситуациях. При наличии некоторых общих показаний — пожилой возраст, ИСАГ, метаболический синдром, СД — имеются и некоторые особенности выбора между этими двумя комбинациями. Так, комбинация ИАПФ и диуретика

представляется комбинацией первого выбора при наличии хронической сердечной недостаточности, а также в плане нефропротекции. В то же время, комбинация ИАПФ с АК выглядит наиболее предпочтительной при наличии сопутствующей ИБС, атеросклероза периферических и/или сонных артерий, а также в плане церебропротекции.

Литература

1. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. The Experts Committee of RMSAH and RSSC. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2008; 7(6) prilozhenie 2:1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Комитет экспертов РМСАГ и ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) приложение 2:1-32).
2. Chazov E.I., Chazova I.E., editors. Guidelines for arterial hypertension. M.: Media Medika; 2005. S.596-610, 655-677. Russian (Чазов Е.И., Чазова И.Е., редакторы. Руководство по артериальной гипертонии. М.: Медиа Медика; 2005. С.596-610, 655-677).
3. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25(6): 1105-87.
4. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report. Hypertension 2003; 42(6): 1206-1252.
5. Chazova I.E., Ratova L.G. Combination therapy of hypertension. M.: Media Medika; 2007. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертонии. М.: Медиа Медика; 2007).
6. Johnson B.F. The emerging problem of plasma lipid changes during antihypertensive therapy. J Cardiovasc Pharmacol 1982;4 Suppl 2:S213-21.
7. Chrysant S.G. The Lisinopril-Hydrochlorthiazide Group. Antihypertensive effectiveness of low-dose hydrochlorthiazide combination. A large multicentral study. Arch Intern Med 1994; 154(7): 737-43.
8. Antonios T.F., Cappuccio F.P., Markandu N.D. et al. A diuretic is more effective than a beta-blocker in hypertensive patients not controlled on amlodipine and lisinopril. Hypertension 1996; 27(6): 1325-8.
9. Chazova I.E., Ratova L.G. KLIP-AKKORD: full dose fixed combination in the treatment of 6,346 patients with hypertension. Bolezni serdtsa i sosudov 2006; 3: 25-30. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г. от имени исследователей КЛИП-АККОРД. КЛИП-АККОРД: полнодозовая фиксированная комбинация в лечении 6 346 пациентов с артериальной гипертонией. Болезни сердца и сосудов 2006; 3: 25-30).
10. Belenkov Yu.N., Chazova I.E., Ratova L.G. et al. Evaluating of the moexipril efficacy in patients with mild or moderate arterial hypertension and left ventricular hypertrophy (ENIGMA trial). Sistemnye gipertenzii 2005; 1: 22-5. Russian (Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Ратова Л.Г. и др. Оценка эффективности мэксиприла у больных легкой и умеренной артериальной гипертонией с гипертрофией миокарда левого желудочка (исследование ЭНИГМА). Системные гипертензии 2005; 1: 22-5).
11. Pool J.L., Cushman W.C., Saini R.K. et al. Use of the factorial design and quadratic response surface models to evaluate the fosinopril and hydrochlorthiazide combination therapy in hypertension. Am J Hypertens 1997; 10(1): 117-23.
12. Patel A.; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370(9590): 829-40.
13. Chazova I.E., Ratova L.G., Kolos I.P. et al. Nephroprotection in the treatment of hypertensive patients (results of IRIS trial). Sistemnye gipertenzii 2005; 1: 3-6. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Колос И.П. и др. Нефропротекция в лечении больных артериальной гипертонией (результаты исследования ИРИС). Системные гипертензии 2005; 1: 3-6).
14. Sommers SC, Melamed J. Renal pathology of essential hypertension. Am J Hypertens 1990; 3 (7): 583-7.
15. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. 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-Scandinavia Cardiac Outcomes Trial – Blood-Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2005; 366(9489): 895-906.
16. Coldberg A.I., Dunlay M.C., Sweet C.S. Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonists, compared with hydrochlorthiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. Am J Cardiol 1995; 75(12): 793-5.
17. Elliott H.L., Meredith P.A. Clinical implications of the trough-peak ratio. Blood Pressure Monit 1996; 6 (suppl 1): 47-51.
18. Johnston D.L., Lesowray R., Humen D.P., Kostuk W.J. Clinical and hemodynamic evaluation of propranolol in combination with verapamil, nifedipine and diltiazem in exertional angina pectoris: a placebo-controlled, double-blind, randomized, cross-over study. Am J Cardiol 1985; 55(6): 680-7.
19. Hansson I., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998; 351(9118): 1755-62.
20. Ostroumova O.D., Shaposhnik I.I., Paukov S.V. et al. Combination therapy of hypertension: what's new? Russkiy meditsinskiy zhurnal 2007;15(20):3-7. Russian (Остроумова О.Д., Шапошник И.И., Павлов С.В. и др. Комбинированная терапия артериальной гипертонии: что нового? Русский медицинский журнал 2007;15(20):3-7).
21. Davidovich I.M., Petrichko T.A. Combined therapy with amlodipin and lisinopril in arterial hypertension: efficacy of a low-dose combination. Ter Arkh 2006;78(5):65-8. Russian (Давидович И.М., Петричко Т.А. Комбинированная терапия амлодипином и лизиноприлом в лечении больных артериальной гипертензией: эффективность низкодозовой комбинации. Тер Архив 2006;5:1-4).

Поступила 24.09.2010

Принята в печать 13.10.2010

ПРЕПАРАТЫ КАЛИЯ И МАГНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

А.М. Шилов, М.В. Мельник*, А.О. Осия, А.С. Лишута

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Препараты калия и магния при лечении сердечно-сосудистых заболеваний в практике врача первичного звена здравоохранения
А.М. Шилов, М.В. Мельник*, А.О. Осия, А.С. Лишута
Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Обсуждается роль дефицита магния и калия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Представлены результаты исследований эффективности применения препаратов магния и калия в кардиологической практике. Показано значение калия и магния для предупреждения прогрессирования атеросклероза, артериальной гипертонии, эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности. Показаны преимущества применения комбинированных препаратов магния и калия.

Ключевые слова: дефицит калия, дефицит магния, артериальная гипертония, аритмии, ишемическая болезнь сердца.
РФК 2010;6(5):717-721

Potassium and magnesium drugs in the treatment of cardiovascular diseases in the practice of primary care physician

A.M. Shilov, M.V. Melnik*, A.O. Osya, A.S. Lishuta
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8/2, Moscow, 119991 Russia

Role of magnesium and potassium deficiency in the development of cardiovascular diseases and their complications is discussed. Results of studies on efficacy of magnesium and potassium drugs in cardiology practice are presented. Preventive role of potassium and magnesium in the progression of atherosclerosis, arterial hypertension, endothelial dysfunction and insulin resistance is shown. The advantages of combined magnesium and potassium drugs are shown.

Key words: potassium deficiency, magnesium deficiency, arterial hypertension, arrhythmias, ischemic heart disease.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):717-721

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): melnik.m.v@gmail.com

Введение

По данным ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. Так в 2005 г. от них умерли 17,5 миллионов человек, а в странах Европейского союза ССЗ являются основной причиной каждого второго летального исхода во взрослой популяции населения и составляют более 1,9 миллионов смертей в год [1,2]. Согласно прогнозам экспертов ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания в 2010 году займут лидирующее место в структуре летальности среди социально значимой группы населения в большинстве экономически-развитых стран мира, и уже в 2015 году эта цифра достигнет 20 миллионов человек [1-4]. По данным Фремингемского исследования, проходившего в течение 20 лет, 12% всех случаев естественной смертности приходится на внезапную смерть [4].

Последнее время немаловажную роль в становлении и прогрессировании сердечно-сосудистых забо-

леваний отводится нарушениям электролитного баланса, в частности магния и калия [5-7].

Вследствие этого возрос интерес к проблемам изучения биологической роли калия и магния, их участия в возникновении функциональных расстройств сердечно-сосудистой (СС) и нервной систем, а также роли в этиологии и патогенезе различных заболеваний [8-10]. Важность их оптимального баланса для нормальной жизнедеятельности человеческого организма в настоящее время сложно переоценить.

Биологическая роль магния и калия в организме

Калий и магний – одни из наиболее распространенных катионов в организме. Калий является основным внутриклеточным катионом большинства тканей и органов. В условиях нормы в клетке его содержится 150-160 ммоль/л, а в сыворотке крови – 3,5-5,5 ммоль/л. Ионы калия участвуют в формировании клеточных потенциалов действия (фазы деполяризации и реполяризации), передачи нервных импульсов, в сокращении кардиомиоцитов, скелетных и гладких мышечных волокон, поддерживают нормальную функцию почек. Кроме того, они участвуют в поддержании осмотической концентрации крови и кислотно-щелочного баланса. В нормальных условиях калий поступает с пищей и абсорбируется через желудочно-кишечный тракт с последующей экскрецией избытка че-

Сведения об авторах:

Шилов Алексей Михайлович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неотложных состояний в клинике внутренних болезней ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заслуженный деятель науки РФ

Мельник Мария Валерьевна – д.м.н., профессор той же кафедры

Осия Астанда Отаровна – к.м.н., ассистент той же кафедры
Лишута Алексей Сергеевич – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

рез почки. Усвоение калия облегчает витамин В6, затрудняет – алкоголь. Суточная потребность калия для организма взрослого человека составляет 40-100 ммоль/л [11].

В свою очередь, нормальный уровень магния в организме человека признан основополагающей константой, контролирующей здоровье человека. Магний вместе с 11-ю основными структурными неорганическими химическими элементами (калий, натрий, кальций, хлор, фосфор, фтор, сера, углерод, кислород, водород, азот) определяет 99% элементарного состава человеческого организма. В условиях нормы концентрация магния в сыворотке крови находится в пределах референтных границ от 0,65 до 1,1 ммоль/л, в эритроцитах – 1,65-2,55 ммоль/л. Суточная потребность магния с пищей для взрослого человека составляет 25-35 ммоль/л. [12].

Магний является кофактором множества ферментов, участвующих во внутриклеточных биохимических реакциях. Кроме того, магний – естественный физиологический антагонист кальция, универсальный регулятор биохимических и физиологических процессов в организме, обеспечивает гидролиз АТФ, уменьшая разобщение окисления и фосфорилирование, регулирует гликолиз, уменьшает накопление лактата. Магний способствует фиксации калия в клетках, обеспечивая поляризацию клеточных мембран, контролирует спонтанную электрическую активность нервной ткани и проводящей системы сердца, контролирует нормальное функционирование кардиомиоцита на всех уровнях субклеточных структур [12].

Биодоступность магния в организме регулируется рядом генов, контролирующих «сборку» и функционирование белков на поверхности клеточных мембран, выполняющих роль рецепторов или ионных каналов, среди которых TRPM-6 (Transient Receptor Potential Cation Channel) и TRPM-7 являются наиболее важными. Белок TRPM-6 является ионным каналом, регулирующим транспорт двухвалентных катионов. TRPM-6, специфически взаимодействуя с другим Mg^{2+} -проницаемым каналом – TRPM-7, способствует формированию («сборке») функциональных TRPM-6/TRPM-7 комплексов на поверхности клеточных мембран [13,14].

Таким образом, оптимальное соотношение калия и магния является основой нормального функционирования организма.

Причины и проявления дефицита калия/магния

Дефицит калия может быть обусловлен повышенным его выведением с мочой или снижением скорости абсорбции в ЖКТ. Дефицит калия в организме может наступить быстро при тяжелой диарее, особенно

когда она сочетается с рвотой. Недостаток калия может прогрессировать при приеме петлевых и тиазидных диуретиков, при первичном или вторичном гиперальдостеронизме, при диабетическом кетоацидозе.

Опосредованными признаками внутриклеточного дефицита калия и магния являются снижение их концентрации в сыворотке крови, соответственно, ниже 3,5 ммоль/л и 0,65 ммоль/л, специфическими изменениями стандартной ЭКГ и сопровождаются нарушениями функции эндотелия, лежащими в основе ССЗ.

Клинически дефицит калия проявляется в виде слабости, усталости, пароксизмов нарушения ритма сердечной деятельности, при этом на ЭКГ регистрируются патологическая волна U, политропные экстрасистолы.

Дефицит магния может быть вызван нарушением поступления солей магния с пищей, синдромом мальбабсорбции (заболевания желудочно-кишечного тракта), избыточным выведением ионов магния через почки при их заболевании, хроническим стрессом, хроническим употреблением алкоголя, наблюдается при первичном или вторичном гиперальдостеронизме, гипертриеозе. Снижение уровня магния в организме может быть обусловлено нарушением толерантности к глюкозе/сахарным диабетом 2 типа, в связи с приемом тиазидных и петлевых диуретиков, аминогликозидов (канимицин, циклоспорин, гентамицин, амфотерицин) [11,12].

Клинические проявления дефицита магния – повышение ЧСС, повышение диастолического АД, нарушение сна, повышенная возбудимость, синдром хронической усталости. Низкая концентрация магния в эритроцитах сочетается с повышенным АД в покое и при стрессе, а также со спазмом коронарных артерий. На ЭКГ дефицит магния манифестируется замедлением атриовентрикулярной проводимости, удлинением комплекса QRS, удлинением интервала QT, неспецифическим снижением ST интервала, уплощением зубца Т и формированием выраженной волны U.

Дефицит калия/магния и сердечно-сосудистые заболевания

Дефицит магния, а также калия являются довольно распространенным состоянием у госпитализированных пациентов, особенно у пожилых людей с ИБС и ХСН [15]. Гипомагниемия ассоциирована с увеличением числа больных сахарным диабетом, метаболическим синдромом, а также уровнем смертности от ИБС и от всех причин [15]. Магний способен улучшать метаболизм миокарда, препятствует накоплению кальция клетками и гибели кардиомиоцитов. Кроме того, магний и калий уменьшают тонус сосудов, периферическое сосудистое сопротивление, постнагрузку, эктопическую активность миокарда и улучшают сниженный сердечный выброс и липидный обмен. Магний также снижает

уязвимость клеток к свободным радикалам кислорода, улучшает функцию эндотелия и снижает агрегацию тромбоцитов [15-19]. Однако данные относительно его применения при ряде ССЗ противоречивы.

Дефицит магния ассоциирован с активацией окислительного стресса – важным игроком процессов старения, развития атеросклероза и других ССЗ. В условиях дефицита магния клетки эндотелия становятся чрезвычайно чувствительными к продуктам перекисного окисления липидов [16]. Кроме того, это запускает воспалительную реакцию, повышает уровень провоспалительных цитокинов (IL1, IL6), что подтверждает важную роль магния в антиоксидантной системе [16]. Недостаток магния/калия приводит к повышению активности профибротических факторов (ангиотензин II, альдостерон и др.), активации фибробластов и процессов фибрillогенеза [17,18].

Нормальная функция эндотелия находится в прямой зависимости от внутриклеточного баланса электролитов (калий, магний), играет чрезвычайно важную роль в нормализации функционирования ССС [15-18]. Дисфункция эндотелия – снижение способности эндотелиальных клеток секретировать эндотелий-зависимый фактор релаксации NO с относительным или абсолютным увеличением синтеза сосудосуживающих, агрегационных и профилятических факторов. Одним из важных компонентов эндотелиальной дисфункции в условиях дефицита магния и калия является гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [15-17].

Следствием «калий-магниевого дефицита» в клинической практике довольно часто являются нарушения ритма сердечной деятельности [20-24]. Одно из них – фибрилляция предсердий (ФП), характеризующееся некоординированными электрическими очагами возбуждения миокарда предсердий с ухудшением их сократительной функции. ФП имеет тенденцию к учащению с возрастом, может сопровождаться тяжелыми гемодинамическими расстройствами и в подавляющем большинстве случаев является следствием нарушения внутриклеточного калий-магниевого баланса в кардиомиоцитах [20,21]. ФП наблюдается примерно у 1% пациентов до 60-ти лет и более 6% – старше 80 лет, причем с поправкой на возраст распространенность ФП выше у мужчин. Пароксизмы ФП как причина госпитализации больных ССЗ составляют более 1/3 всех госпитализаций по поводу нарушений ритма сердечной деятельности. ФП наиболее часто ассоциируется с ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), артериальной гипертонией (АГ).

В восстановлении синусового ритма при ФП немаловажно состояние баланса калия/магния, обеспечивающего мембрano-стабилизирующий эффект. ФП в

25-40% случаев может быть осложнением инвазивных вмешательств при ИБС (аорто-коронарное шунтирование, чреспечевая коронарная ангиопластика) [22]. В данной ситуации определяющими также могут быть тканевый и сывороточный дефицит магния [23], хотя прямая связь между возникновением ФП после коронарных вмешательств и уровнем магния в ряде работ не найдена [22].

Другая разновидность наджелудочных и желудочных аритмий, обусловленных недостатком калия и магния, – экстрасистолии [25,26]. На возникновение экстрасистолий оказывает влияние состояние нервной системы: они часто наблюдаются при неврозах и эмоциональных стрессах (радость, гнев, испуг, страх и др.), сопровождающихся интенсивной потерей калия и магния. Дефицит магния может быть определяющим в возникновении очагов эктопии, особенно у пациентов, принимающих сердечные гликозиды [20,21]. Особенno усиливаются указанные негативные эффекты дефицита калия/магния в пожилом возрасте. Причинами этого являются как снижение поступления магния и калия (состав пищи, снижение кишечного всасывания), так и увеличение их потребления и потерь (инсулинерезистентность, прием диуретиков) [25].

Хронический недостаток магния неблагоприятно сказывается и на течении ишемической болезни сердца. Это обусловлено нарушением функции эндотелия, активацией процессов перекисного окисления, усилением прогрессирования атеросклероза, повышением эктопической активности миокарда [16,18,19,21,26,27].

При ИБС в механизмы развития защитного эффекта ишемического прекондиционирования вовлечено множество различных факторов. Для поддержания нормального внутриклеточного энергофосфатного баланса ведущую роль играют митохондриальные Ca^{2+} -активируемые K^{+} -каналы и их влияние на окислительное фосфорилирование в митохондриях [29,30]. Фармакологическое открытие АТФ-зависимых K^{+} -каналов с помощью мембрano-стабилизирующих калий-магниевых препаратов воспроизводит защитный эффект ишемического прекондиционирования – защиту кардиомиоцитов от ишемического повреждения [29,30]. Кроме того, хронический дефицит магния повышает базальный тонус коронарных сосудов и их тенденцию к вазоспазму [31].

У пациентов с артериальной гипертонией также наблюдается снижение плазменной концентрации магния и калия при повышении содержания натрия. Активация РААС и эндотелиальная дисфункция при хроническом дефиците магния создают благоприятные условия для системной вазоконстрикции и возникновения сосудистых осложнений при АГ и ХСН [32,33].

Коррекция дефицита калия/магния

Исходя из описанной роли магния и калия при ССЗ своевременное пополнение их запасов в организме является актуальной задачей.

Одним из общих подходов является коррекция эндотелиальной дисфункции, наблюдающейся при большинстве ССЗ и являющейся одним из инициирующих этапов их становления [8,16]. По данным Shechter M et al [34], применение пероральных препаратов магния пациентами с ИБС привело к достоверному увеличению эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии $15,5 \pm 12\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с плацебо ($4,4 \pm 2,5\%$; $p > 0,05$). При этом отмечена линейная корреляция между степенью эндотелий-зависимой вазодилатации и концентрацией внутриклеточного магния.

С учетом антиатерогенных эффектов препаратов магния коррекция его дефицита может способствовать замедлению прогрессирования ИБС [5,8,9]. В исследовании The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) после 4-7 лет наблюдения 13 922 пациентов учет факторов риска показал, что гипомагниемия ассоциирована с развитием ИБС [35]. Наиболее выраженный дефицит магния имеется у лиц с повышенным содержанием атерогенных липидов [36]. Помимо этого, частым спутником пациентов с ССЗ является сахарный диабет 2 типа, при котором усиливается дефицит магния, особенно в пожилом возрасте [25]. Применение препаратов магния у таких пациентов может улучшить инсулиновую утилизацию глюкозы [37].

Недостаток магния и калия при сердечной недостаточности ассоциирован с неблагоприятным прогнозом, а выраженность гипомагниемии и гипокалиемии может служить показателем тяжести заболевания и отчасти объяснять выраженность симптоматики [38,39]. Назначение магний-содержащих препаратов особенно оправданно при длительном приеме сердечных гликозидов, диуретиков, которые провоцируют гипомагниемию/гипокалиемию и последующие нарушения ритма, связанные с дефицитом этих электролитов [39].

Точный механизм влияния магния при аритмиях не полностью известен, однако его эффект осуществляется посредством воздействия на транспорт ионов натрия, калия и кальция и формирование потенциала действия [39]. В качестве антиаритмика соли магния чаще всего используются при пирамидо-желудочковой аритмии torsades de pointes благодаря способности угнетать развитие следовых деполяризаций, укорачивая длительность интервала QT [40]. Магний может использоваться как при врожденном синдроме удлиненного интервала QT, так и при ятрогенном его варианте, вызванном применением антиаритмиков I класса и других лекарственных средств [40,41]. Препараты магния на-

значают для лечения аритмий, спровоцированных дигиталисной интоксикацией, когда нарушена функция калий-натриевой помпы [40-42].

В ряде ситуаций оказывается удобным применение комбинированных препаратов, содержащих калий и магний (Панангин, Гедеон Рихтер). Применение пероральных форм возможно с профилактической целью у пациентов с вегетососудистой дистонией, артериальной гипертонией, сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью, а также с целью коррекции эндотелиальной дисфункции и при атеросклерозе [5,8,9,16,17,18].

Применение инфузионных растворов возможно при риске возникновения аритмий, а также в ряде случаев для их купирования, например у пациентов с ХСН при приеме сердечных гликозидов [24,42,43]. Продолжимые в последние годы исследования по изучению роли магния и калия при ССЗ способны открыть новые возможности для их препаратов.

В рамках масштабной стратегической кампании в области здравоохранения РФ, которая проводится специалистами с целью сохранить здоровье населения и предотвратить прогрессирование хронических ССЗ, большое внимание уделяется модификации образа жизни, а также рациональному питанию. Однако далеко не всегда при современном ритме жизни нам удается уделить своему рациону должное внимание и ежедневно включать в него продукты, богатые калием и магнием.

Как указывалось выше, дефицит калия и магния в организме играет триггерную роль в развитии АГ, атеросклероза коронарных сосудов, нарушений сердечного ритма и дисфункции эндотелия. Сочетание ионов калия и магния в одном препарате (Панангин) обосновано тем, что дефицит калия в организме сопровождается или обусловлен дефицитом магния и требует одновременной коррекции содержания в организме обоих катионов. Наличие в Панангине эндогенного аспаргината играет роль проводника ионов внутрь клетки, т.е. способствует более быстрому и эффективному вхождению калия и магния в миоциты. Одновременно аспаргинат калия и магния оказывает положительное влияние на метаболизм миокарда, при этом калий и магний снижают токсичность гликозидных препаратов при лечении ХСН, не оказывая отрицательного влияния на их положительный инотропный эффект. Показаниями для применения Панангина с лечебной и профилактической целью являются нарушения ритма сердечной деятельности (ФП, желудочковые аритмии) в составе комплексной терапии при лечении сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, метаболического синдрома (ожирение, АГ, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2 типа).

Заключение

Таким образом, калий и магний обеспечивают нормальный метаболизм и функционирование сердечно-сосудистой системы. Развитие дефицита калия и магния сопровождается разнообразными кардиоваскулярными нарушениями, особенно у пациентов, уже имеющих заболевания сердца и сосудов, принимающих противоаритмические, диуретические препараты, и в пожилом возрасте. Назначение препаратов магния и калия представляет собой своеобразную заместительную терапию и в качестве цели преследует вос-

становление физиологических процессов, которые протекают с участием этих электролитов. В кардиологии используют их антишемический, антиаритмический, гипотензивный, диуретический эффекты, которые могут наблюдаться и в отсутствие явных признаков дефицита этих элементов. Комбинированные препараты магния и калия (Панангин) активны как в ургентных ситуациях (внутривенное введение), так и при постоянном приеме внутрь в комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Capewell S., Ford E.S., Croft J.B. et al. Cardiovascular risk factor trends and potential for reducing coronary heart disease mortality in the United States of America. *Bull World Health Organ* 2010;88(2):120-30.
2. Deckert A., Winkler V., Paltiel A. et al. Time trends in cardiovascular disease mortality in Russia and Germany from 1980 to 2007 - are there migration effects? *BMC Public Health* 2010;10:488.
3. Cífková R., Skodová Z., Bruthans J. et al. Longitudinal trends in cardiovascular mortality and blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2007/2008. *J Hypertens* 2010;28(11):2196-203.
4. Mendis S. The contribution of the Framingham Heart Study to the prevention of cardiovascular disease: a global perspective. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53(1):10-4.
5. Weglicki W.B., Mak I.T., Chmielinska J.J. et al. The role of magnesium deficiency in cardiovascular and intestinal inflammation. *Magnes Res* 2010 [Epub ahead of print]
6. Fox C.H., Mahoney M.C., Ramsoomair D., Carter C.A. Magnesium deficiency in African-Americans: does it contribute to increased cardiovascular risk factors? *J Natl Med Assoc* 2003;95(4):257-62.
7. Lücker P.W., Witzmann H.K. Influence of magnesium and potassium deficiency on renal elimination and cardiovascular function demonstrated by impedance cardiography. *Magnesium*. 1984;3(4-6):265-73.
8. Altura B.M., Shah N.C., Jiang X.C. et al. Short-term magnesium deficiency results in decreased levels of serum sphingomyelin, lipid peroxidation, and apoptosis in cardiovascular tissues. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297(1):H86-92.
9. Shivakumar K. Pro-fibrogenic effects of magnesium deficiency in the cardiovascular system. *Magnes Res* 2002;15(3-4):307-15.
10. Abbrecht PH. Cardiovascular effects of chronic potassium deficiency in the dog. *Am J Physiol* 1972;223(3):555-60.
11. Vinogradov A.P. Biological role of potassium-40. *Nature* 1957;180(4584):507-8.
12. Pleshchitsa A.Ia. Biological role of magnesium. *Clin Chem* 1958;4(6):429-51.
13. Cook N.L., Heuvel C.V., Vink R. Are the transient receptor potential melastatin (TRPM) channels important in magnesium homeostasis following traumatic brain injury? *Magnes Res* 2009;22(4):225-34.
14. Schlingmann K.P., Gudermann T. A critical role of TRPM channel-kinase for human magnesium transport. *J Physiol* 2005;566(Pt 2):301-8.
15. Shechter M. Magnesium and cardiovascular system. *Magnes Res* 2010;23(2):60-72.
16. Wolf F.I., Trapani V., Simonacci M. et al. Magnesium deficiency and endothelial dysfunction: is oxidative stress involved? *Magnes Res*. 2008;21(1):58-64.
17. Sapna S., Ranjith S.K., Shivakumar K. Cardiac fibrogenesis in magnesium deficiency: a role for circulating angiotensin II and aldosterone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(1):H436-40.
18. Suga S., Mazzali M., Ray P.E. et al. Angiotensin II type 1 receptor blockade ameliorates tubulointerstitial injury induced by chronic potassium deficiency. *Kidney Int*. 2002;61(3):951-8.
19. Sugimoto T., Tobian L., Ganguli M.C. High potassium diets protect against dysfunction of endothelial cells in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1988;11(6 Pt 2):579-85.
20. Cybulski J., Budaj A., Danielewicz H. et al. A new-onset atrial fibrillation: the incidence of potassium and magnesium deficiency. The efficacy of intravenous potassium/magnesium supplementation in cardioversion to sinus rhythm. *Kardiol Pol*. 2004;60(6):578-81.
21. Lewis R., Durnin C., McLay J. et al. Magnesium deficiency may be an important determinant of ventricular ectopy in digitalised patients with chronic atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol*. 1991;31(2):200-3.
22. Sahin V., Kaplan M., Bilsel S. et al. The relation between blood and tissue magnesium levels and development of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2010;10(5):446-51.
23. Bakhsh M., Abbas S., Hussain R.M. et al. Role of magnesium in preventing post-operative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2009;21(2):27-9.
24. Piper S.N., Kiessling A.H., Suttnar S.W. et al. Prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery using a potassium-magnesium-aspartate solution (Inzolen). *Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;55(7):418-23.
25. Barbagallo M., Belvedere M., Dominguez L.J. Magnesium homeostasis and aging. *Magnes Res*. 2009;22(4):235-46.
26. Sjögren A., Edvinsson L., Fallgren B. Magnesium deficiency in coronary artery disease and cardiac arrhythmias. *J Intern Med*. 1989;226(4):213-22.
27. Bloomgarden Z.T. American Diabetes Association scientific sessions, 1995. Magnesium deficiency, atherosclerosis, and health care. *Diabetes Care*. 1995;18(12):1623-7.
28. Magnesium deficiency and ischemic heart disease. *Nutr Rev*. 1988;46(9):311-2.
29. Wojtowich A.P., Brookes P.S. The endogenous mitochondrial complex II inhibitor malonate regulates mitochondrial ATP-sensitive potassium channels: implications for ischemic preconditioning. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1777(7-8):882-9.
30. McCully J.D., Uematsu M., Parker R.A., Levitsky S. Adenosine-enhanced ischemic preconditioning provides enhanced postischemic recovery and limitation of infarct size in the rabbit heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116(1):154-62.
31. Turlapati P.D., Altura B.M. Magnesium deficiency produces spasms of coronary arteries: relationship to etiology of sudden death ischemic heart disease. *Science*. 1980;208(4440):198-200.
32. Ozono R., Oshima T., Matsuura H. et al. Systemic magnesium deficiency disclosed by magnesium loading test in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 1995;18(1):39-42.
33. Dyckner T., Wester P.O. Magnesium deficiency in congestive heart failure. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1984;54 Suppl 1:119-23.
34. Shechter M., Sharir M., Labrador M.J. et al. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102(19):2353-8.
35. Liao F., Folsom A.R., Brancati F.L. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. 1998;136(3):480-90.
36. Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences. *Magnes Res*. 2005;18(4):275-84.
37. Lima Mde L., Cruz T., Rodrigues L.E. et al. Serum and intracellular magnesium deficiency in patients with metabolic syndrome -evidences for its relation to insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;83(2):257-62.
38. Witte K.K., Clark A.L. Micronutrients and their supplementation in chronic cardiac failure. An update beyond theoretical perspectives. *Heart Fail Rev*. 2006;11(1):65-74.
39. Sueta C.A., Clarke S.W., Dunlap S.H. Effect of acute magnesium administration on the frequency of ventricular arrhythmia in patients with heart failure. *Circulation*. 1994;89:660-666.
40. Banai S., Schuger C. Magnesium sulfate is the treatment for torsades de pointes if the right dose is given. *Am J Cardiol*. 1990;15:65(3):266.
41. Hoshino K., Ogawa K., Hishitani T. et al. Successful uses of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome. *Pediatr Int*. 2006;48(2):112-7.
42. Zehender M., Meinertz T., Just H. Magnesium deficiency and magnesium substitution. Effect on ventricular cardiac arrhythmias of various etiology. *Herz*. 1997;22 Suppl 1:56-62.
43. Zhi Y.F., Huang Y.S., Xu B.S., Wang S.R. Clinical investigation of the protective effects of potassium magnesium aspartate against arrhythmia and its possible anti-oxidative mechanism. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2007;19(11):662-6.
44. Kühn P., Oberthaler G., Oswald J. Anti-arrhythmia effectiveness of potassium-magnesium-aspartate infusion. *Wien Med Wochenschr*. 1991;141(3):64-5.

Поступила 28.09.2010
Принята в печать 28.10.2010

ИЗ «JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY»

ИНФИЛЬТРАТИВНЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: КАРДИОМИОПАТИИ, КОТОРЫЕ ТРУДНО ДИФФЕРЕНЦИРОВАТЬ

J. B. Seward* G. Casalang-Verzosa†

Рочестер, Миннесота

Перевод и публикация статьи осуществлены с разрешения American College of Cardiology и под контролем экспертов ВНОК
Статья J. B. Seward, G. Casalang-Verzosa *Infiltrative Cardiovascular Diseases* впервые опубликована в J Am Coll Cardiol 2010; 55:1769-79
© 2010 by the American College of Cardiology Foundation

Инфильтративные сердечно-сосудистые заболевания: кардиомиопатии, которые трудно дифференцировать

J. B. Seward^{1*}, G. Casalang-Verzosa²

¹ Отделения сердечно-сосудистых заболеваний, внутренней медицины и детской кардиологии, Клиника Майо (Mayo), Рочестер, Миннесота

² Колледж медицины и лаборатория эхокардиографии, отделение сердечно-сосудистых заболеваний, Клиника Майо (Mayo), Рочестер, Миннесота

Инфильтративные кардиомиопатии характеризуются отложением аномальных веществ, что приводит к прогрессирующей ригидности стенок желудочка, препятствуя тем самым его наполнению. Некоторые инфильтративные заболевания сердца приводят к утолщению стенки желудочка, а другие вызывают расширение камер с вторичным уменьшением толщины стенки. Увеличенная толщина стенки, малый объем желудочек и возникающая иногда динамическая обструкция оттока из левого желудочка (например, при амилоидозе) могут приводить к внешнему сходству с состояниями с истинной гипертрофией миоцитов (например, гипертрофической кардиомиопатии, гипертоническим сердцем). Кроме того, инфильтративные заболевания, которые проявляются дилатацией левого желудочка с тотальным или локальным нарушением сократимости стенки и образованием аневризм (например, саркоидоз) могут имитировать ишемическую кардиомиопатию. Низкий вольтаж комплекса QRS считался непременным условием инфильтративных кардиомиопатий (например, амилоидоза сердца). Тем не менее, низкий вольтаж комплекса QRS не является однозначным признаком инфильтративных кардиомиопатий. Клинические проявления, а также функциональные и морфологические особенности часто дают достаточно информации для «рабочего» диагноза инфильтративных заболеваний сердца. Однако в большинстве случаев для подтверждения или уточнения диагноза и назначения соответствующей терапии необходимы гистологические и серологические исследования.

Ключевые слова: инфильтративные кардиомиопатии, кардиомиопатии, амилоидоз сердца, саркоидоз сердца
РФК 2010;6(5):722-732

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): seward@mayo.edu

Перевод: Чипигина Н.С.

Инфильтративные кардиомиопатии характеризуются отложением аномальных веществ, которые вызывают прогрессирующую ригидность стенок желудочка, препятствующую его наполнению. При некоторых инфильтративных сердечно-сосудистых заболеваниях происходит увеличение толщины стенки желудочка (табл. 1), а при других наблюдается расширение камер сердца с вторичным уменьшением толщины стенки (табл. 2). Клинические симптомы, а также функциональные и морфологические проявления часто дают достаточно информации, чтобы установить рабочий диагноз инфильтративных заболеваний сердца. Тем не менее, в большинстве случаев для подтверждения или уточнения диагноза и назначения соответствующей терапии необходима гистологическая или серологическая оценка. В статье рассматриваются отличительные особенности различных инфильтративных заболеваний сердца, имеющих много общих характеристик.

Инфильтративные заболевания сердца

Общая характеристика. Оценка функции сердца.

Инфильтративные болезни сердца в целом характеризуются прогрессирующей диастолической дисфункцией, которая обычно предшествует развитию явной систолической дисфункции. Хотя для большинства инфильтративных заболеваний сердца характерно увеличение массы миокарда, ее количественная оценка, как правило, не является основным фактором, определяющим прогноз в отношении жизни. Допплер-эхокардиография упростила оценку диастолической функции желудочек и ремоделирования предсердий, которые являются отличительными признаками рестриктивных заболеваний. Хроническая диастолическая дисфункция лучше всего характеризуется сниженной скоростью расслабления миокарда при тканевой допплерографии (скорость раннего диастолического движения митрального кольца E) и увеличенным объемным индексом левого предсердия [1]. Систолическая дисфункция обычно определяется по снижению фракции выброса или систолических скоростей при тканевой допплерографии [2].

Роль компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии сердца (МРТ) с отсроченным

Инфильтративные сердечно-сосудистые заболевания

Таблица 1. Заболевания сердца с увеличением массы ЛЖ и утолщенными стенками желудочков

Заболевание	Возраст начала болезни	Анамнез и клинические проявления	Эхокардиография	ЭКГ	Отсроченное накопление гадолиния при МРТ сердца	Биопсия	Ссылки (номер в списке литературы)
Амилоидоз сердца	>30 лет	Симптомы сердечной недостаточности, нефротический синдром, идиопатическая периферическая нейропатия, необъяснимая гепатомегалия	Симметричное увеличение толщины стенок ЛЖ и ПЖ, дилатация ЛП и ПП, гранулярная картина миокарда, перикардиальный выпот, сниженная фракция выброса в далеко зашедших случаях	Вольтаж комплекса QRS сниженный или нормальный, псевдоинфарктные изменения в нижнебоковых отведениях	Диффузное во всем миокарде, но наиболее выражено в субэндокардиальных отделах; в стенках ЛЖ и ПЖ	Атрофия миоцитов, амилоид замещает нормальные ткани сердца	(3, 7, 10)
Болезнь Фабри	мужчины: 11±7 лет; женщины: 23±16 лет;	Нейропатические боли, нарушение потоотделения, кожные высыпания	Симметричное увеличение толщины стенок ЛЖ и ПЖ, нормальная ФВ	Вольтаж комплекса QRS увеличенный или нормальный, укороченный или удлиненный интервал PR	Очаговое в средних слоях миокарда, нижнелатеральная стенка	Увеличенные миоциты с группами концентрических включений гликогеном (миелиноподобные тельца)	(3, 22, 28, 29)
Болезнь Данона	<20 лет	Сердечная недостаточность, миопатия скелетных мышц, умственная отсталость	Резкое утолщение стенки ЛЖ (20-60 мм); стенки ПЖ могут быть как утолщенными, так и неутолщенными; сниженная ФВ	Увеличенный или нормальный вольтаж комплекса QRS, укороченный интервал PR (дельта волна)	Субэндокардиально, но не соответствует бассейну кровоснабжения	Вакуолизация саркоплазмы, очаговое наложение PAS-положительного вещества, дезорганизация миофibrилл	(32, 34, 36)
Атаксия Фридрихса	25 лет (от 2 лет до 51 года)	Изменение походки	Увеличение толщины перегородки и задней стенки ЛЖ, нормальная ФВ	Нормальный вольтаж комплекса QRS, желудочковая тахикардия		Неспецифические результаты	(41, 42, 44, 47)
Оксалоз сердца	>20 лет	Уролитиаз и нефролитиаз в подростковом возрасте	Симметричное увеличение толщины стенок ЛЖ и ПЖ; неоднородные эхоплотные крапчатые участки свечения; нормальная ФВ	Увеличенная или нормальная амплитуда комплекса QRS, полная атрио-вентрикулярная блокада	При КТ усиление затухания сигнала в миокарде	Внутри- и внеклеточное отложение кристаллов оксалата без сопутствующего воспаления и некроза	(49, 50, 51)
Мукополисахаридозы	1-24 года (медиана 10 лет)	Вариабельное начало в зависимости от типа мукополисахаридоза; грубые черты лица, замедленное умственное развитие, деформации скелета, помутнение роговицы, гепатосplenомегалия	Асимметричная гипертрофия перегородки, стеноз или недостаточность митрального и/или аортального клапана, нормальная ФВ	Увеличенная или уменьшенная амплитуда комплекса QRS, злокачественная аритмия		Набухшие миоциты со светлой цитоплазмой в связи с накоплением мукополисахаридов в лизосомах	(12, 53, 55, 56)
Дифференциальный диагноз							
Гипертрофическая кардиомиопатия	17-18 лет	Бессимптомно или одышка, стенокардия, обмороки, внезапная смерть	Асимметричная гипертрофия, уменьшенная полость ЛЖ, обструкция путей оттока из ЛЖ, нормальная ФВ	Увеличенный вольтаж комплекса QRS, псевдо-дельта волна, глубокая инверсия зубца Т	Очаговое, в средних слоях миокарда, соединениях желудочковой перегородки и ПЖ	Гипертрофия миоцитов, дезорганизация миофibrилл и интрасибиральный фиброз	(4)
Гипертоническое сердце	Взрослый возраст	Анамнез артериальной гипертензии	Симметричное увеличение толщины стенок ЛЖ, умеренная дилатация ЛЖ, нормальная ФВ	Увеличенная амплитуда комплекса QRS, неспецифические изменения ST-T зубца	Без особой структуры, преимущественно субэндокардиально	Увеличенные миоциты с увеличением или репликацией ядер	(4)

МРТ – магнитно-резонансная томография; КТ – компьютерная томография; ЭКГ – электрокардиография; ФВ – фракция выброса; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек

накоплением гадолиниевого контрастного препарата (ГП) для получения дополнительной информации при оценке риска у больных инфильтративными кардиомиопатиями точно не установлена. Тем не менее, при МРТ с контрастированием гадолинием могут быть

оценены структурные, функциональные и тканевые характеристики сердца. Накопление гадолиния вызывает контрастное усиление магнитного сигнала в участках с расширением внеклеточного пространства (например, в участках некроза миоцитов, отека миокар-

Инфильтративные сердечно-сосудистые заболевания

Таблица 2. Заболевания с дилатацией левого желудочка и инфарктоподобными изменениями

Заболевание	Возраст начала болезни	Анамнез и клинические проявления	Эхокардиография	ЭКГ	Отсроченное накопление гадолиния при МРТ сердца	Биопсия	Ссылки (номер в списке литературы)
Саркоидоз	Молодые взрослые	Застойная сердечная недостаточность	Вариабельная толщина стенки, локальный или тотальный гипокинез, аневризма ЛЖ	Блокада проведения дистальнее пучка Гиса, атипичные признаки инфаркта миокарда	Очаговое, в базальных или латеральных отдельах стенки ЛЖ	Неказеозная гранулема с многоядерными гигантскими клетками, окруженная зоной плотных коллагеновых волокон	(62, 63, 65, 70)
Болезнь Вегенера	Молодые взрослые	Хронические инфекции верхних и нижних дыхательных путей	Локальный гипокинез, перикардиальный выпот, легкая МР, систолическая дисфункция	Фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада, атипичные инфарктоподобные изменения	Диффузно в средних слоях стенки	Васкулит с некротизирующим грануломатозным воспалением	(74, 75)
Гемохроматоз	Наследственный гемохроматоз: >30 лет у мужчин, позднее у женщин; вторичный гемохроматоз: в любом возрасте	Врожденный гемохроматоз: нарушения функции печени, слабость и сонливость, гиперpigментация кожи, сахарный диабет, артриты, у мужчин импотенция; Вторичный гемохроматоз: гемолитическая анемия, многократные переливания крови	Дилатация ЛЖ с тотальным снижением систолической функции	Суправентрикулярная аритмия, нарушения внутрижелудочкового проведения наблюдаются редко		Отложения железа в миоцитах	(4, 77-79)
Дифференциальный диагноз							
Ишемическая кардиомиопатия	Взрослые	Проявления ишемической болезни сердца, застойная сердечная недостаточность	Дилатация ЛЖ, локальный гипокинез, соответствующий зоне кровоснабжения, снижение систолической функции	Многоформные преждевременные желудочковые комплексы, неустойчивая желудочковая тахикардия	Субэндокардиально, с различной степенью трансмурального распространения, соответствует зоне кровоснабжения		(3, 78)
Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия	Взрослые	Застойная сердечная недостаточность при отсутствии известного сердечно-сосудистого заболевания	Дилатация ЛЖ с тотальной систолической дисфункцией	Фибрилляция предсердий	Отсутствует или очаговое в средних слоях		(3, 78)

МР – митральная регургитация; другие сокращения – см. табл.1

да, рубцов, а также инфильтрации белками) [3, 4]. Расположение и распределение ГП при МРТ было использовано для характеристики типа инфильтративного заболевания сердца; кроме того, МРТ позволяет оценить активность болезни и ответа на терапию. Чувствительность МРТ сердца на ранней стадии болезни у больных, которые еще не имеют эхокардиографических изменений, неизвестна. Однако скрининг раннего субклинического поражения сердца может стать возможным, если будет доказана достаточная чувствительность МРТ с ГП для выявления амилоидной инфильтрации. Изменения кинетики ГП в миокарде и крови дают перспективы количественной оценки «нагрузки» сердца амилоидом при динамическом наблюдении и лечении.

Электрофизиологические характеристики. Важно подчеркнуть, что толщина стенок сердца не обяза-

тельно является надежным показателем гипертрофии. Инфильтративные заболевания с накоплением аномальных веществ в миоцитах или интерстиции миокарда могут вызвать увеличение толщины стенок без истинной гипертрофии миоцитов. Следовательно, увеличение толщины стенок не всегда коррелирует с увеличением амплитуды комплекса QRS. Фактически амплитуда комплекса QRS может стать сниженной, низкий вольтаж чаще наблюдается при инфильтрации интерстиция, чем кардиомиоцитов. Отсутствие высокого вольтажа комплекса QRS на электрокардиограмме (ЭКГ), несмотря на визуализацию «гипертрофии», может быть первым ключом к диагнозу отдельных инфильтративных заболеваний (например, амилоидоза сердца, атаксии Фридreichа). Однако низкий вольтаж комплекса QRS не является однозначным проявлением инфильтративных кардиомиопатий. При некоторых

инфилтративных миопатиях, например болезнях Да-нона и Фабри, вольтаж комплекса QRS увеличивается. Это можно наблюдать, если происходит увеличение размеров кардиомиоцитов, при нормальной внутрижелудочковой проводимости, а также синхронной активации миокарда (см. табл. 1).

Генетические исследования. Роль генетических исследований для дифференциации фенокопий гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) очевидна в тех случаях, когда клинические данные или результаты визуализирующих исследований не позволяют установить диагноз. В клинической практике в настоящее время доступно генетическое тестирование нескольких генов, ответственных за кардиомиопатии. Тем не менее, эти исследования имеют свои ограничения и проблемы. Чувствительность генетических исследований является низкой, кроме того, у больного или в одной семье может быть более одного генетического варианта. Другие проблемы, возникающие при генетической оценке, особенно у детей, включают зависящую от возраста пенетрантность, тактику лечения детей, у которых еще нет симптомов заболевания, психологические последствия тестирования бессимптомных несовершеннолетних и высокую стоимость анализов [5,6].

Общие принципы лечения. Большинство инфильтративных заболеваний до последнего времени считались необратимыми, и единственными доступными средствами лечения были поддерживающие меры. Общий подход состоит в улучшении диастолической функции с использованием блокаторов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Применение бета-блокаторов и статинов, которые, как известно, полезны при лечении сердечной недостаточности, также может быть целесообразным. Систолическая артериальная гипертензия и явная перегрузка жидкостью могут оправдать осторожное использование тиазидных диуретиков. При гиповолемии и малых неподатливых полостях желудочков следует избегать чрезмерного или продолжительного повышенного диуреза, т.е. использования петлевых диуретиков. Новые методы лечения будут кратко рассмотрены в соответствующих случаях.

Инфильтративные кардиомиопатии, похожие на гипертрофическую кардиомиопатию или гипертоническое сердце

Амилоидоз сердца. Амилоидоз сердца является прототипом инфильтративных болезней сердца с увеличением толщины стенки (рис. 1). Вовлечение сердца наблюдается при всех формах амилоидоза и является наиболее частой причиной заболеваемости и смертности [7]. Симптомы включают сердечную недостаточность (например, одышку и снижение толерантности к нагрузке), аритмии, нарушение проводимости, дис-

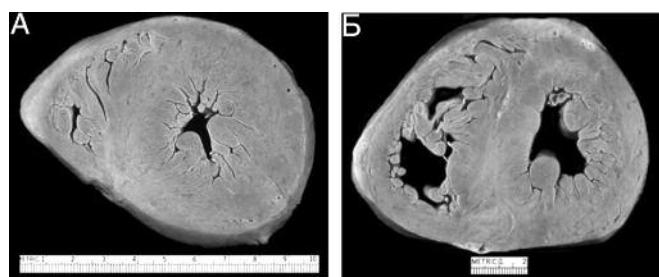


Рисунок 1. Выраженное утолщение стенок левого желудочка, выявленное при вскрытии в двух случаях (вид по короткой оси)

А – амилоидоз; Б – гипертрофическая кардиомиопатия. Клинически в обоих случаях наблюдалась диастолическая дисфункция сердца. Без дополнительной информации (электрокардиографических данных или результатов биопсии) эти состояния очень похожи

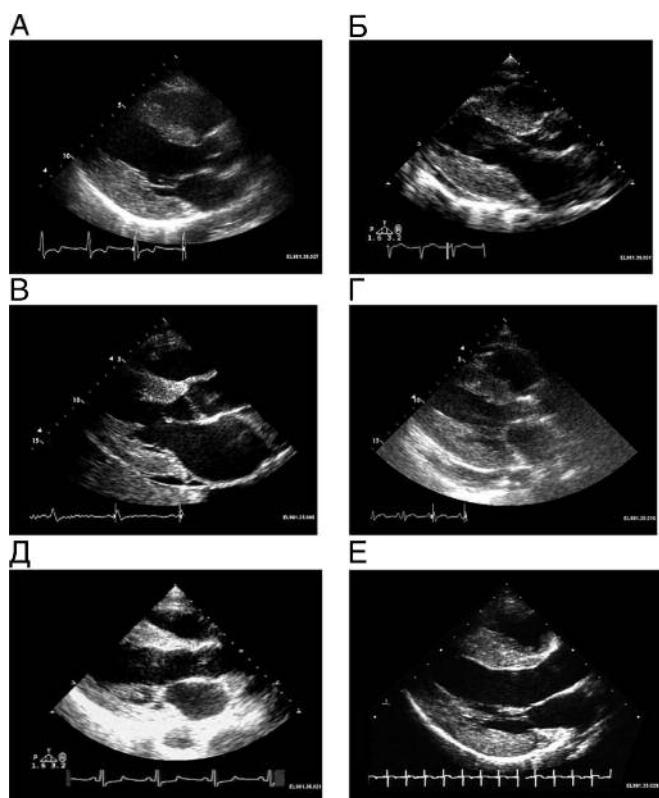


Рисунок 2. Заболевания, при которых наблюдаются увеличение массы миокарда и утолщение стенок левого желудочка

А – гипертрофическая необструктивная кардиомиопатия; Б – гипертоническое сердце с вторичной почечной недостаточностью; В – амилоидоз сердца; Г – мукополисахаридоз; Д – оксалоз сердца; Е – атаксия Фридриха

намическую обструкцию путей оттока из желудочка и артериальную гипотензию.

Характерные эхокардиографические проявления амилоидоза сердца включают увеличение толщины стенок обоих желудочков, нормальный или уменьшенный размер полости ЛЖ, а также неспецифический грану-

лярный вид сердечной мышцы (рис. 2). Также обычно присутствуют расширение предсердий, утолщение сосочковых мышц и створок клапанов и небольшой или умеренный перикардиальный выпот. Растворимость ЛЖ постепенно уменьшается по мере прогрессирующего отложения амилоидных фибрилл в миокарде [8]. Прогрессирующая диастолическая дисфункция является универсальным проявлением [8]. Систолическая дисфункция, как правило, проявляется только в далеко зашедших стадиях заболевания [9]. Допплерэхокардиография используется для выявления и последовательного мониторинга выраженности систолической и диастолической дисфункции. При МРТ сердца наблюдается диффузное распределение ГП во всех отделах обоих желудочков, особенно субэндокардально [3].

Несмотря на увеличение толщины стенки желудочка, от 30% до 50% больных с очевидным амилоидозом имеют нормальный вольтаж комплексов QRS, а у остальных больных вольтаж комплексов QRS низкий. В грудных отведениях, в частности в нижне-перегородочной области, могут наблюдаться псевдоинфарктные изменения [10]. Уменьшение амплитуды комплекса QRS происходит из-за атрофии миоцитов, а также снижения скорости проведения и диссинхронизации возбуждения в результате отложения амилоида [11,12].

Амилоидоз сердца диагностируется либо непосредственно по данным эндомиокардиальной биопсии, либо косвенным образом с помощью неинвазивных диагностических исследований (двухмерной эхокардиографии, магнитно-резонансной визуализации, ЭКГ) и гистологического подтверждения отложения амилоида в образцах несердечных тканей. После однозначного установления диагноза и определения типа амилоида в тканях при первичном амилоидозе основано безотлагательное лечение, чтобы остановить или вызвать обратное развитие дисфункции сердца (рис. 3). Низкий сердечный резерв значительно ограничивает стратегии лечения на поздних стадиях заболевания [7,13]. У нелеченых пациентов медиана выживаемости составляет <6 месяцев после появления сердечной недостаточности [13]. Мелфалан, стероиды, иммуномодуляторы и трансплантация стволовых клеток после химиотерапии дают обнадеживающие результаты [14-17]. Тем не менее, летальность после трансплантации стволовых клеток колеблется от 11% до 40% [18,19]. У некоторых больных с далеко зашедшим поражением сердца трансплантация сердца может быть осуществлена перед трансплантацией стволовых клеток [20,21].

Болезнь Фабри. Болезнь Фабри – это аутосомно-рецессивное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, вызванное отсутствием лизосомального фермента α -

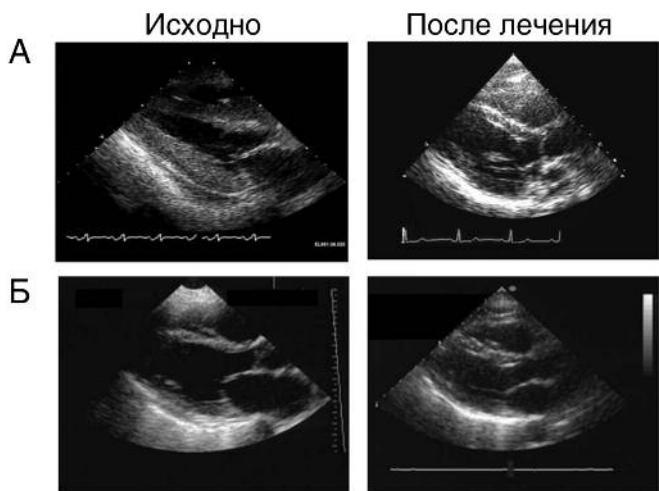


Рисунок 3. Значительный эффект лечения

А – амилоидоз сердца. Эхокардиограмма больной 37 лет с недостаточностью кровообращения IV функционального класса (NYHA). Стенки левого и правого желудочков утолщены, небольшой перикардиальный выпот, диастолическая дисфункция 3-й степени. Через 5 пять лет после трансплантации стволовых клеток: толщина стенок левого и правого желудочков нормальная, нет перикардиального выпота, диастолическая функция нормализовалась, у больной сердечная недостаточность I функционального класса (NYHA)

Б – гемохроматоз. Эхокардиограмма больной 55 лет, у которой наблюдались одышка и утомляемость. Дилатация левого желудочка с выраженной систолической дисфункцией (фракция выброса=16%). Через 6 лет после лечения повторяющейся флеботомией размер полости левого желудочка уменьшился, систолическая функция нормализовалась (фракция выброса=69%)

галактозидазы А, который расщепляет нейтральный глюкозилцерамид [22]. Это приводит к внутриклеточному накоплению в лизосомах церамида тригексозида (глоботриаозилцерамида), в первую очередь в коже, почках и сердце [22]. Заболевание возникает, главным образом, у мужчин, диагностируется в раннем детстве, но вовлечение сердца не проявляется до третьей или четвертой декады жизни [23]. Поражение сердца при болезни Фабри может имитировать морфологические и клинические признаки гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП): резкое утолщение стенок желудочка, переднее систолическое движение передней створки митрального клапана – и выявляется у 3% больных с первоначально установленным диагнозом ГКМП [24,25]. Однако асимметричная гипертрофия, вызывающая тяжелую обструкцию выносящего тракта ЛЖ и значительную митральную недостаточность, как правило, при болезни Фабри отсутствует [26]. Утолщение стенок ЛЖ и масса ЛЖ увеличиваются с возрастом и прогрессированием болезни [22]. Фракция выброса и фрак-

ционное укорочение обычно остаются в пределах нормы [22]. Наблюдается прогрессирующая диастолическая дисфункция, однако рестриктивное нарушение наполнения выявляется нечасто [22]. При двухмерной эхокардиографии наблюдается неспецифическое удвоение эндомиокардиального контура, соответствующее пространственному разделению эндомиокарда отложением сфинголипидов, что создает видимость двухслойного миокарда [24,27]. При МРТ сердца, как правило, наблюдается очаговое отсроченное накопление ГП в средних слоях нижнелатеральной стенки, не захватывающее субэндокард [3,28]. Прогноз в наибольшей мере характеризуется прогрессирующей диастолической дисфункцией.

Для болезни Фабри нехарактерно снижение амплитуды комплекса QRS, а, скорее, наблюдаются ЭКГ признаки гипертрофии ЛЖ, соизмеримые с толщиной стенки [29]. Можно видеть картину преждевременного возбуждения [29]. Тем не менее, в некоторых случаях, когда инфильтрация происходит в атриовентрикулярном узле, интервал PR может быть удлинен [30].

Было показано уменьшение выраженности утолщения стенки ЛЖ и улучшение локальной функции миокарда при заместительной терапии ферментами, но влияние лечения ферментами на выживаемость до сих пор должным образом не определено [31].

Болезнь Данона. Как и болезнь Фабри, болезнь Данона относится к редким заболеваниям, сцепленным с Х-хромосомой с первичным дефицитом ассоциированного с лизосомами мембранным протеина 2 [32,33]. Болезнь поражает мужчин в раннем возрасте (подростков) и женщин в последующие годы (на втором десятилетии жизни). У больных обычно развивается триада: сердечная недостаточность, миопатия скелетных мышц и умственная отсталость [34]. У женщин — носителей заболевания болезнь преимущественно поражает кардиомиоциты [35].

Сердечные симптомы появляются в подростковом возрасте, и больные умирают от сердечной недостаточности на третьей декаде жизни [34]. Эхокардиографические характеристики включают выраженное симметричное увеличение толщины стенки ЛЖ (от 20 до 60 мм), значительно большее, чем обычно выявляется у больных ГКМП [32]. Систолическая функция ЛЖ часто сильно нарушена [32,34]. Обструкция выходного тракта ЛЖ нетипична [34]. Может наблюдаться заметное увеличение толщины стенки правого желудочка (≥ 10 мм) в отсутствие заболевания легких [32]. В отличие от ГКМП, при которой отмечается отсроченное очаговое накопление ГП в средненеэпикардиальных слоях, при болезни Данона отмечается субэндокардиальное отсроченное накопление ГП [36].

В отличие от амилоидоза болезнь Данона поражает миоциты, а не интерстиций и, таким образом, ас-

социирована с нормальной или увеличенной амплитудой комплекса QRS. Кроме того, может наблюдаться увеличение скорости проведения (преждевременное возбуждение) [37,38]. В отличие от ГКМП болезнь Данона и близкие к ней болезни накопления гликогена (с мутацией гамма-2 некаталитической субъединицы аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы или ассоциированного с лизосомами мембранным белком-2) связаны с истинным преждевременным возбуждением желудочков и наличием одного или нескольких дополнительных путей проведения [37,38]. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (уменьшение интервала PR и дельта-волна) наблюдается часто и является распространенной причиной обмороков у большинства пациентов [34]. Сердцебиение или документированные аритмии у пациентов с этим заболеванием могут быть связаны с патологическими изменениями миокарда желудочков (желудочковая тахикардия) или наличием дополнительных путей проведения (ортодромная или антидромная реципрокная тахикардия).

Генетическое исследование мутации гена мембранных протеина 2, ассоциированного с лизосомами, окончательно определяет диагноз и является основным диагностическим критерием у женщин (у которых этот белок может образовываться за счет наличия одной нормальной Х-хромосомы) [34]. Специфического лечения болезни Данона не существует [34]. Угрожающие жизни фибрилляция и трепетание предсердий, связанные с преждевременным возбуждением с проведением через дополнительные пути, лечат абляцией или блокаторами натриевых каналов. Значение трансплантации сердца не установлено, так как очень немногие пациенты живут достаточно долго для проведения трансплантации (они умирают в очень молодом возрасте) [35,39]. Наиболее частая причина смерти — тяжелая сердечная недостаточность [32,34].

Атаксия Фридрейха. Атаксия Фридрейха является аутосомно-рецессивным нейро-дегенеративным заболеванием, вызванным увеличением числа повторов гуанин-аденин-аденин (120-1700 раз, а не 8-22, как обычно) в гене фратаксина в 9 хромосоме [40]. Возраст, когда появляются симптомы заболевания, колеблется от 2 лет до 51 года [40]. Как правило, сердечные проявления возникают через 4-5 лет после появления неврологических расстройств, но иногда патология сердца возникает первой [41]. В конце концов патология сердца развивается у 90-100% больных [42].

Эхокардиографические исследования выявляют разные варианты увеличения толщины стенок, не связанные с продолжительностью болезни [43]. Поражение сердца характеризуется утолщением межжелудочковой перегородки и задней стенки [41,42,44] (рис. 2). Диастолическое расслабление ЛЖ уменьша-

ется, но размер полости ЛЖ и фракция выброса, как правило, остаются нормальными [42,44]. Асимметричная гипертрофия перегородки и обструкция путей оттока из ЛЖ наблюдаются редко [42,44]. У некоторых пациентов с умеренной дилатацией ЛЖ и систолической дисфункцией может развиться тяжелая сердечная недостаточность [41]. Клапанная недостаточность, если она возникает, бывает, как правило, слабо выраженной [42]. Одышка, не связанная с поражением сердца, и частые инфекции дыхательных путей могут быть обусловлены тяжелым сколиозом и нейро-мышечной патологией дыхательных мышц [41]. Выживаемость через 10, 20 и 30 лет составляет 96%, 80% и 61%, соответственно [45]. Причинами смерти являются интеркуррентные легочные инфекции и дисфункция сердца [12,41]. В настоящее время применяется лишь поддерживающая терапия. Исследуются такие препараты, как идебенон (акцептор свободных радикалов) и деферипрон (железосвязывающий препарат) [46].

По сравнению с ГКМП, вольтаж комплекса QRS при атаксии Фридreichа может не отражать степень гипертрофии ЛЖ [41,47]. Причина недостаточного увеличения комплекса QRS – значительное замещение соединительной тканью и замедление внутрижелудочковой проводимости [41,47]. Ишемическая болезнь сердца, патология нервов и ганглиев, а также изменения миоцитов у этих больных предрасполагают к локальным замедлениям проводимости и склонности к желудочковым тахиаритмиям [41,47].

Оксалоз миокарда. Первичная гипероксалурия – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся увеличением образования щавелевой кислоты, что приводит к отложению кристаллов оксалата в различных органах, особенно сердце и почках [48,49]. Эхокардиография выявляет симметричное утолщение стенок обоих желудочков [49,50] (рис. 2). Фракция выброса может быть нормальной на ранней стадии этой болезни [50]. В далеко зашедших случаях наблюдается умеренная дилатация обоих желудочков [50]. В отличие от гипертрофии ЛЖ у больных, длительно получающих гемодиализ, миокард при первичной гипероксалурии характеризуется неоднородным крапчатым эхоплотным свечением, наиболее заметным в папиллярных мышцах [50,51]. В самых поздних стадиях заболевания при компьютерной томографии можно выявить депозиты оксалата в виде усиленного затухания миокарда (рис. 4). Наблюдается выраженное ухудшение диастолической функции с повышением давления наполнения и картиной рестриктивных нарушений заполнения [49,50]. У больных обычно появляются полная атриовентрикулярная блокада и желудочковые нарушения проводимости, коррелирующие с диффузной обширной инфильтрацией оксалатом проводящей системы сердца [50,51]. Воль-



Рисунок 4. Компьютерная томограмма грудной клетки (без контрастирования)

Видно усиленное затухание миокарда (показано стрелкой), соответствующее значительному накоплению оксалата

таж комплекса QRS может быть либо увеличенным, либо нормальным в связи с асимметрией и гетерогенностью поражения миокарда, приводящими к неточному отражению истинной гипертрофии [51].

Оценки эффективности ежедневного гемодиализа или комбинированной трансплантации печени и почек для улучшения баланса оксалата и обратного развития эхокардиографических нарушений противоречивы [51,52].

Мукополисахаридозы. Мукополисахаридозы представляют врожденные нарушения метаболизма, связанные с дефицитом лизосомальных ферментов, которые расщепляют гликозаминогликаны [53]. Накопление частично расщепленных мукополисахаридов препятствует нормальной работе клеток и приводит к различным клиническим проявлениям. Эти заболевания передаются по наследству аутосомно-рецессивным образом и поражают мужчин и женщин в равной степени [54]. В зависимости от типа мукополисахаридоза у больных могут быть нормальный интеллект или глубокая умственная отсталость, задержки развития и серьезные поведенческие проблемы [55]. Поражение сердца встречается почти в 100% всех типов мукополисахаридозов, но наиболее тяжелая патология сердца наблюдается при I типе (синдром Hurler-Scheie) [56]. Заметное утолщение клапанов сердца, диффузное сужение коронарной артерии, утолщение миокарда и вторичная легочная гипертензия являются типичными проявлениями [12,56]. Вначале возникает асимметрическая гипертрофия перегородки, а затем утолщение клапанов [56,57]. Чаще поражаются митральный и аортальный клапаны с появлением недостаточности и/или стеноза [56] (рис. 2). Систолическая функция ЛЖ, как правило, нормальная [56]. Электрокардиографические признаки гипертрофии ЛЖ нетипичны [53,56]. Малый вольтаж комплекса QRS может быть обусловлен плохой проводимостью глюкозаминогликанов

[56]. Изредка могут регистрироваться задержка внутрижелудочковой проводимости или злокачественные аритмии [56].

Для диагностики часто достаточно результатов клинического осмотра и анализа мочи (избыток мукополисахаридов экскретируется с мочой). Исследование ферментов (тестирование различных клеток или жидкостей организма в культуре для выявления недостаточности фермента) используется для окончательного диагноза типа мукополисахаридоза. У пациентов с тяжелым поражением митрального клапана успешна замена клапана [58,59]. В исследованиях как у человека, так и у животных было показано улучшение структуры и функции сердца при заместительной ферментативной терапии и трансплантации костного мозга [60,61]. Смерть наступает рано и часто возникает в результате сердечно-сосудистых осложнений [12,56].

Инфильтративные кардиомиопатии, которые похожи на ишемическую или неишемическую дилатационную кардиомиопатию

Саркоидоз сердца. При этом гранулематозном заболевании, как правило, поражаются базальная часть перегородки, атриовентрикулярный узел и пучок Гиса, отдельные участки свободной стенки желудочка и папиллярные мышцы. Проявления, характеризующие саркоидоз сердца при двухмерном эхокардиографическом исследовании, варьируются в зависимости от активности заболевания и включают как утолщение стенки (>13 мм) за счет гранулематозных изменений, так и уменьшение толщины стенки (<7 мм) из-за фиброза. При ретракции участка фиброза может развиваться аневризма стенки, особенно у больных, лечившихся кортикостероидами (рис. 5). Другие эхокардиографические признаки при саркоидозе сердца: нормальные или расширенные полости желудочков, нормальная или сниженная систолическая функция, тотальная или сегментарная гипокинезия и равномерное

утолщение эндокарда левого и правого предсердия [62,63]. Сегментные нарушения сократимости миокарда по локализации не соответствуют какой-либо зоне коронарного кровоснабжения [64]. В отличие от идиопатической дилатационной кардиомиопатии сегменты с дискинезией или акинезией перемежаются с участками нормокинеза, что приводит при саркоидозе к неравномерному движению стенки [65]. Поражение легких встречается у 90% пациентов с саркоидозом, и наличие легочной гипертензии – зловещий признак и основание для направления на трансплантацию легких [66,67]. Поэтому допплерэхокардиографическое исследование должно включать оценку легочного давления и функции правого желудочка для выявления ранних признаков легочной гипертензии.

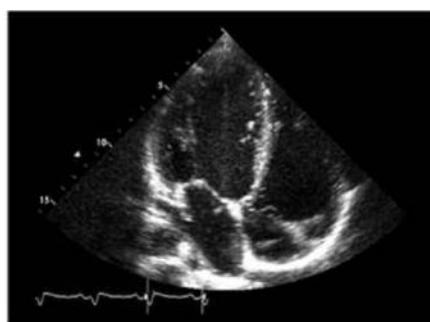
Из-за разнообразия эхокардиографических проявлений саркоидоза сердца двухмерная эхокардиография нечувствительна и недостаточно специфична для выявления ранних или небольших участков поражения миокарда [68]. Магнитно-резонансная томография, усиленная контрастом, и позитронно-эмиссионная томография с меченым 18-F-фтор-2-дезоксиглюкозой более чувствительны, и результаты исследований, по-видимому, коррелируют с тяжестью заболевания [68,69]. В отличие от ишемической кардиомиопатии, при которой отсроченное накопление ГП всегда захватывает субэндокардиальные слои с разной степенью трансмурального распространения, при саркоидозе сердца отсроченное накопление ГП неравномерно и, как правило, затрагивает базальные и боковые стенки ЛЖ [70].

На ЭКГ часто наблюдаются атипичная картина инфаркта миокарда и атриовентрикулярная блокада дистальнее пучка Гиса [65,68,71]. В отличие от идиопатической дилатационной кардиомиопатии трепетание или фибрилляция предсердий нетипичны для саркоидоза сердца.

Рандомизированных контролируемых испытаний, которые обеспечивали бы четкие рекомендации по



Саркоидоз



Гемохроматоз



Дилатационная кардиомиопатия

Рисунок 5. Заболевания с дилатацией левого желудочка и инфарктоподобными изменениями миокарда
Во всех трех случаях наблюдается дилатация левого желудочка с плохой систолической функцией и повышенным давлением заполнения, характеризующимся увеличением левого предсердия. При саркоидозе сердца наблюдается аневризма верхушки сердца

лечению саркоидоза с поражением сердца, нет. Таким образом, терапия должна быть поддерживающей и следующей общим принципам лечения саркоидоза [62,72].

Гранулематоз Вегенера. Гранулематоз Вегенера характеризуется некротизирующим гранулематозным воспалением с васкулитом, поражающим многие системы органов, преимущественно верхние и нижние дыхательные пути и почки [73]. При наблюдении 85 больных с подтвержденным диагнозом гранулематоза Вегенера, которым проводилось эхокардиографическое исследование, у 26 больных (36%) было подтверждено поражение сердца, связанное с этим заболеванием [74]. Локальные нарушения движения стенки были выявлены у 17 больных (65%), умеренная митральная регургитация – у 14 больных (54%), систолическая дисфункция ЛЖ – у 13 больных (50%) и экскудативный перикардит – у 5 больных (19%) [74]. У больных с поражением сердца летальность была более высокой (46%), чем у больных без вовлечения сердца (39%) [74]. Саркоидоз сердца подозревается, когда очаговые нарушения движения стенок сердца не ограничиваются территорией, соответствующей зоне кровоснабжения конкретной коронарной артерии, и наблюдаются у относительно молодых бессимптомных больных с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний [74]. Отсроченное накопление ГП при МРТ наблюдается в большей мере в средних слоях стенки, чем субэндокардиально, что больше соответствует фиброзу, чем инфаркту миокарда [75].

Лечение гранулематоза Вегенера требует междисциплинарного подхода. Любой случай гранулематоза Вегенера с поражением сердца рассматривается как «тяжелое» заболевание, угрожающее жизни больного или несущее непосредственную опасность необратимого повреждения пораженного органа [76]. Глюкокортикоиды и циклофосфамид остаются стандартом лечения для индукции ремиссии.

Гемохроматоз. Гемохроматоз – болезнь перегрузки железом или накопления железа, характеризующаяся накоплением избыточного железа в клетках различных внутренних органов. Это может быть результатом генетических дефектов (наследственный гемохроматоз) или вторичным проявлением (вторичный гемохроматоз) [12].

Гемохроматоз сердца (железное сердце) – заболевание сердца, которое характеризуется систолической дисфункцией. Лишь в редких случаях оно проявляется преимущественно диастолической дисфункцией.

Двухмерная эхокардиография не позволяет отличить гемохроматоз сердца от идиопатической дилатационной кардиомиопатии (рис. 4). МРТ сердца может обнаружить и количественно оценить инфильтрацию миокарда железом, используя T2-взвешенные магнитно-резонансные изображения [77,78].

Вольтаж и продолжительность комплекса QRS, как правило, сохранены, так как отсутствует выраженный фиброз и в значительной степени сохранены кардиомиоциты, а железу несвойственна проводимость [79]. В поздних стадиях заболевания на ЭКГ могут быть изменения (низкий вольтаж комплекса QRS) с нарушениями реполяризации [79].

Биопсия печени позволяет точно установить накопление железа [80]. При функциональных нарушениях, связанных с вовлечением сердца, эндомиокардиальная биопсия тканей правого желудочка позволяет выявить окрашиваемое саркоплазматическое железо, которое в норме в сердце не определяется. Со временем чрезмерное накопление саркоплазматического железа может привести к дегенерации миоцитов и негрубому интерстициальному фиброзу [12]. Есть доказательства, что исключение многочисленных переливаний крови, кровопускания и терапия комплексообразующими препаратами могут способствовать уменьшению выраженности нарушений сердца, связанных с накоплением железа [81-83] (рис. 3). Некоторым больным может потребоваться комбинированная трансплантация печени и сердца [84].

Заключение

Инфильтративные кардиомиопатии представляют собой разнородную группу заболеваний сердца, которые характеризуются отложением аномальных веществ в ткани сердца, вызывающим диастолическую или реже – систолическую дисфункцию стенок желудочков. Хотя амилоидоз сердца обычно приводят в качестве прототипа инфильтративных болезней сердца, это заболевание не представляет всего разнообразия инфильтративных заболеваний. Так как инфильтративные заболевания сердца относительно редки, а их физиологические и морфологические характеристики вариабельны, при них нередки диагностические ошибки. Допплерэхокардиографическое исследование и ЭКГ, а в некоторых случаях МРТ сердца в сочетании с клиническими проявлениями имеют основное значение для точной диагностики и планирования соответствующего лечения.

Литература

- Appleton CP. Evaluation of diastolic function by two-dimensional and Doppler assessment of left ventricular filling including pulmonary venous flow. In: Klein AL, Garcia MJ, editors. *Klein & Garcia Diastology: Clinical Approach to Diastolic Heart Failure*. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008:115–43.
- Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. *The Echo Manual*. 3rd edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- Vohringer M, Mahrholdt H, Yilmaz A, Sechtem U. Significance of late gadolinium enhancement in cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR). *Herz* 2007;32:129–37.
- Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, et al. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:284–91.
- Chung WK. Predictive genetic testing for cardiomyopathies. *Prog Pediatr Cardiol* 2007;23:33–38.
- Colombo MG, Botto N, Vittorini S, Paradossi U, Andreassi MG. Clinical utility of genetic tests for inherited hypertrophic and dilated cardiomyopathies. *Cardiovasc Ultrasound* 2008;6:62.
- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Amyloidosis: recognition, confirmation, prognosis, and therapy. *Mayo Clin Proc* 1999;74: 490–4.
- Klein AL, Hatle LK, Burスト DJ, et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1017–26.
- Bellavia D, Abraham TP, Pelliotta PA, et al. Detection of left ventricular systolic dysfunction in cardiac amyloidosis with strain rate echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1194–202.
- Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KP. Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. *Am J Cardiol* 1982;49:9–13.
- Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:410–5.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. *Robbins Basic Pathology*. 8th edition. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2007.
- Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al. Long-term survival (10 years or more) in 30 patients with primary amyloidosis. *Blood* 1999;93: 1062–6.
- Palladini G, Russo P, Nuvolone M, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood* 2007;110:787–8.
- Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, Offer M, Hawkins PN, Gillmore JD. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007;109:457–64.
- Kastritis E, Agnagostopoulos A, Roussou M, et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* 2007;92:1351–8.
- Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* 2002;99:4276–82.
- Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR. Current therapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2002;77:813–22.
- Gertz MA, Lacy MQ, Gasmine DA, et al. Blood stem cell transplantation as therapy for primary systemic amyloidosis (AL). *Bone Marrow Transplant* 2000;26:963–9.
- Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, et al. Autologous stem cell transplant after heart transplant for light chain (AL) amyloid cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:823–9.
- Maurer MS, Raina A, Hesdorffer C, et al. Cardiac transplantation using extended-donor criteria organs for systemic amyloidosis complicated by heart failure. *Transplantation* 2007;83:539–45.
- Goldman ME, Cantor R, Schwartz MF, Baker M, Desnick RJ. Echocardiographic abnormalities and disease severity in Fabry's disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1157–61.
- Nakao S, Takenaka T, Maeda M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995;333:288–93.
- Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1663–71.
- Colucci WS, Lorell BH, Schoen FJ, Warhol MJ, Grossman W. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy due to Fabry's disease. *N Engl J Med* 1982;307:926–8.
- Ommen SR, Nishimura RA, Edwards WD. Fabry disease: a mimic for obstructive hypertrophic cardiomyopathy? *Heart* 2003;89:929–30.
- Kounas S, Demetrescu C, Pantazis AA, et al. The binary endocardial appearance is a poor discriminator of Anderson-Fabry disease from familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2058–61.
- De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, et al. Delayed-enhanced cardiac MRI for differentiation of Fabry's disease from symmetric hypertrophic cardiomyopathy. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:W97–102.
- Pochis WT, Litzow JT, King BG, Kenny D. Electrophysiologic findings in Fabry's disease with a short PR interval. *Am J Cardiol* 1994;74:203–4.
- Linhart A, Lubanda JC, Palecek T, et al. Cardiac manifestations in Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 2001;24 Suppl:75–83.
- Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001;345:9–16.
- Arad M, Maron BJ, Gorham JM, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005;352: 362–72.
- Sugimoto S, Shioiri K, Yamamoto A, Nishino I, Nonaka I, Ohi T. LAMP-2 positive vacuolar myopathy with dilated cardiomyopathy. *Intern Med* 2007;46:757–60.
- Charron P, Villard E, Sebillon P, et al. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic survey. *Heart* 2004;90: 842–6.
- Sugie K, Yamamoto A, Murayama K, et al. Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. *Neurology* 2002;58: 1773–8.
- Piotrowska-Kownacka D, Kownacki L, Kuch M, et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in a case of Danon disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2009;11:12.
- Arad M, Benson DW, Perez-Atayde AR, et al. Constitutively active AMP kinase mutations cause glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2002;109:357–62.
- Arad M, Moskowitz IP, Patel VV, et al. Transgenic mice overexpressing mutant PRKAG2 define the cause of Wolff-Parkinson-White syndrome in glycogen storage cardiomyopathy. *Circulation* 2003;107:2850–6.
- Echaniz-Laguna A, Mohr M, Epailly E, et al. Novel Lamp-2 gene mutation and successful treatment with heart transplantation in a large family with Danon disease. *Muscle Nerve* 2006;33:393–7.
- Durr A, Cossee M, Agid Y, et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med* 1996;335:1169–75.
- Child JS, Perloff JK, Bach PM, Wolfe AD, Perlman S, Kark RA. Cardiac involvement in Friedreich's ataxia: a clinical study of 75 patients. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1370–8.
- Monvan D, Komajda M, Doan LD, et al. Cardiomyopathy in Friedreich's ataxia: a Doppler-echocardiographic study. *Eur Heart J* 1992;13:1393–8.
- Dutka DP, Donnelly JE, Nihoyannopoulos P, Oakley CM, Nunez DJ. Marked variation in the cardiomyopathy associated with Friedreich's ataxia. *Heart* 1999;81:141–7.
- Alboliras ET, Shub C, Gomez MR, et al. Spectrum of cardiac involvement in Friedreich's ataxia: clinical, electrocardiographic and echocardiographic observations. *Am J Cardiol* 1986;58:518–24.
- Leone M, Rocca WA, Rosso MG, Mantel N, Schoenberg BS, Schiffer D. Friedreich's disease: survival analysis in an Italian population. *Neurology* 1988;38:1433–8.
- Bobbaert N, Le Quan Sang KH, Rotig A, et al. Selective iron chelation in Friedreich ataxia: biologic and clinical implications. *Blood* 2007;110:401–8.
- Isnard R, Kalotka H, Durr A, et al. Correlation between left ventricular hypertrophy and GAA trinucleotide repeat length in Friedreich's ataxia. *Circulation* 1997;95:2247–9.
- Gilbert EF. The effects of metabolic diseases on the cardiovascular system. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987;1:189–213.
- Schulze MR, Wachter R, Schmeisser A, Fischer R, Strasser RH. Restrictive cardiomyopathy in a patient with primary hyperoxaluria type II. *Clin Res Cardiol* 2006;95:235–40.
- Palka P, Duhig E, Carey L, Galbraith A. Primary oxalosis with cardiac involvement: echocardiographic features of an unusual form of cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:E122–3.
- Velez-Roa S, Depierreux M, Nortier J, Unger P. Cardiac oxalosis: a rare cause of diastolic dysfunction. *Eur Heart J* 2006;27:2496.
- Detry O, Honore P, DeRoover A, et al. Reversal of oxalosis cardiomyopathy after combined liver and kidney transplantation. *Transpl Int* 2002;15:50–2.
- Schiener RM, Kerber RE, Ionasescu VV, Zellweger H. Cardiac manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Circulation* 1975;52: 700–5.
- Hamosh A. *Online Mendelian Inheritance in Men*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University, 2004.
- Wraith J. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Child* 1995;72:263–7.
- Rigante D, Segni G. Cardiac structural involvement in mucopolysaccharidoses. *Cardiology* 2002;98:18–20.
- Dangel J. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders—clinical and echocardiographic findings in 64 patients. *Eur J Pediatr* 1998;157:534–8.
- Butman SM, Karl L, Copeland JG. Combined aortic and mitral valve replacement in an adult with Scheie's disease. *Chest* 1989;96:209–10.

59. Kitabayashi K, Matsumiya G, Ichikawa H, Matsue H, Shimamura K, Sawa Y. Surgical treatment for mitral stenosis in Scheie's syndrome: mucopolysaccharidosis type I-S. *Ann Thorac Surg* 2007;84:654–5.
60. Gatzoulis M, Vellodi A, Redington A. Cardiac involvement in mucopolysaccharidoses: effects of allogeneic bone marrow transplantation. *Arch Dis Child* 1995;73:259–60.
61. Herskowitz E, Yount E, Rainer J, et al. Bone marrow transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis type VI): long-term follow-up. *J Inher Metab Dis* 1999;22:50–62.
62. Deng JC, Baughman RP, Lynch JP III. Cardiac involvement in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2002;23:513–27.
63. Hourigan LA, Burstow DJ, Pohlner P, Clarke BE, Donnelly JE. Transesophageal echocardiographic abnormalities in a case of cardiac sarcoidosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:399–402.
64. Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH. Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation* 1978;58:1204–11.
65. Yazaki Y, Isobe M, Hiramitsu S, et al. Comparison of clinical features and prognosis of cardiac sarcoidosis and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;82:537–40.
66. Baughman RP. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis. *Arthritis Res Ther* 2007;9 Suppl:S8.
67. Shah L. Lung transplantation in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:134–40.
68. Doughan AR, Williams BR. Cardiac sarcoidosis. *Heart* 2006;92: 282–8.
69. Tadamura E, Yamamoto M, Kubo S, et al. Effectiveness of delayed enhanced MRI for identification of cardiac sarcoidosis: comparison with radionuclide imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:110–5.
70. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, et al. Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1683–90.
71. Wallace D, Lott MT, Procaccio V. Mitochondrial genes in degenerative disease, cancer and aging. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, editors. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 5th edition. Philadelphia, PA: Churchill Livingston, 2007:194–298.
72. Baughman RP, Costabel U, du Bois RM. Treatment of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008;29:533–48.
73. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488–98.
74. Oliveira GH, Seward JB, Tsang TS, Specks U. Echocardiographic findings in patients with Wegener granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1435–40.
75. Edwards NC, Ferro CJ, Townend JN, Steeds RP. Myocardial disease in systemic vasculitis and autoimmune disease detected by cardiovascular magnetic resonance. *Rheumatology* 2007;46:1208–9.
76. Seo P, Min YI, Holbrook JT, et al. Damage caused by Wegener's granulomatosis and its treatment: prospective data from the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET). *Arthritis Rheum* 2005;52:2168–78.
77. Cheong B, Huber S, Muthupillai R, Flamm SD. Evaluation of myocardial iron overload by T2* cardiovascular magnetic resonance imaging. *Tex Heart Inst J* 2005;32:448–9.
78. Masci PG, Dymarkowski S, Bogaert J. The role of cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis and management of cardiomyopathies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008;9:435–49.
79. Hoffbrand AV. Diagnosing myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001;22:2140–1.
80. Qaseem A, Aronson M, Fitterman N, Snow V, Weiss KB, Owens DK. Screening for hereditary hemochromatosis: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2005;143:517–21.
81. Nishio M, Endo T, Nakao S, Sato N, Koike T. Reversible cardiomyopathy due to secondary hemochromatosis with multitransfusions for severe aplastic anemia after successful non-myeloablative stem cell transplantation. *Int J Cardiol* 2008;127:400–1.
82. Blank R, Wolber T, Maeder M, Rickli H. Reversible cardiomyopathy in a patient with juvenile hemochromatosis. *Int J Cardiol* 2006;111: 161–2.
83. Alexander J, Kowdley KV. Hereditary hemochromatosis: genetics, pathogenesis, and clinical management. *Ann Hepatol* 2005;4:240–7.
84. Ocel JJ, Edwards WD, Tazelaar HD, Petrovic LM, Edwards BS, Kamath PS. Heart and liver disease in 32 patients undergoing biopsy of both organs, with implications for heart or liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 2004;79:492–501.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА (НОВАЯ ВЕРСИЯ 2009 ГОДА)



Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC)

Одобрено Европейским обществом клинической микробиологии и инфекционных болезней (ESCMID) и Международным обществом химиотерапии (ISC) инфекций и рака

Авторы/члены рабочей группы: Gilbert Habib (председатель, Франция)*, Bruno Hoen (Франция), Pilar Tornos (Испания), Franck Thuny (Франция), Bernard Prendergast (Великобритания), Isidre Vilacosta (Испания), Philippe Moreillon (Швейцария), Manuel de Jesus Antunes (Португалия), Ulf Thilen (Швеция), John Lekakis (Греция), Maria Lengyel (Венгрия), Ludwig Muller (Австрия), Christoph K. Naber (Германия), Petros Nihoyannopoulos (Великобритания), Anton Moritz (Германия), Jose Luis Zamorano (Испания)

Комитет по практическим рекомендациям ESC (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: Alec Vahanian (координатор, Франция), Rio Aguilar (Испания), Maria Grazia Bongiorni (Италия), Michael Borger (Германия), Eric Butchart (Великобритания), Nicolas Danchin (Франция), Francois Delahaye (Франция), Raimund Erbel (Германия), Damian Franzen (Германия), Kate Gould (Великобритания), Roger Hall (Великобритания), Christian Hassager (Дания), Keld Kjeldsen (Дания), Richard McManus (Великобритания), Jose' M. Miro' (Испания), Ales Mokrakcek (Чехия), Raphael Rosenhek (Австрия), Jose' A. San Roma'n Calvar (Испания), Petar Seferovic (Сербия), Christine Selton-Suty (Франция), Miguel Sousa Uva (Португалия), Rita Trinchero (Италия), Guy van Camp (Бельгия)

Информация об авторах и рецензентах представлена на сайте Европейского общества кардиологов www.escardio.org/guidelines

*Автор, ответственный за переписку: Gilbert Habib, Service de Cardiologie, CHU La Timone, Bd Jean Moulin, 13005 Marseille, France, Tel: +33 4 91 38 63 79, Email: gilbert.habib@free.fr

Оригинальный текст опубликован в журнале European Heart Journal (2009) 30, 2369–2413, doi:10.1093/eurheartj/ehp285

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

Преамбула

В рекомендациях и заключениях экспертов рассматриваются все имеющиеся данные по определенному вопросу, что помогает врачу взвесить пользу и риск того или иного диагностического или лечебного вмешательства. Соответственно, подобные документы могут быть полезными для врача в его повседневной практике. Рекомендации не могут быть использованы

в качестве учебного пособия, и их применение ограничивается случаями, описанными выше.

За последние годы Европейским обществом кардиологов (ЕОК) и другими организациями было выпущено большое количество рекомендаций и экспертных заключений. С учетом влияния подобных документов на клиническую практику были разработаны качественные критерии подготовки рекомендаций с це-

лью сделать их более прозрачными для пользователя. Предложения по подготовке и публикации рекомендаций и заключений экспертов можно найти на официальном сайте ЕОК (www.escario.org).

Опубликованные доказательства, касающиеся лечения и/или предотвращения конкретного заболевания, подвергаются тщательной проверке со стороны экспертов в данной области. В отношении диагностических и терапевтических процедур проводится критическая оценка, в том числе по шкале риск-эффективность. Если существует достаточное количество данных, то в анализ включаются оценки ожидаемых исходов в более широкой выборке. Уровень доказательств и класс рекомендаций определяются по каждому варианту лечения на основе заранее утвержденной классификации (табл. 1 и 2).

Эксперты, принимающие участие в этом процессе, предоставляют информацию обо всех существующих или вероятных конфликтах интересов. Материалы, раскрывающие подобные конфликты, хранятся в штаб-квартире Европейского общества кардиологов. О любых изменениях в конфликте интересов, возникающих в ходе подготовки рекомендаций, необходимо сообщать в ЕОК. Работа экспертов полностью финансируется ЕОК и проводится без участия коммерческих организаций.

Комитет по практическим рекомендациям ЕОК контролирует и координирует подготовку новых рекомендаций и экспертных заключений рабочими группами, экспертными группами и консультативными советами. Комитет отвечает также за утверждение рекомендаций и экспертных заключений. После окончания работы над документом и его утверждения всеми экспертами, входящими в рабочую группу, он передается на рассмотрение внешним специалистам. После того как документ рассмотрен внешними специалистами и окончательно одобрен Комитетом по практическим рекомендациям, он публикуется.

После того как рекомендации опубликованы, задачей высокой важности становится их распространение. Полезными в этой связи могут быть выпуски в карманном формате и версии для персональных компьютеров. Некоторые исследования показали, что целевые пользователи этой информации иногда не знают о существовании рекомендаций или просто не применяют их на практике. Поэтому программы по внедрению новых рекомендаций играют важную роль в процессе распространения информации. ЕОК организует встречи, на которые приглашает представителей национальных обществ, являющихся членами ЕОК, и лидирующих кардиологов Европы. Такие встречи могут проходить и на национальном уровне, как только рекомендации утверждены организацией – членом ЕОК и переведены на национальный язык. Необходимость

подобных программ была подтверждена тем, что тщательное следование клиническим рекомендациям может оказать положительное воздействие на результат терапии.

Таким образом, разработка Рекомендаций ЕОК имеет целью не только консолидировать результаты новейших исследований, но также создать образовательные инструменты и программы по распространению рекомендаций. Взаимосвязь между клиническими исследованиями, разработкой рекомендаций и их применением на практике будет полной только тогда, когда будет проводиться анализ соответствия повседневной клинической практики изданным рекомендациям. Подобный анализ позволяет также оценить, насколько следование рекомендациям влияет на исход лечения. Рекомендации призваны помочь врачам в их повседневной практике; однако окончательное решение относительно лечения каждого конкретного больного должно приниматься врачом в соответствии с результатами, полученными в ходе наблюдения за пациентом.

Таблица 1. Классы рекомендаций

Класс I	Имеются доказательства пользы и эффективности процедуры/лечения, или они основываются на общем мнении экспертов
Класс II	Неоднозначные доказательства и/или расхождение мнений экспертов по поводу пользы и эффективности процедуры/лечения
Класс IIa	Больше данных в пользу эффективности
Класс IIb	Польза/эффективность менее убедительны
Класс III	Имеются данные и/или общее мнение экспертов о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным

Таблица 2. Уровни доказательств

A	Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или их мета-анализа
B	Результаты одного рандомизированного клинического исследования или нерандомизированных исследований
C	Мнение экспертов и/или результаты небольших исследований

Значение проблемы инфекционного эндокардита

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – это особое заболевание, по крайней мере, по трем причинам. Во-первых, заболеваемость ИЭ и смертность от этого заболевания не снизились за последние 30 лет [1]. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, ИЭ по-прежнему характеризуется неблагоприятным прогнозом и высокой смертностью. Во-вторых, ИЭ – это неоднородное заболевание, варианты которого отли-

чаются по клиническим проявлениям, этиологии, наличию осложнений и особенностям пациентов. В связи с этим заниматься проблемой ИЭ должны врачи различных специальностей, в том числе терапевты, кардиологи, хирурги, микробиологи, инфекционисты, а также невропатологи, нейрохирурги, рентгенологи и патологоанатомы [2]. В-третьих, практические рекомендации часто основываются на мнении экспертов в связи с низкой распространностью ИЭ, отсутствием рандомизированных исследований и ограниченным числом мета-анализов [3,4].

Эксперты Европейского общества кардиологов решили пересмотреть предыдущие рекомендации, опубликованные в 2004 году [3], по некоторым причинам. Эволюция ИЭ отражает изменение микробиологического профиля заболевания, повышение роли медицинских вмешательств в его развитии, увеличение числа пожилых пациентов и больных с внутрисердечными устройствами и протезами. Соответственно, доля ревматических пороков сердца в структуре ИЭ в индустриально развитых странах снизилась. Кроме того, в последние годы были опубликованы несколько национальных и международных рекомендаций по диагностике и лечению ИЭ [3-13]. К сожалению, практические рекомендации, особенно в отношении профилактики, оказались неоднозначными и часто противоречивыми [3,4,6,8-13]. Очевидно, что в ближайшие несколько лет будут предприниматься попытки гармонизации существующих рекомендаций.

Главной целью рабочей группы была разработка четких и простых рекомендаций, которые могли бы использоваться врачами в клинической практике. Эти рекомендации были приняты экспертами на основании тщательного анализа данных литературы. Рекомендации классифицированы с учетом силы и уровня доказательств.

Эпидемиология

Изменение эпидемиологии

Эпидемиология ИЭ значительно изменилась за последние несколько лет, особенно в промышленно развитых странах [1]. В прошлом ИЭ преимущественно развивался у молодых людей с пороками клапанов сердца в основном ревматической этиологии, в то время как сегодня его чаще наблюдают после медицинских вмешательств у пациентов пожилого возраста, не страдающих пороком клапанов сердца [14] и не перенесших протезирование клапана [15]. При систематизированном обзоре 15 популяционных исследований ($n=2\ 371$), проведившихся в 7 странах (Дания, Франция, Италия, Нидерландах, Швеции, Великобритании и США), были выявлены увеличение частоты ИЭ у больных с протезами клапанов сердца и митральным пролапсом и снижение частоты ИЭ на фоне ревматических

пороков сердца [16]. В последние годы возросла роль новых предрасполагающих факторов, в том числе протезов клапанов, дегенеративного склероза клапанов и внутривенной наркомании [17]. По данным мета-анализа 3 784 случаев ИЭ, стрептококки полости рта уступили стафилококкам лидерство в этиологии ИЭ [1]. Однако этот сдвиг в этиологии заболевания может отражать системную ошибку, связанную с отбором пациентов в специализированных центрах, так как указанная тенденция не была подтверждена в эпидемиологических исследованиях [18]. В развивающихся странах преобладают классические варианты ИЭ. Например, в Тунисе большинство случаев ИЭ наблюдаются у пациентов с ревматическими пороками клапанов сердца, в этиологии заболевания преобладают стрептококки, а у 50% пациентов результаты посева крови оказываются отрицательными [19]. В других африканских странах также отмечено сохранение высокой заболеваемости ревматической лихорадкой и частоты ревматических пороков клапанов сердца, которые продолжают играть важную роль в этиологии ИЭ [20].

Эпидемиология ИЭ отличается в различных географических регионах. Частота стафилококкового ИЭ наиболее значительно увеличилась в США [21], где эндокардит, вызванный *Staphylococcus aureus*, ассоциируется с хроническим гемодиализом, сахарным диабетом и имплантацией внутрисосудистых устройств [21,22]. В других странах основной причиной стафилококкового ИЭ является внутривенная наркомания [23].

Заболеваемость инфекционным эндокардитом

Заболеваемость ИЭ в разных странах находится в пределах 3-10 случаев на 100 000 пациенто-лет [14,24-26]. Вариабельность этого показателя, скорее всего, отражает особенности методологии эпидемиологических исследований. Следует отметить, что в этих исследованиях заболеваемость ИЭ была очень низкой у молодых людей и значительно увеличивалась с возрастом. Заболеваемость оказалась максимальной (14,5 на 100 000 пациенто-лет) у людей в возрасте 70-80 лет. Во всех эпидемиологических исследованиях соотношение мужчин и женщин составляло около 2:1, хотя причина более высокой заболеваемости мужчин остается неясной. У женщин прогноз ИЭ хуже, чем у мужчин, а операции на клапанах сердца им проводят реже [27].

Типы инфекционного эндокардита

Существуют различные клинические варианты ИЭ, которые могут значительно отличаться друг от друга. Чтобы избежать путаницы, следует выделять 4 формы ИЭ с учетом локализации инфекции и наличия чужеродного материала в сердце: левосторонний ИЭ на титных клапанов сердца, левосторонний ИЭ протеза

Таблица 3. Классификация инфекционного эндокардита

Варианты ИЭ в зависимости от локализации инфекции и наличия протеза в сердце	
• Левосторонний ИЭ нативных клапанов	
• Левосторонний ИЭ искусственных клапанов	<ul style="list-style-type: none"> – Ранний (в течение <1 года после операции на клапане) – Поздний (в течение >1 года после операции на клапане)
• Правосторонний ИЭ	
• ИЭ у пациентов с водителем ритма или кардиовертером-дефибриллятором	
Варианты ИЭ в зависимости от условий его развития [22]	
• ИЭ, связанный с лечебными вмешательствами	
• Нозокомиальный	ИЭ, развивающийся более чем через 48 ч после госпитализации
• Ненозокомиальный	Симптомы ИЭ появляются менее чем через 48 ч после лечебного вмешательства, в том числе: <ul style="list-style-type: none"> 1) уход на дому или внутривенная терапия, гемодиализ или внутривенная химиотерапия <30 дней до развития ИЭ 2) госпитализация в отделение неотложной помощи <90 дней до развития ИЭ 3) пребывание в доме для престарелых
• Внебольничный ИЭ	Симптомы ИЭ, появившиеся менее чем через 48 ч после поступления пациента в стационар, и отсутствие критерии диагностики ИЭ, связанного с лечебными вмешательствами
• ИЭ у внутривенных наркоманов	ИЭ у активного наркомана при отсутствии альтернативных источников инфекции
Активный ИЭ	
• Персистирующая лихорадка и положительный результат посева крови или	
• Активные воспалительные изменения, выявленные на операции, или	
• Пациент по-прежнему получает антибиотики или	
• Гистопатологические признаки активного ИЭ	
Повторный эпизод ИЭ	
• Рецидив: повторный эпизод ИЭ, вызванного тем же микроорганизмом, менее чем через 6 мес после первого эпизода	
• Реинфекция: инфекция, вызванная другим микроорганизмом; повторный эпизод ИЭ, вызванный тем же микроорганизмом более чем через 6 мес после первого эпизода	

клапана, правосторонний ИЭ и ИЭ, связанный с внутрисердечными устройствами (к последнему типу относят ИЭ, развивающийся у пациентов с водителем ритма или дефибриллятором на фоне поражения клапанов сердца или без их изменений) (табл. 3). С учетом условий развития заболевания выделяют внебольничный ИЭ, ИЭ, ассоциирующийся с различными вмешательствами (внутрибольничный и внебольничный) и ИЭ у внутривенных наркоманов.

Микробиология

На основании микробиологических данных выделяют следующие варианты ИЭ:

1. Инфекционный эндокардит с положительным посевом крови

Это наиболее важная категория, доля которой составляет около 85% в структуре ИЭ. Основными возбудителями являются стафилококки, стрептококки и энтерококки [28].

a. Стрептококковый и энтерококковый эндокардит

Стрептококки полости рта (зеленящий стрептококк) – это неоднородная группа микроорганизмов, которые включают в себя *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. mutans* и *Gemella morbillorum*. Эти возбудители практически всегда чувствительны к пенициллину G. Необходимо отличать представителей групп '*S. milleri*' или '*S. anginosus*' (*S. anginosus*, *S. intermedius* и *S. constellatus*), так как они вызывают образование абсцессов и гематогенную диссеминацию инфекции, в связи с чем пациентам часто приходится проводить более длительную антибиотикотерапию. Следует также выделять варианты (дефектные) стрептококки, которые недавно были переклассифицированы в другие виды (*Abiotrophia* и *Granulicatella*). Они часто устойчивы к пенициллину (минимальная бактерицидная концентрация [МБК] значительно превышает минимальную подавляющую концентрацию [МПК]). Стрептококки группы D образуют комплекс '*Streptococcus bovis/Streptococcus equinus*', включающий в себя комменсальные микроорганизмы кишечника человека. До последнего времени их обозначали термином *Streptococcus bovis*. Эти микроорганизмы обычно чувствительны к пенициллину G, как и стрептококки полости рта. Среди энтерококков возбудителями ИЭ могут быть *E. faecalis*, *E. faecium* и реже *E. durans*.

b. Стапилококковый эндокардит

Основным возбудителем стапилококкового эндокардита нативных клапанов сердца является *S. aureus*, который чаще всего чувствителен к оксациллину (по крайней мере, внебольничный). Напротив, стапилококковый эндокардит протезированных клапанов чаще вызывают коагулазонегативные стапилококки, устойчивые к оксациллину. Однако, по данным недавно проведенного анализа 1 779 случаев ИЭ в 16 странах, *S. aureus* оказался основной причиной не только ИЭ в целом, но и ИЭ протезированных клапанов [22]. И наоборот, коагулазонегативные стапилококки могут вызвать ИЭ нативных клапанов [29-31], особенно *S. lugdunensis*; такой ИЭ часто характеризуется прогрессирующим клиническим течением.

2. Инфекционный эндокардит с отрицательным посевом крови после антибиотикотерапии

Этот вариант ИЭ наблюдают у пациентов, получавших антибиотики по поводу лихорадки неясного генеза,

у которых не проводили посев крови и не обсуждали диагноз ИЭ. Обычно диагноз предполагают в связи с сохранением лихорадки после отмены антибиотиков. Посевы крови могут оставаться отрицательными в течение длительного срока после прекращения антибиотикотерапии, а основными возбудителями являются стрептококки полости рта или коагулазонегативные стафилококки.

3. Инфекционный эндокардит, часто ассоциирующийся с отрицательным посевом крови

Основные возбудители – трудно культивируемые микроорганизмы, такие как вариантные стрептококки, грамотрицательные бактерии группы НАСЕК (Haemophilus parainfluenzae, H. aphrophilus, H. paraphrophilus, H. influenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae и K. denitrificans), бруцелла и грибы.

4. Инфекционный эндокардит с постоянно отрицательным посевом крови

Этиологическими факторами этого варианта ИЭ являются внутриклеточные бактерии, такие как Coxiella burnetii, Bartonella, Chlamydia, а также Tropheryma whipplei – возбудитель болезни Уиппла [32]. Доля этих возбудителей составляет в целом 5% в этиологии ИЭ. Диагноз устанавливают на основании серологического исследования, культуры клеток и амплификации генов.

Патофизиология

Эндотелий клапанов

Неизмененный эндотелий клапанов устойчив к колонизации и инфицированию циркулирующими бактериями. Однако механическое повреждение эндотелия приводит к обнажению внутриклеточных матриксных белков, выделению тканевого фактора и отложению фибрина и тромбоцитов в процессе заживления ткани. Небактериальный тромботический эндокардит способствует адгезии бактерий и развитию инфекции. Повреждение эндотелия может быть следствием турбулентного кровотока, введения электродов или катетеров, воспаления (при ревматическом кардите) или дегенеративных изменений у пожилых людей, которые сопровождаются воспалением, микроизъязвлением и образованием микротромбов. По данным эхокардиографии, частота дегенеративных изменений клапанов сердца у пациентов старше 60 лет достигает 50% [33]. Они также имеются у сходного процента пожилых людей с ИЭ. Эти изменения могут быть причиной повышенного риска ИЭ у людей пожилого возраста.

Воспаление эндотелия без поражения клапанов сердца также способствует развитию ИЭ. Локальное воспаление вызывает экспрессию интегринов семейства β_1 на поверхности эндотелиальных клеток. Интегрины – это трансмембранные белки, которые обеспечивают

связь внутриклеточных факторов с клеточным цитоскелетом. Интегрины семейства β_1 связывают циркулирующий фибронектин с поверхностью эндотелия, в то время как *S. aureus* и некоторые другие возбудители ИЭ экспрессируют фибронектин-связывающие белки на своей поверхности. Соответственно, связывание фибронектина с активированными эндотелиальными клетками создает условия для адгезии циркулирующих стафилококков. После адгезии происходит активная интернализация *S. aureus* в эндотелиальные клетки клапанов, где бактерии могут персистировать, избегая воздействия защитных механизмов хозяина и антибиотиков, размножаться и распространяться в другие органы [34]. Таким образом, существуют, по крайней мере, два сценария патогенеза первичной инфекции клапанов. Один из них предполагает механическое повреждение эндотелия, которое создает условия для инфицирования различными возбудителями, а второй отмечается при отсутствии физического повреждения эндотелия и характеризуется проникновением *S. aureus* и других потенциальных внутриклеточных патогенов.

Преходящая бактериемия

Роль бактериемии изучали у животных с небактериальным тромботическим эндокардитом, вызванным катетеризацией. Большое значение имеют как степень бактериемии, так и способность патогена к адгезии на поврежденных клапанах [35]. Следует отметить, что бактериемия развивается не только после инвазивных вмешательств, но и вследствие жевания и чистки зубов. Спонтанная бактериемия легко выражена и сохраняется короткое время (1-100 КОЕ/мл в течение примерно 10 мин), однако она встречается часто, что позволяет объяснить, почему большинство случаев ИЭ не связаны с инвазивными вмешательствами [26,36].

Микробные патогены и защитные механизмы хозяина

Классические возбудители ИЭ (*S. aureus*, *Streptococcus* spp. и *Enterococcus* spp.) способны адгезироваться на поврежденных клапанах сердца, инициировать локальную прокоагулянтную активность и вызывать образование инфицированных вегетаций, в которых они способны выживать [37]. Эти бактерии экспрессируют многочисленные факторы, которые опосредуют взаимодействие с матриксными молекулами на поверхности поврежденных клапанов (например, фибриногеном, фибронектином, белками тромбоцитов) и вызывают активацию тромбоцитов. После колонизации бактерии должны избежать воздействия защитных механизмов хозяина. Грамположительные микроорганизмы устойчивы к комплементу. Однако они могут подвергаться действию тромбоцитарных ми-

робицидных белков, которые выделяются активированными тромбоцитами и разрушают оболочку бактерий. Бактерии, выделенные у пациентов с ИЭ, были устойчивы к таким белкам, в то время как бактерии, выделенные у пациентов с другими типами инфекции, наоборот, были чувствительными [38]. Таким образом, резистентность к действию тромбоцитарных микробицидных белков – это типичное свойство возбудителей ИЭ.

Профилактика

Обоснование применения антибиотиков для профилактики ИЭ в предыдущих рекомендациях ESC

Принципы профилактики ИЭ были разработаны на основании наблюдательных исследований, которые проводились в начале 20-го века [39]. В основе профилактики лежит гипотеза о том, что бактериемия при инвазивных вмешательствах может вызвать развитие ИЭ, особенно у пациентов с факторами риска, а профилактическое применение антибиотиков позволяет избежать ИЭ путем уменьшения или подавления бактериемии или адгезии бактерий на поверхности эндотелия. Рекомендации по профилактике ИЭ были разработаны на основании опытов на животных, которые показали, что антибиотики могут предупредить развитие экспериментального ИЭ после инокуляции бактерий [40].

Основания для пересмотра предыдущих рекомендаций ESC

При подготовке настоящих рекомендаций члены рабочей группы старались избегать слишком широкого и необоснованного применения антибиотиков у всех пациентов группы риска, которым проводятся инвазивные вмешательства. Наоборот, профилактика была рекомендована только пациентам, у которых имеется самый высокий риск развития ИЭ. Основными причинами пересмотра предыдущих рекомендаций были следующие:

1. Частота бактериемии после стоматологических вмешательств и в повседневной жизни

Частота преходящей бактериемии после стоматологических вмешательств варьировалась в широких пределах – от 10 до 100% [41]. Этот результат может отражать особенности методов анализа и взятия проб, а интерпретировать его следует осторожно. Частота бактериемии после других вмешательств также четко не установлена. Известно, что преходящая бактериемия часто развивается в повседневной жизни после чистки зубов или жевания [42,43]. В связи с этим представляется вероятным, что именно последние факторы были причиной большой части эпизодов бактериемии, вызывавшей развитие ИЭ. Кроме того, при пло-

хой гигиене полости рта бактериемия может наблюдаться независимо от стоматологических вмешательств. Эти данные подчеркивают важность гигиены полости рта и регулярных осмотров стоматолога в профилактике ИЭ [44].

2. Риск и польза профилактики

При анализе гипотезы о том, что антибиотикопрофилактика позволяет эффективно предупредить развитие ИЭ у пациентов группы риска, необходимо учитывать следующие соображения:

(а) Повышенный пожизненный риск ИЭ не позволяет адекватно оценить возможную пользу антибиотикопрофилактики при определенных вмешательствах. Более информативный параметр – риск, связанный с самим вмешательством. При лечении зубов он варьируется от 1:14 000 000 в общей популяции до 1:95 000 у пациентов, перенесших ИЭ [45,46]. Эти показатели указывают на то, что для профилактики одного случая ИЭ антибиотикопрофилактику необходимо проводить очень большому числу пациентов.

(б) У большинства пациентов не удается установить, какое вмешательство предшествовало развитию ИЭ [26]. Даже если эффективность антибиотикопрофилактики и приверженность ей приближаются к 100%, то на основании этого факта можно сделать два вывода: (i) профилактика ИЭ позволяет защитить только небольшую часть пациентов [47]; (ii) бактериемия, вызывающая ИЭ, у большинства больных имеет другое происхождение.

(с) Применение антибиотиков сопровождается невысоким риском развития анафилактических реакций. В литературе не описано ни одного случая смерти от анафилаксии после перорального приема амоксициллина для профилактики ИЭ [48].

(д) Широкое и часто необоснованное применение антибиотиков способствует появлению устойчивых микроорганизмов. Однако роль антибиотикопрофилактики ИЭ в распространении резистентности не установлена [44].

3. Отсутствие научного обоснования эффективности профилактики ИЭ

Результаты исследований, в которых изучалась эффективность антибиотиков в профилактике бактериемии после стоматологических вмешательств, оказались противоречивыми [49,50]. Кроме того, не доказано, что снижение длительности или частоты бактериемии после любых вмешательств приводит к снижению риска развития ИЭ. Исследования случай-контроль также не подтверждают необходимость профилактики ИЭ [36,51,52]. Даже строгое выполнение общепринятых рекомендаций может оказать лишь небольшое влияние на частоту развития ИЭ в общей популяции [52].

И, наконец, эффективность антибиотикопрофилактики не изучалась в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях [53], а мнение

о ее эффективности базируется на неоднозначном мнении экспертов, результатах опытов на животных, описаниях случаев и противоречивых наблюдательных исследований.

Недавно эксперты национальных обществ кардиологов пересмотрели научные данные, касающиеся антибиотикопрофилактики ИЭ [6,9-11]. Хотя предложенные рекомендации имеют определенные отличия, все эксперты независимо друг от друга сделали следующие выводы:

(1) Имеющиеся данные не подтверждают целесообразность широкой антибиотикопрофилактики, которую предлагалось проводить в предыдущих рекомендациях.

(2) Профилактику следует проводить пациентам, у которых имеется самый высокий риск развития ИЭ (самая высокая частота ИЭ и/или самый высокий риск нежелательных исходов ИЭ).

(3) Показания к антибиотикопрофилактике ИЭ следует ограничить по сравнению с предыдущими рекомендациями.

(4) Гигиена полости рта и регулярные визиты к стоматологу имеют особое значение в профилактике ИЭ.

Принципы новых рекомендаций ESC

Хотя авторы некоторых последних рекомендаций предлагали проводить профилактику только пациентам, у которых имеется высоких риск неблагоприятного течения ИЭ [6], или вообще отказаться от антибиотикопрофилактики во всех группах [12], члены рабочей группы ESC решили:

- рекомендовать антибиотикопрофилактику при проведении вмешательств, сопровождающихся повышенным риском развития ИЭ, у пациентов с заболеваниями сердца, которые предрасполагают к этому состоянию,

но

- ограничить показания к антибиотикопрофилактике, которая обоснована только при наличии самого высокого риска ИЭ (табл. 4) и проведении наиболее рискованных вмешательств (табл. 5).

1. Пациенты с самым высоким риском развития ИЭ (табл. 4)

К этой группе относят три категории пациентов:

(а) Пациенты с протезированными клапанами сердца и пациенты, перенесшие реконструктивные операции на клапанах сердца с использованием искусственного материала. У таких пациентов выше риск развития ИЭ, выше летальность от этого заболевания и чаще развиваются осложнения, чем у пациентов с нативными клапанами при инфицировании идентичным патогеном [54,55].

(б) Пациенты, перенесшие ИЭ. У таких больных выше риск рецидива заболевания, выше летальность и чаще развиваются осложнения, чем у пациентов с первым эпизодом ИЭ [56,57].

(с) Пациенты с врожденными пороками сердца, в частности сложными цианотическими пороками и паллиативными шунтами или другими протезами [58,59]. Если после хирургического вмешательства остаточные дефекты отсутствуют, то члены рабочей группы рекомендуют проводить профилактику в течение первых 6 мес после операции (до завершения эндоцелиализации протезированного материала).

Хотя в рекомендациях Американской ассоциации сердца предлагается проводить профилактику реципиентам сердечного трансплантата, у которых развивается поражение клапанов [6], эта рекомендация убедительно не доказана. Кроме того, хотя риск нежелательных исходов ИЭ у таких пациентов высокий, вероятность развития ИЭ при стоматологических вмешательствах у них очень низкая [60]. В связи с этим рабочая группа ESC не рекомендует проводить антибио-

Таблица 4. Заболевания сердца, ассоциирующиеся с самым высоким риском развития ИЭ и являющиеся основанием для антибиотикопрофилактики при выполнении рискованных вмешательств

Рекомендации: профилактика	Класс	Уровень
Антибиотикопрофилактика обоснована только у пациентов, относящихся к группе самого высокого риска развития ИЭ	IIa	C
1. Пациенты с искусственными клапанами или с искусственным материалом, использованным при реконструктивных операциях на клапанах		
2. Пациенты с ИЭ в анамнезе		
3. Пациенты с врожденными пороками сердца:		
а. неоперированные цианотические врожденные пороки сердца или пациенты с остаточными дефектами после операции или паллиативными шунтами		
б. оперированные врожденные пороки сердца, для реконструкции которых применяли искусственный материал (открытые или чрескожные вмешательства; до 6 мес после операции)		
с. остаточный дефект в месте имплантации искусственного материала открытым или чрескожным путем		
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется пациентам с другими приобретенными или врожденными клапанными пороками	III	C

Таблица 5. Рекомендации по профилактике ИЭ у пациентов группы самого высокого риска с учетом типа вмешательства

Рекомендации: профилактика	Класс	Уровень
A. Стоматологические вмешательства		
Антибиотикопрофилактика обоснованна только при вмешательствах на деснах или периапикальной части зубов или вмешательствах, сопровождающихся повреждением слизистой оболочки полости рта	IIa	C
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при введении местных анестетиков в неинфицированные ткани, удалении швов, рентгенографии зубов, установке протезов и брекетов. Профилактика также не рекомендуется при отбеливании зубов или травме губ или слизистой оболочки полости рта	III	C
B. Вмешательства на дыхательных путях*		
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при вмешательствах на дыхательных путях, включая бронхоскопию, ларингоскопию, интубацию через нос или трахею	III	C
C. Вмешательства на желудочно-кишечном тракте и мочевых путях*		
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при гастроскопии, колоноскопии, цистоскопии или чреспищеводной эхокардиографии	III	C
D. Кожа и мягкие ткани*		
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется ни при каких вмешательствах	III	C

* тактику ведения при наличии инфекции см. в тексте

тикопрофилактику в подобных ситуациях.

Профилактика не рекомендуется пациентам с другими заболеваниями нативных клапанов сердца (включая наиболее часто встречающиеся заболевания, такие как двустворчатый аортальный клапан, пролапс митрального клапана и кальцифицированный аортальный стеноз).

2. Вмешательства, ассоциирующиеся с самым высоким риском (табл. 5)

a. Стоматологические вмешательства

К рискованным вмешательствам относят манипуляции в области десен или периапикальной части зубов или перфорацию слизистой оболочки полости рта (включая чистку каналов зубов). Профилактику при выполнении подобных вмешательств следует проводить только пациентам, указанным в табл. 4. В других ситуациях профилактика необоснованна.

Основная мишень антибиотикопрофилактики у таких пациентов – стрептококки полости рта. В табл. 6 приведены основные схемы антибиотикопрофилактики перед стоматологическими вмешательствами. Влияние растущей резистентности этих патогенов на эффективность антибиотикопрофилактики не установлено. Фторхинолоны и гликопептиды применять не рекомендуется, учитывая недоказанную эффективность и возможность индукции резистентности.

b. Другие вмешательства

Роль бактериемии, вызванной вмешательствами на дыхательных путях, желудочно-кишечном тракте или мочеполовых путях, коже или опорно-двигательном аппарате, в развитии ИЭ убедительно не доказана. В связи с этим антибиотикопрофилактика при проведении подобных процедур не рекомендуется.

i. Вмешательства на дыхательных путях. При проведении инвазивных вмешательств для лечения инфекций дыхательных путей (например, дренирование абсцесса) у пациентов, указанных в табл. 4, необходимо назначать антибиотики, включая антистафилококковый пенициллин или цефалоспорин. Больным, которые не переносят бета-лактамы, следует назначать ванкомицин. Если установленным или предполагаемым возбудителем инфекции является метициллин-резистентный штамм *S. aureus* (MRSA), применяют ванкомицин или другой препарат, активный в отношении этого патогена.

ii. Вмешательства на желудочно-кишечном тракте или мочеполовых путях. Если пациентам, указанным в табл. 4, необходимо назначение антибиотиков для лечения инфекции, или профилактики раневой инфекции, или сепсиса при вмешательствах на желудочно-кишечном тракте или мочеполовых путях, целесообразно использовать препараты, активные в отношении энтерококков – например, ампициллин, амоксициллин или ванкомицин. Последний применяют только при плохой переносимости бета-лактамов. Если инфекция вызвана резистентным штаммом энтерококка, рекомендуется консультация специалиста по лечению инфекционных заболеваний.

iii. Вмешательства при заболеваниях кожи и опорно-двигательного аппарата. При хирургическом лечении инфекционных заболеваний, поражающих кожу (включая абсцесс полости рта), подкожные ткани или опорно-двигательный аппарат, целесообразно применять антибиотики, активные в отношении стафилококков и бета-гемолитических стрептококков – например, антистафилококковые пенициллин или це-

Таблица 6. Рекомендуемые схемы антибиотикопрофилактики при стоматологических вмешательствах

Ситуация	Антибиотик	Однократно за 30–60 мин до процедуры	
		Взрослые	Дети
Отсутствие аллергии на пенициллин или ампициллин	Амоксициллин или ампициллин*	2 г внутрь или внутривенно	50 мг/кг внутрь или внутривенно
Аллергия на пенициллин или ампициллин	Клиндамицин	600 мг внутрь или внутривенно	20 мг/кг внутрь или внутривенно
Цефалоспорины не следует назначать пациентам, у которых пенициллин или ампициллин вызывали анафилаксию, ангионевротический отек или крапивницу			
*Альтернативные препараты: цефалексин 2 г внутривенно у взрослых или 50 мг/кг внутривенно у детей, цефазолин или цефтриаксон 1 г внутривенно у взрослых или 50 мг/кг внутривенно у детей			

фалоспорин. При плохой переносимости бета-лактамов можно назначать ванкомицин или клиндамицин. Если установленным или предполагаемым возбудителем инфекции является MRSA, следует применять ванкомицин или другой препарат, активный в отношении подобного патогена.

iv. Пирсинг и татуировка. Рост числа подобных вмешательств вызывает беспокойство, особенно у пациентов с врожденными пороками сердца, которые предрасположены к развитию ИЭ. Число сообщений об ИЭ после пирсинга и татуировки увеличивается [61], особенно после пирсинга языка [62,63]. Однако нельзя исключить, что эта проблема преувеличивается, так как татуировку и пирсинг проводят миллионы людей, а частота врожденных пороков сердца в популяции составляет всего 1%. В настоящее время нет данных о (а) частоте развития ИЭ после подобных процедур и (б) эффективности антибиотикопрофилактики в таких случаях. Пациентов следует информировать о риске развития ИЭ, а проводить пирсинг и татуировку не рекомендуется. Если пациент все же планирует эти процедуры, их необходимо выполнять в условиях строгой асептики, хотя антибиотикопрофилактика не рекомендуется.

v. Операции на сердце или сосудах. У пациентов, которым имплантируют протез клапана сердца, внутрисосудистый протез или другой чужеродный материал, обоснованна periоперационная антибиотикопрофилактика, учитывая повышенный риск развития инфекции и ее неблагоприятных исходов. Основными возбудителями раннего ИЭ (<1 года после операции) протезированных клапанов сердца являются коагулазонегативные стафилококки и *S. aureus*. Профилактику следует начинать непосредственно перед вмешательством. При увеличении длительности вмешательства антибиотик вводят повторно. Антибиотикопрофилактику завершают через 48 ч. По крайней мере, за 2 нед до операций на сердце и сосудах настоятельно рекомендуется устраниить возможные источники стоматологического сепсиса (за исключением тех случаев, когда операция проводится в неотложном порядке).

vi. Другие инвазивные вмешательства, ассоции-

рующиеся с развитием ИЭ. Их доля достигает 30% в структуре ИЭ. Эта проблема приобретает все большее значение, учитывая рост частоты заболевания и неблагоприятность его прогноза [64]. Хотя рутинная антибиотикопрофилактика перед большинством инвазивных вмешательств не рекомендуется, установку венозных катетеров и другие инвазивные процедуры следует проводить в условиях асептики, чтобы снизить риск инфекции.

Ограничения и последствия публикации новых рекомендаций ESC

Члены рабочей группы осознают, что новые рекомендации резко меняют устоявшуюся практику антибиотикопрофилактики ИЭ. Прежде чем принять окончательное решение, врачи должны обсуждать со своими пациентами возможную пользу и вред применения антибиотиков. Многие врачи будут придерживаться сложившейся практики широкой антибиотикопрофилактики. Мнение таких врачей следует уважать. Следует учитывать также возможные юридические аспекты отказа от антибиотикопрофилактики, хотя и необоснованной [65], так как выполнение общепризнанных рекомендаций обеспечивает врачу определенную юридическую защиту [66].

И, наконец, настоящие рекомендации не были подготовлены на основании результатов клинических исследований, а отражают мнение экспертов. Учитывая отсутствие адекватного обоснования как предыдущих, так и настоящих рекомендаций, члены рабочей группы считают необходимым проспективное изучение изменений заболеваемости ИЭ на фоне ограничения антибиотикопрофилактики.

Таким образом, члены рабочей группы рекомендуют ограничить показания к антибиотикопрофилактике и проводить ее только больным группам самого высокого риска, у которых осуществляются стоматологические вмешательства, ассоциирующиеся с самым высоким риском развития ИЭ. Установку венозных катетеров и любые другие инвазивные вмешательства следует проводить в условиях строгой асептики, чтобы снизить частоту развития ИЭ.

Диагноз

Клиническая картина

Диагностика ИЭ остается сложной задачей вследствие неоднородности клинической картины и меняющейся эпидемиологии заболевания [67]. Клинические проявления ИЭ варьируются в широких пределах в зависимости от этиологии, варианта течения и наличия заболевания сердца. Соответственно, ИЭ следует подозревать в различных клинических ситуациях (табл. 7). Клиническая картина ИЭ может быть характерной для острой и быстро прогрессирующей инфекции, хотя возможно и подострое или хроническое течение заболевания с субфебрилитетом и неспецифическими симптомами, которые затрудняют диагностику. Пациенты могут обращаться к разным специалистам, которые могут подозревать различные диагнозы, включая хронические инфекции, ревматические и аутоиммунные заболевания или злокачественные опухоли. На раннем этапе к диагностическому поиску рекомендуется привлекать кардиолога и инфекциониста.

У 90% пациентов наблюдается лихорадка, которая часто сочетается с ознобами, плохим аппетитом и снижением массы тела. Шумы в сердце выслушиваются у 85% больных. Классические симптомы ИЭ по-прежнему регистрируют в развивающихся странах, хотя периферические проявления встречаются все реже, так как пациенты обращаются к врачам на более ранней стадии заболевания. Однако сосудистые и иммунологические проявления, такие как сосудистые звездочки, пятна Рота и гломерулонефрит, остаются распространеными, а эмболии сосудов головного мозга, легких и селезенки развиваются у 30% пациентов и часто оказываются первым симптомом ИЭ [68]. Важное значение в диагностике ИЭ у больного с лихорадкой имеют лабораторные признаки инфекции, такие как повышение уровня С-реактивного белка и СОЭ, лейкоцитоз, анемия и микрогематурия [3]. Однако эти проявления малоспецифичны и не относятся к современным критериям диагностики [7].

Атипичное течение ИЭ часто отмечается у пожилых людей и пациентов с подавленным иммунитетом [69], у которых лихорадка встречается реже, чем у пациентов более молодого возраста. Соответственно, в этих и других группах высокого риска важно своевременно заподозрить диагноз ИЭ и провести необходимое обследование.

Эхокардиография

Трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография сегодня являются общедоступными методами исследования и имеют ключевое значение в диагностике ИЭ и наблюдении за пациентами (табл. 8) [70]. Если предполагается диагноз ИЭ, необходимо сразу провести эхокардиографию. Информативность эхокардиографии

Таблица 7. Клиническая картина инфекционного эндокардита

ИЭ следует подозревать в следующих ситуациях

1. Новый шум в сердце, связанный с регургитацией
 2. Эмболии неясного происхождения
 3. Сепсис неясного происхождения (особенно при наличии возбудителей, вызывающих ИЭ)
 4. Лихорадка: самый частый симптом ИЭ*
- ИЭ следует подозревать, если лихорадка ассоциируется со следующими факторами:
- a. искусственный материал в сердце (протез клапана, водитель ритма, имплантируемый дефибриллятор и др.)
 - b. ИЭ в анамнезе
 - c. приобретенный или врожденный порок сердца
 - d. другие заболевания, предрасполагающие к развитию ИЭ (подавленный иммунитет, внутривенная наркомания)
 - e. вмешательство, сопровождающееся бактериемией
 - f. застойная сердечная недостаточность
 - g. развитие блокады сердца
 - h. положительный посев крови (типичный возбудитель ИЭ) или положительный результат серологического исследования на Q-лихорадку (микробиологические изменения могут предшествовать появлению симптомов со стороны сердца)
 - i. сосудистые или иммунологические нарушения: эмболии, пятна Рота, сосудистые звездочки, узелки Ослера
 - j. очаговые или неспецифические неврологические симптомы
 - k. эмболия или инфильтрат в легких (правосторонний ИЭ)
 - l. периферические абсцессы (почки, селезенка, головной мозг, позвоночник) неясного происхождения

*NB: лихорадка может отсутствовать у пожилых людей, после лечения антибиотиками, у пациентов с иммунодефицитом и ИЭ, вызванным менее вирулентными или атипичными микроорганизмами

фических данных повышается, если результаты исследования интерпретируют в контексте клинической картины [71] (рис. 1). Эхокардиографию целесообразно проводить всем больным с бактериемией, вызванной *S. aureus*, учитывая частое развитие ИЭ, вирулентность микроорганизма и тяжелые последствия инфекции клапанов сердца [13,72].

Выделяют три основные эхокардиографические критерия диагностики ИЭ: вегетации, абсцессы и отрыв протезированного клапана (анатомические и эхокардиографические признаки см. в табл. 9).

Чувствительность трансторакальной эхокардиографии составляет 40-63%, а чреспищеводной – 90-100% [73]. Однако диагностика ИЭ может оказаться трудной задачей при ИЭ у пациентов с внутрисердечными устройствами, даже при применении чреспищевой эхокардиографии.

Выявить вегетации бывает трудно у больных с тяжелыми заболеваниями клапанов сердца (пролапсом

Таблица 8. Роль эхокардиографии при инфекционном эндокардите

Рекомендации: эхокардиография	Класс	Уровень
A. Диагностика		
1. Трансторакальная эхокардиография – это первый визуализирующий метод, который следует применять при подозрении на ИЭ	I	B
2. Чреспищеводная эхокардиография рекомендуется, если диагноз ИЭ высоковероятен, а результаты трансторакальной эхокардиографии отрицательны	I	B
3. Если результаты первого исследования отрицательны, то повторную трансторакальную/чреспищеводную эхокардиографию рекомендуется провести через 7-10 дней, если диагноз ИЭ остается вероятным	I	B
4. Чреспищеводная эхокардиография обоснована у большинства взрослых пациентов с предполагаемым ИЭ (даже при положительном результате трансторакальной эхокардиографии), учитывая более высокие чувствительность и специфичность метода, особенно в диагностике абсцессов и вегетаций	IIa	C
5. Чреспищеводная эхокардиография не показана, если качество трансторакальной эхокардиограммы высокое, а вероятность ИЭ низкая	III	C
B. Наблюдение после завершения антибиотикотерапии		
1. Повторная трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография рекомендуется, если предполагается новое осложнение ИЭ (новый шум, эмболия, персистирующая лихорадка, сердечная недостаточность, абсцесс, атриовентрикулярная блокада)	I	B
2. Повторная трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография при неосложненном течении ИЭ проводится для диагностики скрытых осложнений и контроля размера вегетаций. Сроки и тип эхокардиографии (трансторакальная или чреспищеводная) зависят от результатов первого исследования, типа микроорганизма и ответа на лечение	IIa	B
C. Интраоперационная эхокардиография		
Рекомендуется всем больным ИЭ, которым проводится оперативное вмешательство	I	C
D. После завершения терапии		
Трансторакальная эхокардиография рекомендуется после завершения антибиотикотерапии для оценки морфологии и функции сердца и клапана	I	C

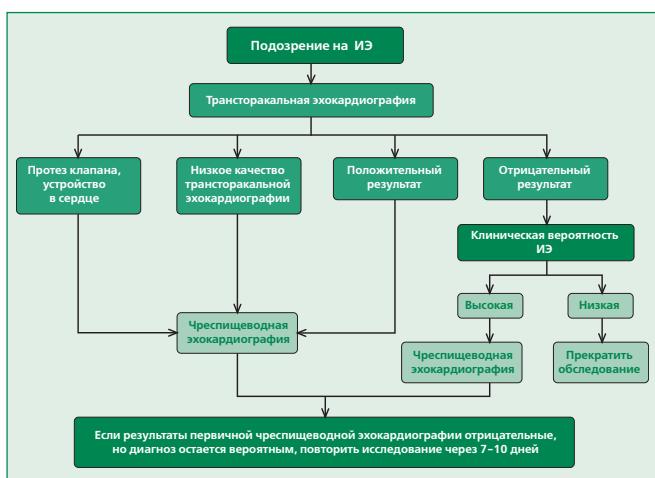


Рисунок 1. Показания к эхокардиографии при подозрении на инфекционный эндокардит

* чреспищеводная эхокардиография не является обязательным исследованием при изолированном ИЭ нативных клапанов правых камер сердца, если качество трансторакальной эхокардиограммы адекватно

митрального клапана, дегенеративными кальцифицированными изменениями клапанов или протезами клапанов) и пациентов с небольшими вегетациями (менее 2 мм). Вегетации могут и отсутствовать (например,

после эмболии или на ранней стадии заболевания). Эхокардиографические изменения, напоминающие вегетации, могут определяться при дегенеративных или миокардитических изменениях клапанов сердца, системной красной волчанке (эндокардит Либмана-Сакса), ревматоидном артрите, первичном антифосфолипидном синдроме, тромбозе клапана, злокачественных опухолях (марантический эндокардит), разрыве хорд и небольших опухолях сердца (фиброзистоме). Небольшой абсцесс также бывает трудно диагностировать, особенно на очень ранней стадии заболевания, в послеоперационном периоде и при наличии протеза (прежде всего, митрального клапана) [74].

Если результаты ультразвукового исследования оказываются отрицательными, то повторную трансторакальную/чреспищеводную эхокардиографию следует провести через 7-10 дней, если вероятность диагноза ИЭ остается высокой или даже раньше в случае инфекции, вызванной *S. aureus*. Дополнительная эхокардиография редко оказывается информативной в диагностике [75], однако ультразвуковое исследование в динамике необходимо для контроля осложнений и оценки ответа на лечение (табл. 8).

Другие визуализирующие методы исследования имеют минимальное значение в диагностике ИЭ [76].

Таблица 9. Анатомические и эхокардиографические определения

	Операция/аутопсия	Эхокардиография
Вегетации	Инфицированное образование на эндокарде или искусственном материале в сердце	Образование на клапане, или другой структуре эндокарда, или имплантированном искусственном материале в сердце
Абсцесс	Перивальвуллярная полость с некрозом и гноем, не соединяющаяся с полостью сердца или просветом сосудов	Неоднородное перивальвуллярное эхоплотное образование
Псевдоаневризма	Перивальвуллярная полость, соединяющаяся с полостью сердца или просветом сосудов	Перивальвуллярное эхосвободное пространство, в котором определяется кровоток цветным допплеровским методом
Перфорация	Нарушение целостности эндокарда	Нарушение целостности эндокарда, выявленное с помощью цветной допплерографии
Свищ	Соединение между двумя соседними камерами	Соединение между двумя соседними камерами, выявленное с помощью цветного допплеровского метода
Аневризма клапана	Мешкообразный вырост ткани клапана	Мешкообразное выбухание ткани клапана
Нарушение функции протеза	Отрыв протеза	Параивальвуллярная регургитация, выявленная с помощью трансторакальной/чреспищеводной эхокардиографии

В частности, роль трехмерной эхокардиографии и альтернативных методов диагностики, таких как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и сцинтиграфия, при ИЭ нуждается в дополнительном изучении. Спиральная КТ оказалась более информативным методом диагностики ИЭ у пациентов с клапанными пороками по сравнению с чреспищеводной эхокардиографией (особенно при наличии абсцессов и псевдоаневризм) [77].

Микробиологический диагноз

1. Посев крови

Положительный посев крови остается основой диагностики ИЭ и позволяет выделить живые бактерии для оценки чувствительности. Трех посевов по 10 мл крови, взятой из периферической крови в условиях асептики (по крайней мере, один в аэробных условиях и один в анаэробных), практически всегда достаточно для идентификации обычных возбудителей. Диагностическая информативность дополнительных посевов низка [78]. Взятие крови из центрального венозного катетера не рекомендуется, учитывая высокую вероятность ее загрязнения (ложноположительный результат; обычно выявляют стафилококки). Кровь на посев следует брать до назначения антибиотиков, хотя на практике это правило часто нарушается [79,80]. При ИЭ бактериемия наблюдается практически постоянно, поэтому (1) нет смысла задерживать взятие крови, чтобы получить ее на высоте лихорадки; (2) фактически все посевы крови (или большинство посевов) являются положительными. Соответственно, однократный

положительный посев крови следует оценивать осторожно, особенно при наличии бактерий, которые могут «загрязнять» кровь, — таких как коагулазонегативные стафилококки или коринебактерии. Хотя анаэробы нечасто вызывают развитие ИЭ, культуры крови следует инкубировать как в аэробных, так и в анаэробных условиях, чтобы выявить такие микроорганизмы, как *Bacteroides* или *Clostridium* spp. Если культуры крови остаются отрицательными через 5 дней, посев крови на шоколадный агар позволяет выявить труднокультивируемые микроорганизмы. Длительная инкубация повышает вероятность контаминации, поэтому следует использовать альтернативные методы (или обсуждать альтернативные диагнозы) [81]. Рекомендуемая схема идентификации возбудителей ИЭ, ассоциирующегося с положительными и отрицательными посевами крови, приведена на рис. 2.

2. Инфекционный эндокардит с отрицательным посевом крови и атипичные возбудители

Посевы крови отрицательны у 2,5-31% пациентов с ИЭ. В таких случаях диагноз и лечение часто задерживаются, что приводит к ухудшению исходов заболевания [82]. ИЭ с отрицательными посевами крови чаще всего наблюдается у пациентов, получавших антибиотики, что определяет необходимость их отмены и повторных посевов крови. Причиной такого ИЭ все чаще оказываются труднокультивируемые микроорганизмы, которые плохо размножаются в обычных условиях и могут быть выявлены только с помощью специальных методов [83]. Эти микроорганизмы нередко идентифицируют у пациентов с протезированными клапанами, венозными катетерами, водителями рит-

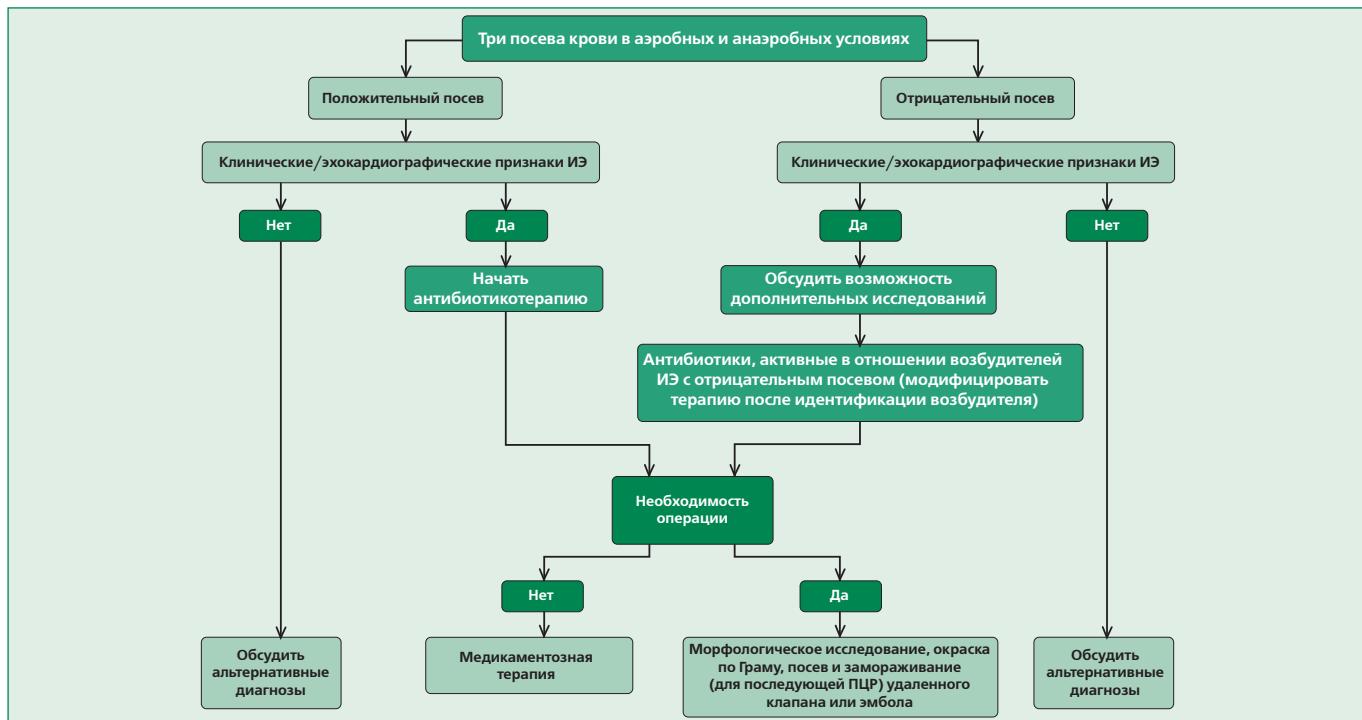


Рисунок 2. Микробиологический диагноз инфекционного эндокардита с положительным и отрицательным посевом. ИЭ — инфекционный эндокардит, ПЦР — полимеразная цепная реакция

* Если установить возбудитель не удается, а состояние пациента стабильное, то необходимо обсудить возможность отмены антибиотиков и повторного посева крови

ма, почечной недостаточностью и иммунодефицитом (табл. 10). Большое значение имеет ранняя консультация специалиста.

3. Гистологические/иммунологические методы

Морфологическое исследование резецированной ткани клапанов или фрагментов эмбола — это золотой стандарт диагностики ИЭ, который может использоваться для выбора antimикробной терапии, если удаётся выявить возбудитель с помощью специальной окраски или иммуногистологического метода. Высокочувствительным методом является электронная микроскопия, которая помогает идентифицировать новые микроорганизмы, хотя этот метод трудоемкий и дорогостоящий. *Coxiella burnetii* и *Bartonella* spp. могут быть легко выявлены с помощью серологических методов — непрямой иммунофлюоресценции или ELISA. Недавно было показано, что те же методы могут применяться для идентификации стафилококков [84]. При иммунологическом анализе мочи можно выявить продукты деградации микроорганизмов. С помощью этого метода (ELISA) идентифицировали *Legionella* spp. Чтобы включить эти методы в стандартный алгоритм диагностики, необходимы проспективные исследования.

4. Молекулярно-биологические методы

С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) у больных ИЭ возможна быстрая и надежная идентификация медленно растущих и некультивируемых микроорганизмов [85]. Метод был валидирован на ос-

новании изучения ткани клапанов, выделенной во время оперативных вмешательств у пациентов с ИЭ [86]. Хотя ПЦР обладает некоторыми преимуществами, включая очень высокую чувствительность, имеются и определенные ограничения: ненадежность исследования цельной крови, риск контаминации, ложноположительные результаты при наличии ингибиторов ПЦР в клинических образцах и сохранение положительных результатов в fazu клинической ремиссии. Положительный результат ПЦР после удаления клапана не означает неэффективности лечения за исключением тех случаев, когда одновременно отмечается рост возбудителя при посеве. Результаты ПЦР могут оставаться положительными в течение нескольких мес после эрадикации инфекции [87,88]. Совершенствование метода (включая ПЦР в реальном времени и расширение набора стандартных генов) [89] и разработка новых методов исследования [90] позволяют преодолеть многие из этих недостатков, однако результаты подобных исследований по-прежнему следует интерпретировать осторожно. Хотя положительный результат ПЦР предложено использовать в качестве основного критерия диагноза ИЭ [91], этот метод вряд ли заменит посев крови в качестве первичного метода диагностики. ПЦР ткани удаленного клапана или эмбола следует проводить у пациентов с негативными посевами крови, которым проводятся операции на клапанах или эмболэктомия.

Таблица 10. Идентификация редких возбудителей инфекционного эндокардита с отрицательным посевом крови

Патогены	Методы диагностики
Brucella spp.	Посев крови, серология, культура, иммуногистология и ПЦР удаленного материала
Coxiella burnetii	Серология (IgG 1>1:800), посев ткани, иммуногистология и ПЦР удаленного материала
Bartonella spp.	Посев крови, серология, посев, иммуногистология и ПЦР удаленного материала
Tropheryma whipplei	Гистология и ПЦР удаленного материала
Mycoplasma spp.	Серология, посев, иммуногистология и ПЦР удаленного материала
Legionella spp.	Посев крови, серология, посев, иммуногистология и ПЦР удаленного материала

Таблица 11. Модифицированные критерии Duke диагностики инфекционного эндокардита [94]

БОЛЬШИЕ КРИТЕРИИ	
Положительный посев крови	
• Типичные возбудители ИЭ в двух посевах крови: зеленящие стрептококки, <i>S. bovis</i> , микробы группы НАСЕК, <i>Staphylococcus aureus</i> или внебольничные энтерококки при отсутствии первичного очага или	
• Микроорганизмы, которые могут вызвать ИЭ: по крайней мере, два положительных посева крови, взятые с интервалом более 12 ч, или все три, или большинство из >4 посевов крови (первый и последний образцы взяты с интервалом по крайней мере 1 ч)	
или	
• Однократный положительный посев крови на <i>Coxiella burnetii</i> или титр IgG антител 1 фазы >1:800	
Признаки поражения эндокарда	
• Эхокардиографические признаки ИЭ: вегетации, абсцесс или частичный отрыв искусственного клапана	
• Появление регургитации	
МАЛЫЕ КРИТЕРИИ	
• Предрасположенность: заболевания сердца, предрасполагающие к развитию ИЭ, внутривенная наркомания	
• Лихорадка >38°C	
• Сосудистые проявления: артериальные эмболии, септический инфаркт легкого, микотические аневризмы, внутричерепное кровотечение, кровоизлияния в конъюнктиву, пятна Джейнвейна	
• Иммунологические нарушения: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор	
• Микробиологические изменения: положительный посев крови, не соответствующий большим критериям, или серологические признаки активной инфекции возможным возбудителем ИЭ	
Диагноз ИЭ, определенный при наличии:	Диагноз ИЭ возможен при наличии:
2 больших критерия, или 1 большого и 3 малых критерия, или 5 малых критерия	1 большого и 1 малого критерия или 3 малых критерия
Li J.S., Sexton D.J., Mick N., Nettles R., Fowler V.G. Jr., Ryan T., Bashore T., Corey G.R. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000; 30:633–638.	

Критерии диагноза и их ограничения

Критерии Duke [92], основывающиеся на результатах клинического, эхокардиографического и бактериологического исследований, обладают высокими чувствительностью и специфичностью (в целом около 80%) в диагностике ИЭ. Недавно эти критерии были модифицированы с учетом этиологической роли Q-лихорадки (зооноз, вызванный *Coxiella burnetii*), увеличения распространенности стафилококковой инфекции и широкого применения чреспищеводной эхокардиографии. В настоящее время для диагностики ИЭ рекомендуют применять эти так называемые модифицированные критерии Duke (табл. 11) [93,94].

Однако следует учитывать, что модифицированные критерии нуждаются в валидации, а оригинальные критерии предназначались для диагностики ИЭ в эпидемиологических и клинических исследованиях. Они имеют определенные недостатки, поэтому большое значение по-прежнему имеет общее мнение врача, особенно в тех случаях, когда чувствительность модифицированных критериев снижается – например, при отрицательном посеве крови, ИЭ у пациентов с протезированными клапанами или водителем ритма, а также при поражении правых камер сердца [95] (особенно у внутривенных наркоманов).

В целом эхокардиография и посев крови – основные методы диагностики ИЭ. В первую очередь проводят трансторакальную эхокардиографию, однако в конечном итоге всем больным с предполагаемым или определенным ИЭ выполняют как трансторакальную, так и чреспищеводную эхокардиографию. Критерии Duke полезны в диагностике ИЭ, но не заменяют мнения врача.

(Окончание в следующем номере)
Со списком литературы можно ознакомиться на сайте Европейского общества кардиологов <http://www.escardio.org> или запросить в издательстве по адресу: rpc@sticom.ru

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ (ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И ЛЕЧЕНИЕ): КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ 2010

А.А. Демин*

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

Инфекционный эндокардит (профилактика, диагностические критерии и лечение): ключевые положения 2010

А.А. Демин*

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

В комментариях разъясняются ключевые положения Рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению инфекционного эндокардита, подготовленные Рабочей группой Европейского общества кардиологов (ESC) в 2009 г., и приводятся последние мнения по данной проблеме.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, рекомендации, Европейское общество кардиологов.

РФК 2010;6(5):747-748

The Infective endocarditis (prevention, diagnosis criteria and treatment): key points 2010

A.A. Demin*

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

Key positions of Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis issued by the Task Force of ESC in 2009 are explained in the comments. Recent opinions on these items are presented.

Key words: infective endocarditis, clinical guidelines, European Society of Cardiology.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):747-748

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alexdemin2006@yandex.ru

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – развивающаяся болезнь, которая в начале XXI века является большой проблемой для врачей общей практики, кардиологов, инфекционистов, микробиологов и кардиохирургов. Несмотря на улучшение лечения, прогноз при ИЭ по-прежнему остаётся тяжёлым. Недавно медицинские общества США и Европы выпустили Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению инфекционного эндокардита (2008/9) [1,2] и рекомендации по эхокардиографии при ИЭ (2010) [3]. Этому же вопросу были посвящены международный симпозиум (Неаполь, 2009) и специальные заседания на Европейских кардиологических конгрессах (Барселона, 2009 и Стокгольм, 2010). В связи с первой российской публикацией Европейских рекомендаций по ИЭ приводим ключевые положения этой проблемы на настоящий момент.

- Определение. ИЭ является эндоваскулярной инфекцией, обычно вызываемой бактериями, которые вовлекают не только естественные клапаны сердца, но и имплантированные инородные материалы, такие как клапанные протезы или электроды кардиостимулятора.
- Эпидемиология: заболеваемость ИЭ составляет 30 случаев на 1 млн населения/год со смертностью 20-30%. Продолжительность латентного периода от начала первых признаков до диагноза – около 1 месяца.
- Профилактика ИЭ: использование антибиотиков для

Сведения о авторе:

Демин Александр Аристархович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и клинической фармакологии лечебного факультета НГМУ, начальник отдела клинических исследований НГМУ.

профилактики эндокардита в процедурах, которые могут вызвать бактериемию, является спорным, так как существующая доказательная база не может ни поддержать, ни отвергнуть существующую практику. Профилактика ИЭ в настоящее время рекомендуется только для пациентов с высоким риском осложнений или смерти в случае возникновения эндокардита. При любой процедуре с вовлечением инфицированных тканей показана химиопрофилактика. Для больных с высоким риском осложнённого или смертельного исхода ИЭ должен быть выбран профилактический режим применения антибиотиков для воздействия на типичные инфекционные агенты данного региона (например, для желудочно-кишечного тракта – энтерококки).

- Клинические проявления часто неспецифичны (лихорадка, потеря веса и ночные поты). Септические эмболии могут вызвать неврологические проявления. Таким образом, возможность ИЭ следует рассматривать всякий раз, когда неврологические нарушения обнаруживаются у больных с необъяснимой лихорадкой.
- Роль эхокардиографии (ЭхоКГ). ЭхоКГ является методом выбора для демонстрации вовлечения эндокарда. Чреспищеводная ЭхоКГ является более чувствительной, чем трансторакальная ЭхоКГ.
- Идентификация инфекционного организма. Три набора гемокультур (аэробные и анаэробные) должны быть взяты из периферических вен после соответствующей дезинфекции кожи до применения антибиотиков. Температура тела больного в момент забора крови не имеет значения.

- Диагностические критерии. Критерии Duke позволяют ставить диагноз объективно, но не заменяют клиническую оценку. Новые модификации критерии Duke увеличили их чувствительность, но уменьшили специфичность.
- Лечение антибиотиками. После забора гемокультур комбинированная терапия антибиотиками широкого спектра действия должна быть начата на основе спектра возможных возбудителей и особенностей вовлечённых структур (естественный клапан, протез и т.д.). После того как станут известны микробиологические результаты, лечение антибиотиками адаптируется соответствующим образом.
- ИЭ естественных клапанов. При ИЭ естественных клапанов и позднем ИЭ после замены клапана наиболее распространенными инфекционными организмами являются метициллин-чувствительный *S. aureus*, различные виды стрептококка и *Enterococcus faecalis*.
- Современная антибиотикотерапия. Лечение должно быть начато на эмпирической основе, затем изменено согласно полученным данным антибиотической резистентности. Выбор подходящего антибиотика должен подразумевать минимальную ингибирующую концентрацию (МИК), а не просто быть основан на классификации чувствительности к антибиотикам, например на категории "чувствительных", "промежуточных" и "устойчивых". Это особенно касается лечения гликопептидами: "резистентность к ванкомицину" хотя часто обсуждается, встречается довольно редко среди *S. aureus* (VRSA), в то время как проблему составляют штаммы *S. aureus* с промежуточной чувствительностью к ванкомицину (VISA). В таких случаях при лечении необходимо руководствоваться только точным определением резистентности наряду с обеспечением надлежащего мониторирования уровней в сыворотке; в соответствии с действующими рекомендациями они должны лежать в диапазоне 15-20 мкг/мл, а не, как ранее рекомендовалось, 5-10 мкг/мл.
- Новые антибиотики. Липопептид даптомицин был одобрен для лечения бактериемий и ИЭ, вызванных *S. aureus* и метициллин-резистентными стрептококками. Он эффективен и менее нефротоксичен, чем стандартное лечение ванкомицином или полусинтетическим пенициллином с гентамицином.
- Гентамицин. Нет современных клинических исследований с конечной точкой, поддерживающих совместное применение гентамицина и бета-лактамных антибиотиков. Так как это сочетание высокотоксично, его следует рассматривать как не более чем дополнительную возможность для лечения стафилококковых инфекций.
- Продолжение лечения для отдельных больных в амбулаторных условиях. В связи с высоким риском осложнений ИЭ в первые две недели после установления диагноза возможность амбулаторного лечения в этот период следует рассматривать с предельной осторожностью. Если не возникло никаких осложнений к концу этого периода (острая клапанная недостаточность, тяжелая септическая эмболия или полная атриовентрикулярная блокада), у тщательно отобранных больных возможно продолжение лечения в амбулаторных условиях, в частности при ИЭ естественного клапана, вызванного пенициллин-чувствительными штаммами стрептококка. Следует организовать еженедельные наблюдения амбулаторных больных в курирующей их больнице для мониторинга успешного лечения и модификации лечения при необходимости.
- Хирургическое лечение. Хирургическое лечение не следует рассматривать в качестве последнего средства, когда консервативное лечение оказывается неэффективным, а как важный компонент общей терапевтической стратегии. Показания: операция должна быть выполнена без промедления, если ИЭ не контролируется консервативным лечением, или в случае сердечной недостаточности, формировании абсцесса, или повторяющихся эмболий.
- Обучение пациентов. Все больные с болезнями сердечных клапанов должны знать симптомы и признаки ИЭ, необходимость зубной и кожной гигиены, риск пирсинга и татуировок, важность антимикробной профилактики должна подчеркиваться в группах высокого риска (больной – семейный врач – зубной врач).
- Заключение. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, ИЭ сохраняет высокие показатели заболеваемости и смертности. Необходимыми предпосылками для быстрой диагностики и специфически направленного лечения ИЭ являются морфологическая демонстрация вовлечения эндокарда с помощью эхокардиографии и идентификация подлежащих патогенов с должным образом выращенной гемокультурой.

Литература

1. ACC/AHA 2008 Guideline Update on Valvular Heart Disease: Focused Update on Infective Endocarditis, J Am Coll Cardiol 2008;52(8):676-85.
2. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2009;30(19):2369-413.
3. Habib G., Badano L., Tribouilloy C. et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. Eur J Echocardiogr 2010;11(2):202-19.

Поступила 04.10.2010
Принята в печать 04.10.2010

ОЧЕРДНОЙ КОНГРЕСС 2010 Г. ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ В СТОКГОЛЬМЕ: НОВОСТИ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

С.Ю. Марцевич*

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

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

Очередной конгресс 2010 г. Европейского общества кардиологов в Стокгольме: новости для практического врача
С.Ю. Марцевич*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Представлена информация по прошедшему в 2010 г. Конгрессу Европейского общества кардиологов в Стокгольме. Освещены основные значимые события Конгресса. Среди них можно отметить симпозиумы по антиагрегантной терапии, артериальной гипертонии, а также по результатам недавно завершившихся исследований.

Ключевые слова: Европейское общество кардиологов, Стокгольм.

РФК 2010;6(5):749-751

The congress of the European Society of Cardiology 2010 in Stockholm: news for practitioners

S.Yu. Martsevich*

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8/2, Moscow, 119991 Russia

News about Congress of the European Society of Cardiology 2010 in Stockholm is presented. The main significant events of the Congress are discussed. Symposia on antiplatelet therapy, hypertension, and recently completed research results are highlighted.

Key words: European Society of Cardiology, Stockholm.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):749-751

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

С 28 августа по 1 сентября 2010 г. в Стокгольме проходил ежегодный конгресс Европейского общества кардиологов, в работе которого приняли участие около 25 тысяч врачей из разных стран мира. Этот форум запомнился не столько результатами недавно закончившихся исследований (хотя и их было немало), сколько обсуждением накопившихся проблем, и в частности того, как внедрять данные доказательной медицины в клиническую практику.

Проблема лечения антиагрегантами

Пожалуй, наибольшую практическую важность для кардиологии в последнее время представляет проблема профилактики тромботических осложнений у больных с высоким сердечно-сосудистым риском, в первую очередь перенесших острый коронарный синдром, а также внутрикоронарные инвазивные вмешательства. Как известно, стандартом такой терапии в течение уже более 10 лет стало назначение двух антиагрегантов –

Сведения о авторе:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ; профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

аспирином и клопидогрелом (так называемая двойная антиагрегантная терапия). Однако, как показали данные многих исследований, даже сочетание этих двух антиагрегантов не всегда обеспечивает надежную профилактику тромбозов. Следует сказать, что все используемые в кардиологии препараты, доказавшие свое положительное влияние на прогноз жизни больных, дают отнюдь не 100%-ный результат и ничего необычного в том, что клопидогрел (даже в сочетании с аспирином) предотвращает тромбозы не у всех больных, в принципе нет.

Тем не менее, причина отсутствия реакции на клопидогрел стала в последнее время предметом многочисленных исследований. Одной из причин (однако далеко не единственной) невосприимчивости к этому препарату видят в генетических особенностях организма, в так называемом полиморфизме гена, ответственно-го за синтез фермента, превращающего клопидогрел. Предлагались несколько способов повышения эффективности профилактической терапии, направленной на предупреждение тромбозов. В первую очередь – повышение дозы клопидогрела (как нагрузочной, так и разовой), а также использование новых антиагрегантов, среди которых надо, в первую очередь, назвать

два – прасугрел и тикагрелор.

На конгрессе в Стокгольме был представлен дополнительный анализ результатов сразу нескольких исследований, которые в определенной степени дали ответ на вопрос, как повысить эффективность терапии антиагрегантами у больных с высоким риском тромбозов. Дополнительный анализ результатов исследования CURRENT-OASIS 7 у больных, которым делали ангиопластику со стентированием при остром коронарном синдроме, показал, что удвоение дозы клопидогрела (нагрузочной до – 600 мг, разовой до – 600 мг) улучшил результат в отношении предупреждения сердечно-сосудистых событий (отношение шансов по сравнению с терапией обычными дозами клопидогрела 0,86, $p=0,039$). Обращает внимание, что различие находилось на грани статистической значимости. Кроме того, этот результат был достигнут за счет существенного увеличения риска кровотечений при использовании увеличенной дозы клопидогрела.

Дополнительный анализ результатов исследования TRINON-TIMI 38 показал, что эффективность прасугрела в отличие от клопидогрела не зависит от полиморфизма гена. Наконец, дополнительный анализ исследования PLATO продемонстрировал, что тикагрелор достоверно более эффективен, чем клопидогрел, и его эффективность при этом никак не зависит от генетических особенностей организма.

Безусловно, новые антиагреганты позволяют повысить эффективность двойной антиагрегантной терапии, но они, видимо, не решат всех проблем, связанных с устойчивостью к терапии, и это стало очевидным уже сейчас, до того, как они внедрены в клинику. Отмечалось, что надежды возлагаются на препараты принципиально иного механизма действия, среди которых уже сейчас называют варопаксар – препарат растительного происхождения, назначаемый внутрь, являющийся селективным антагонистом рецепторов тромбина (так называемый PAR-1 антагонист). Он обладает отчетливым антитромботическим действием, не влияя при этом на время кровотечения и время свертывания крови. Однако только контролируемые рандомизированные исследования дадут ответ о реальной эффективности этого препарата.

Новые исследования

Среди них надо в первую очередь назвать исследование SHIFT, в которое были включены более чем 6 500 больных с сердечной недостаточностью и частотой сердечных сокращений в покое более 70 в мин. Этим больным к стандартной терапии добавляли либо ингибитор If-каналов ивабрадин, либо плацебо. Исследование продолжалось в среднем 23 месяца. Первичной конечной точкой была смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по поводу ухуд-

шения течения сердечной недостаточности. Частота достижения первичной конечной точки составила 17,7% в группе плацебо и 14,5% в группе ивабрадина (отношение шансов 0,82, $p<0,0001$). Сразу обращает внимание неравноценность составляющих первичной конечной точки (смерть и госпитализация), а также то, что снижение риска обеспечила именно вторая составляющая (частота госпитализаций), показатели же смертности под действием ивабрадина не изменились. Поэтому, несмотря на высокую достоверность результата, возникает вопрос о его клинической значимости.

В исследовании PEARL-HF (многоцентровое рандомизированное контролируемое плацебо двойное слепое) новый препарат RLY5016 продемонстрировал способности предотвращать развитие гиперкалиемии у больных с сердечной недостаточностью, при этом не вызывал серьезных побочных явлений. Результаты этого исследования могут оказаться впоследствии весьма полезными в решении проблемы безопасной длительной терапии хронической сердечной недостаточности.

В исследовании AVERROES изучали эффективность апиксабана – принимаемого внутрь, являющегося прямым ингибитором Ха-фактора свертывания. В это исследование включались больные с фибрилляцией предсердий (ФП), которым по разным причинам не могли быть назначены непрямые антикоагулянты – антагонисты витамина К. Пациентов ($n=5\,600$) рандомизировали на 2 группы, одна из которых принимала апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в день, а другая – аспирин в дозах 81–324 мг в день. Первичной конечной точкой был инсульт или системная эмболия. Период наблюдения составил в среднем 1 год. Апиксабан давал значительно более выраженный, чем аспирин, эффект, коэффициент относительного риска составил 0,46 ($p<0,001$). Частота серьезных кровотечений не отличалась в двух группах больных. Таким образом, в перспективе появился еще один препарат, который может быть весьма эффективным для профилактики инсульта у пациентов с ФП, однако пока можно говорить о его существенных преимуществах лишь у больных, которые не могут принимать непрямые антикоагулянты.

Впервые было проведено прямое сравнение двух антикоагулянтов, назначаемых внутривенно (910 больных). Низкомолекулярный гепарин эноксапарин сравнивали с традиционно используемым нефракционированным гепарином (ATOLL) у больных, которым выполнялась первичная ангиопластика по поводу инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Результат оценивали через 30 дней. Первичная конечная точка была представлена комбинацией смерти, осложнений ИМ, серьезных кровотечений. Она достигалась у 33,7% больных, получавших нефракционированный гепарин, и у 28% больных, получавших эноксапарин. Снижение от-

носительного риска на 17% было статистически не значимым ($p=0,07$), однако достоверные различия, полученные по вторичным конечным точкам, а также значительные и достоверные различия в общей смертности больных на 49% (6,3% в группе, получавшей нефракционированный гепарин, и 3,8% в группе, получавшей эноксапарин) дали повод авторам сделать вывод о преимуществах эноксапарина, назначаемого при первичной ангиопластике на фоне интенсивной терапии антиагрегантами.

Некоторые исследования, представленные на конгрессе, дали однозначно отрицательный результат, не подтвердив заложенную в них рабочую гипотезу. Недоработкой закончилась попытка использовать эритропоэтин для лечения больных, перенесших инфаркт миокарда, страдающих сердечной недостаточностью (исследование HEBE III). Также не удалось доказать, что низкие дозы омега-3-жирных кислот, назначаемых в виде маргарина, снижают частоту сердечно-сосудистых событий после перенесенного инфаркта миокарда (исследование ALPHA-OMEGA). Не принесло положительного результата и исследование ANTIPIAF, в котором надеялись с помощью блокады рецепторов к ангиотензину 2 (препарат олмесартан) предотвращать эпизоды пароксизмальной ФП.

Новые рекомендации

Большим событием стало представление новых клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда. Такой документ был впервые написан совместно интервенционными кардиологами и кардиохирургами. Пожалуй, главным выводом этих рекомендаций будет следующий: у больного ИБС в каждом конкретном случае выбор лечения должен осуществляться на индивидуальной основе, чрескожные коронарные вмешательства, аортокоронарное шунтирование и медикаментозная терапия должны дополнять друг друга и ни в коем случае не вступать между собой в противоречия.

Были представлены также новые рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению больных с ФП. В них нашли отражение данные исследований последних лет, существенно повлиявшие на тактику лечения этого состояния. Принципиально то, что теперь пароксизмальную МА по риску инсульта предлагается приравнять к постоянной форме, соответственно тактика превентивного лечения при пароксизмальной МА должна быть такой же, как и при постоянной форме МА. Несколько модифицирована также шкала CHADS, пред назначенная для оценки риска инсульта. В плане профилактики инсульта еще раз подчеркнута предпочтительная роль оральных антикоагулянтов, в частности варфарина, которым надо однозначно отдавать предпочтение перед антитромбо-

цитарными препаратами. Предусматривается также возможность назначения новых оральных антикоагулянтов, в частности прямого ингибитора тромбина дабигатрана (исследование RELY). Еще раз подчеркивается, что терапия, направленная на контроль ритма (rhythm control), не имеет никаких преимуществ перед терапией, направленной на контроль пульса (rate control). При этом последняя (после получения результатов исследования RACE II) должна, как правило, проводиться менее агрессивно, чем рекомендовалось ранее (рекомендуется снижать частоту сердечных сокращений в покое менее 110 в мин). Список препаратов, использующихся для фармакологической кардиоверсии, расширился за счет дронедарона – одного из немногих антиаритмических препаратов, имеющих доказательства способности улучшать прогноз заболевания (исследование ATHENA).

Дебаты

Как обычно, ряд заседаний конгресса проходил в форме дискуссий. Больше всего, пожалуй, запомнились ставшие уже традиционными дебаты о том, какая из групп антигипертензивных препаратов является приоритетной. S.Oparil из Университета Алабамы упорно отстаивала известную точку зрения о том, что именно диуретики должны оставаться препаратами первой линии в лечении артериальной гипертонии. Ей возражал F.Messerli, отстаивавший приоритеты антагонистов кальция и ингибиторов АПФ. Простое голосование многочисленных слушателей дебатов однозначно подтвердило, что точка зрения F.Messerli является более убедительной.

Проблема лечения артериальной гипертонии обсуждалась на заседании, где сравнивались различные клинические рекомендации в этой области. Отмечались существенные различия между рекомендациями различных обществ (в первую очередь, в этом плане выделяются рекомендации Британского общества кардиологов). Обсуждалась проблема изменения целевых цифр АД у определенных категорий больных (в первую очередь, страдающих сахарным диабетом), однако какого-либо определенного решения в этом вопросе принято пока не было.

Заключение

Таким образом, программа конгресса оказалась весьма насыщенной, а представленные данные многообещающими. Хотелось бы верить, что обсуждавшиеся на очередном конгрессе Европейского общества кардиологов проблемы не оставят равнодушными и российских врачей и ученых, многочисленные представители которых были зарегистрированы как участники конгресса.

Поступила 20.09.2010
Принята в печать 15.10.2010

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ ПУБЛИКАЦИЙ

ПЕРЕСМОТРЕННОЕ ЗАЯВЛЕНИЕ CONSORT О СТАНДАРТАХ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИСПЫТАНИЙ: РАЗЪЯСНЕНИЯ И УТОЧНЕНИЯ

Д.Г. Альтман, К.Ф. Шульц, Д. Мохер, М. Эgger, Ф. Давидофф, Д. Элбурн,
П.К. Гёче, Т. Ланг от группы CONSORT

(Douglas G. Altman, Kenneth F. Schulz, David Moher, Matthias Egger, Frank Davidoff, Diana Elbourne,
Peter C. Gtzsche, Thomas Lang, for the CONSORT Group)

Перевод Н. Чипигиной

В настоящее время существуют многочисленные доказательства, свидетельствующие о недостаточном качестве отчетов о результатах рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ). Недавно проведенные методологические исследования указывают на то, что недостатки отчетной документации и дизайна сопряжены с систематическими ошибками при оценке эффектов лечения. Такие систематические ошибки наносят серьезный ущерб РКИ, главным отличительным достоинством которых является именно устранение систематических ошибок. Систематические ошибки при РКИ отражают недостатки научного подхода, а это, в свою очередь, несет угрозу нарушения надлежащих этических норм.

Для улучшения качества представления результатов РКИ группой ученых и редакторов было разработано заявление CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials – Единые стандарты представления результатов испытаний). В заявлении представлены перечень вопросов и схема проведения РКИ, которые могут быть использованы авторами при составлении отчетов о результатах. Многие ведущие медицинские журналы и крупные международные редакционные группы признали стандарты CONSORT. Эти стандарты облегчают критическую оценку и интерпретацию полученных результатов, обеспечивая авторов руководством, как улучшить отчеты об испытаниях.

Цель этой разъясняющей и уточняющей статьи – способствовать более широкому применению, пониманию и распространению стандартов CONSORT. В ней дается разъяснение смысла и обоснование применения каждого из пунктов, включенных в перечень вопросов. Для большинства пунктов приводится хотя бы один пример правильного представления результатов и, при возможности, библиографические ссылки на соответствующие эмпирические исследования. Также включены несколько примеров блок-схем проведения РКИ.

Заявление CONSORT как разъясняющий и уточняющий документ, а также соответствующий веб-сайт (<http://www.consort-statement.org>) должны быть полезными источниками для усовершенствования отчетов о результатах рандомизированных испытаний.

Ann Intern Med. 2001;134:663-694

www.annals.org

(Продолжение, начало в РФК 2010; №4)

Методы

Пункт 3а. Критерии включения участников [см. начало, табл.2 РФК 2010;6(4):613]

Пример

«...кандидатами для включения в исследование были женщины в возрасте от 20 до 44 лет с регулярным менструальным циклом, обращавшиеся для установки ВМПУ [внутриматочных противозачаточных устройств] в Центр благополучия семьи Национальной больницы Kenyatta. Они не допускались к включению в исследование при наличии любого из следующих критериев: 1) внематочная беременность в анамнезе, 2) беременность в течение предшествующих 42 дней, 3) лейомиома матки, 4) активное воспалительное заболевание органов малого таза, 5) злокачественные за-

болевания шейки матки или эндометрия, 6) аллергия на тетрациклины, 7) применение любых антибиотиков в течение предшествующих 14 дней или инъекций длительно действующего пенициллина, 8) нарушенный иммунный ответ на инфекцию или 9) место жительства за пределами города Найроби, невозможность последующего наблюдения из-за отсутствия точного адреса или нежелание являться повторно для последующего наблюдения» [74].

Разъяснение

Каждое РКИ решает вопрос, касающийся определенной популяции людей с определенным заболеванием или состоянием, представляющим интерес для изучения. Исследователи обычно ограничивают эту категорию населения, применяя критерии включения* и проводя испытание в одном или нескольких медицинских центрах. Обычно к критериям включения относятся возраст, пол, клинический диагноз, а также сопутствующие заболевания; критерии исключения часто применяются в целях обеспечения безопасности пациентов. Критерии включения должны быть четко

*Определение терминов, помеченных звездочкой, дано в «Словаре терминов» в конце статьи

определенены. При необходимости должны быть рассмотрены все возможные неточности в диагнозе у пациентов, поскольку они могут отрицательно повлиять на статистическую мощность* испытания [75]. Разделение критериев включения и исключения обычно не является необходимым [76].

Для того чтобы читатели могли оценить внешнюю валидность (обобщаемость) результатов РКИ (пункт 21), должна быть представлена детальная характеристика участников испытания и условий, в которых оно проводилось. Особое значение имеет характеристика метода набора* участников, как, например, обращение по направлению врача или самостоятельное обращение (по рекламным объявлениям). Так как критерии соответствия применяются еще до рандомизации, они не влияют на внутреннюю валидность (достоверность) испытания, но могут оказаться на внешней валидности (обобщаемости).

Несмотря на важность критериев включения, они зачастую не характеризуются должным образом. Например, критерии включения не были указаны в 25% из 364 публикаций результатов РКИ в хирургии [77]. В восьми опубликованных РКИ, результаты которых вызвали публикацию клинических предупреждений Национальными институтами здравоохранения, в среднем применялся 31 критерий включения; однако в журнальных статьях было упомянуто только 63% из этих критериев, а в клинических предупреждениях – только 19% [78]. Число критериев включения, используемых при испытаниях у больных раком, заметно возросло в период с 1970 по 1990 год [76].

Пункт 3б. Условия и место проведения испытания и получения данных

Пример

«Набор добровольцев для участия в испытании проводился на участках четырех врачей общей практики и в оториноларингологическом отделении для амбулаторных больных больницы Northwick Park в Лондоне. Врачи, назначавшие лечение, были знакомы с принципами гомеопатии, но не имели опыта гомеопатической иммунотерапии» [79].

Разъяснение

Условия и место проведения влияют на внешнюю валидность испытания. Лечебно-профилактические учреждения существенно различаются по принципам организации, квалификации персонала, ресурсам и исходному риску исследуемого заболевания в этой местности. На внешнюю валидность исследования могут также воздействовать климат и другие физические влияния, экономические, географические и социально-культурные факторы окружающей среды.

Чтобы читатели могли оценить внешнюю валидность исследования, авторы должны сообщать о количестве

и типе учреждений и медицинских работников, участвующих в проведении испытания. Должны быть представлены описания учреждений, в которых проводилось исследование, и их расположение с указанием страны, города и непосредственных условий оказания медицинской помощи (например, территориальная медицинская служба, врачебный кабинет, клиническая больница, стационар). В частности, должно быть указано, проводилось ли испытание в одном или в нескольких центрах ("многоцентровое испытание"). Описание должно содержать достаточно информации, чтобы читатель мог судить о применимости результатов РКИ в условиях его практики. Авторы обязаны представлять любую дополнительную информацию об условиях и месте проведения испытания, относящуюся к факторам, способным воздействовать на результаты наблюдения, например о проблемах транспортировки, которые могли ограничить участие пациентов в испытании.

Пункт 4. Точное описание вмешательств, которые были запланированы в каждой из групп, как и когда они проводились

Пример

«Больные псoriатическим артритом рандомизированно получали плацебо или этанерцепт (Enbrel) в дозе 25 мг подкожно два раза в нед в течение 12 нед. Этанерцепт поставлялся в виде стерильного лиофилизированного порошка во флаконах, содержащих 25 мг этанерцепта, 40 мг маннитола, 10 мг сахарозы и 1-2 мг трометамина. Плацебо поставлялось в таком же виде во флаконах с порошком такого же состава, за исключением этанерцепта. Перед инъекцией содержимое флакона растворялось в 1 мл стерильной воды для инъекций» [80].

Разъяснение

Авторы должны подробно описывать каждое вмешательство, в том числе вмешательства, применявшиеся в группе контроля. Необходимо сообщать о характеристиках плацебо и о том, каким образом плацебо было оформлено для маскирования. Особенно важно детально описывать проводившееся в группе контроля "стандартное лечение" и те вмешательства, которые на самом деле являются комбинацией вмешательств.

В некоторых случаях большое значение имеет характеристика лиц, которые осуществляли предписанное вмешательство, поскольку их особенности могут составлять часть вмешательства. Например, при хирургических вмешательствах в дополнение к описанию самой хирургической процедуры может быть необходимым сообщить о числе оперировавших хирургов, их профессиональной подготовке и практическом опыте [81].

При необходимости, особенно в тех случаях, когда проводились многокомпонентные вмешательства, ав-

торы должны указать сроки начала вмешательства и его продолжительности.

Пункт 5. Конкретные цели исследования и проверяемые гипотезы

Пример

«В данном исследовании проверялась гипотеза о том, что тактика активного ведения первых родов: 1) снижает частоту кесарева сечения, 2) снижает частоту затяжных родов; 3) не влияет на ощущение удовлетворения роженицы опытом рождения» [82].

Разъяснение

Цели – это те вопросы, для ответа на которые запланировано испытание. Они часто направлены на оценку эффективности конкретного лечебного или профилактического вмешательства. Гипотезы* являются предположениями, которые проверяются для облегчения решения целей исследования.

Гипотезы более определены, чем цели, и пригодны для точной статистической оценки. Но на практике цели и гипотезы не всегда легко различимы, как видно из представленного выше примера.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в большинстве сообщений о РКИ предоставляется достаточная информация о целях исследования и проверяемых гипотезах [24].

Пункт 6а. Четкое определение первичных и вторичных исходов и критериев их оценки

Пример

«Первичной конечной точкой оценки эффективности лечения псориаза была доля пациентов, у которых за 12 недель было достигнуто уменьшение активности псориаза на 75% от исходного уровня при оценке по индексу PASI [psoriasis area and severity index – индекс распространенности и тяжести псориаза]. Дополнительно проводился анализ изменения оценки по шкале PASI в процентах и улучшения состояния псориатических поражений кожи, на которые проводилось воздействие» [80].

Разъяснение

Все РКИ оценивают «переменные ответа», или иначе исходы, частота возникновения которых сравнивается в группах. В большинстве испытаний учитываются сразу несколько клинических исходов, некоторые из которых представляют больший интерес, чем другие. Мерой оценки первичного исхода является предварительно определенный клинический исход, который имеет наибольшее значение и, как правило, используется для расчета размера выборки (пункт 7). Некоторые испытания могут иметь более одного первичного исхода, однако выделение более одного или двух первичных клинических исходов вызывает проблемы интерпретации данных, связанные с проведением

множественных сравнений* (см. пункты 18 и 20), и поэтому не рекомендуется. Первичные исходы должны быть четко перечислены в отчете о результатах РКИ. Другие результаты, также представляющие интерес, относятся к вторичным клиническим исходам. Может быть несколько вторичных клинических исходов, которые часто включают в себя непредвиденные или непредусмотренные эффекты изучаемых вмешательств (пункт 19).

Все меры оценки исходов, как первичных, так и вторичных, должны быть перечислены и полностью определены. Когда частоту развития клинического исхода оценивают неоднократно в нескольких моментах времени после рандомизации, авторы должны указать предварительно определенный момент времени, представляющий первостепенный интерес. Иногда бывает полезно указать, кто оценивал клинические исходы (например, если для этого требуются специальные навыки) и сколько специалистов проводили оценку исходов.

Многие заболевания имеют множество возможных клинических исходов, для оценки которых можно применить различные шкалы оценки или другие способы измерения. Когда это возможно и необходимо, следует выбирать ранее разработанные и уже проверенные шкалы оценки или согласованные рекомендации экспертов (83, 84) как для повышения качества измерения, так и для облегчения сравнения с аналогичными исследованиями. Например, использование способов оценки качества жизни с подтвержденной достоверностью, скорее всего, может улучшить представление результатов соответствующих исследований [85]. Авторы должны указать источники, в которых описана шкала оценки, и кратко охарактеризовать принципы её применения.

В 196 РКИ, рассматривавших эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматоидном артите, было оценено более 70 клинических исходов [28]. В 2 000 РКИ, проведенных у больных шизофренией, использовались 640 различных инструментов оценки, 369 из которых применялись впервые [33]. Изучение 149 из этих 2 000 испытаний показало, что использование ранее не описанных в литературе шкал стало источником систематических ошибок. При испытаниях нефармакологических методов лечения около трети всех заключений о превосходстве того или иного метода были сделаны на основании оценки с использованием ранее не опубликованных шкал и не появились бы, если бы авторы применяли опубликованные проверенные шкалы оценки [86]. О подобных фактах сообщается и в других публикациях [87, 88].

Пункт 6б. При возможности – определение любых методов, применявшихся для повышения точности

оценки (например, многократных измерений, обучения исследователей, оценивающих клинические исходы)

Примеры

«Комитет «клинической оценки исхода», применяя слепой метод, оценил все клинические события и единогласно утвердил конечные точки исследования» [89].

«У больных с фибрилляцией предсердий специально обученные медицинские сестры измеряли артериальное давление (диастолическую fazу 5). Измерение проводилось в положении сидя, после отдыха, в течение как минимум пяти минут, с применением электронных аускультативных аппаратов измерения артериального давления Copal UA-251 или Takeda UA-751 (Andrew Stephens, Brighouse, West Yorkshire – Эндрю Стивенс, Брайхаус, Западный Йоркшир) либо сфигмоманометром автоматической калибровки Hawksley (Hawksley, Lancing, Sussex – Хоксли, Лансинг, Суссекс). Результаты первого измерения не учитывались. В исследовании было использовано среднее значение следующих трех последовательных показаний (при коэффициенте вариации между ними менее 15%) с дополнительными показаниями в случае необходимости» [90].

Разъяснение

Авторы должны предоставить полную информацию о том, как оценивались первичные и вторичные клинические исходы испытания и были ли предприняты какие-либо конкретные шаги для повышения достоверности оценки.

Некоторые клинические исходы оценить легче, чем другие. Оценка частоты летальных исходов (по любой причине), как правило, не представляет затруднений, в то время как оценить изменения артериального давления, проявлений депрессии или качества жизни значительно труднее. Для улучшения качества измерений могут быть использованы специальные стратегии. Например, оценка артериального давления более достоверна при проведении неоднократной регистрации давления и применении сфигмоманометра с функцией автоматической калибровки. Вероятность систематической ошибки, связанной с измерениями, уменьшается при применении слепого метода, когда ни участник, ни исследователь, проводящий оценку клинических исходов, не знают о том, какое вмешательство было назначено (пункт 11а). Если при РКИ требуется использовать редко применяемые необычные методы измерений, может быть полезной предварительная стандартизированная подготовка лиц, которые будут проводить такие измерения.

Пункт 7А. Как был рассчитан размер выборки

Примеры

«Мы исходили из предположения, что комбинированный показатель частоты случаев тромбоза глу-

боких вен с появлением симптомов тромбоэмболии, легочной эмболии и летальных исходов может составить 4% в группе плацебо и 1,5% в группе адреналина натрия. На основании того, что для выявления статистически значимых различий ($p<0,05$, при двухстороннем teste) необходимая статистическая мощность (чувствительность) исследования должна составлять 0,9, в каждую исследуемую группу было необходимо включить 976 больных. Чтобы компенсировать возможное выбывание пациентов, было запланировано включить в каждую группу 1000 пациентов» [91].

«Для того чтобы исследование с 85% вероятностью выявило разницу между двумя группами сравнения в 5 баллов при оценке общего состояния по шкале SF-36 (Short Form-36) как статистически значимую ($p=0,05$ при двухстороннем teste) с допущением стандартного отклонения 20 и долей выбывающих из наблюдения участниц 20%, требовалось включить в каждую группу по 360 женщин (всего 720 участниц)» [92].

Разъяснение

Исходя из научных и этических соображений, размер выборки исследования должен быть тщательно спланирован с балансом клинических и статистических соображений. В идеале исследование должно быть достаточно большим, чтобы обеспечить высокую вероятность (статистическую мощность) определения как статистически значимого, клинически важного различия определенного размера (если такое различие существует). Размер эффекта, который считается клинически важным, обратно пропорционален размеру выборки, необходимой для его выявления, то есть чем меньше различия, тем больше должна быть выборка. При расчете размера выборки учитываются: 1) ожидаемая частота исходов в каждой группе (при предполагаемом клинически значимом различии между группами сравнения), 2) уровень α -ошибки (ошибки I типа), 3) статистическая мощность (чувствительность) исследования (или уровень β -ошибки [ошибки II типа]) и 4) стандартное отклонение при регистрации непрерывных результатов [93].

Авторы должны указать, как рассчитывался размер выборки. Если расчет статистической мощности исследования проводился общепринятым методом, авторы должны определить первичный исход, который был взят за основу при расчете (пункт 6а), указать все количественные показатели, используемые при расчетах, и расчетный размер выборки в каждой группе сравнения. Предпочтительно привести ожидаемые результаты для каждой из групп, а не только размер ожидаемых различий между группами. Должна быть представлена подробная информация о поправках, сделанных с учетом выбывания участников в ходе исследования.

В некоторых испытаниях для помощи в принятии решения о целесообразности продления набора участников используются промежуточные анализы (пункт 7b). Если фактический размер выборки по каким-либо другим причинам отличается от первоначально рассчитанного, то причина должна быть объяснена (например, из-за трудностей набора участников или пересмотра целевого размера выборки).

При исследованиях с малым размером выборки нередко делается ошибочный вывод об отсутствии различий между группами, хотя было исследовано слишком мало пациентов для такого заключения [94]. Обзоры литературы однозначно отмечают, что значительная доля РКИ имеет слишком низкую статистическую мощность для выявления клинически значимых эффектов лечения [17, 95]. На самом деле, возможны небольшие, но клинически ценные истинные различия между группами вмешательства, которые могли бы быть статистически подтверждены при более крупных испытаниях [96]. В 196 РКИ при артритах средний размер выборки составлял 54 больных [28], в 73 РКИ при кожных заболеваниях – 46 больных [8], в 2000 РКИ при шизофрении – 65 больных [39]. Как показывают многие обзоры, мало кто из авторов сообщает, как они определяли размер выборки [8, 14, 25, 39].

Мало смысла в расчете статистической мощности после получения результатов исследования, так как её достаточно точно отражают доверительные интервалы* (пункт 17) [97].

Пункт 7B. Обоснование всех промежуточных анализов и правил прекращения исследования при необходимости

Примеры

«Результаты этого исследования анализировались каждые шесть месяцев, чтобы можно было прекратить исследование на ранней стадии, как только будут получены достоверные результаты (как это и произошло в действительности)» [98].

«В ходе исследования были проведены два промежуточных анализа. Уровни статистической значимости в целом соответствовали значению $P=0,05$ и были рассчитаны в соответствии с правилом прекращения исследований (правило O'Brien-Fleming). При окончательном анализе использовали Z-критерий, равный 1,985, с соответствующим значением p , равным 0,0471» [99].

Разъяснение

Во многих исследованиях набор участников продолжается в течение длительного периода. Если в ходе исследования выявляются особенно хорошие или, напротив, очень плохие результаты при применении какого-либо вмешательства, может возникнуть необходимость досрочного прекращения исследова-

ния по этическим соображениям. Такое решение может быть принято на основании промежуточного анализа по мере накопления данных. Однако многократные промежуточные статистические анализы появляющейся информации без соответствующей коррекции могут привести к ошибочным результатам и неправильной их интерпретации [100]. Так, если данные исследования по мере их накопления анализируются в пяти промежуточных анализах, общая частота ложноположительных результатов составляет почти 19%, а при единственном анализе всех данных – около 5%.

Для коррекции множественных промежуточных анализов применяют несколько методов последовательной статистической обработки данных [101-103]; их использование должно быть предварительно оговорено в протоколе испытания. В ходе каждого промежуточного анализа с помощью этих методов проводится сравнение данных в группах, при этом очень низкие значения P свидетельствуют о статистической значимости различий. Некоторые исследователи используют для принятия решений [104] значения P , полученные при промежуточном анализе, тогда как другие рассматривают их в качестве одного из правил прекращения исследований* (имея в виду прекращение исследования, когда наблюдаемое значение P становится меньше определенного критического уровня).

Авторы должны сообщить о промежуточных анализах данных, их количестве, применявшихся статистических методах (включая любые правила прекращения исследования) и времени, когда они были запланированы (до начала испытания или позднее). Эта информация часто отсутствует в опубликованных отчетах о результатах РКИ [14].

Пункт 8. Метод генерации случайной последовательности распределения

Пример

«Независимые фармацевты отпускали ингаляторы с активным веществом или с плацебо рандомизированно в соответствии со случайным списком, который был генерирован компьютером» [62].

Разъяснение

В идеале участники исследования должны быть отнесены в группы сравнения рандомизированно (на основании случайного процесса, характеризующегося непредсказуемостью) (таблица 1). Авторы должны предоставить информацию, необходимую читателям для оценки методов, использованных для генерации случайной последовательности распределения участников в группы сравнения*, и вероятности возникновения систематической ошибки на этом этапе.

Существует много эффективных методов генерации случайной последовательности. Тем не менее, читатели не могут судить об адекватности использованных при

РКИ методов только по утверждениям о "случайном распределении" или "рандомизации" без дальнейшего уточнения. Авторы должны указать использованный метод генерации случайной последовательности, например: метод таблицы случайных чисел или компьютерная программа генерации случайных чисел. Последовательность может быть получена также в процессе минимизации* – метода ограниченной рандомизации* (пункт 8б) (таблица 3).

В некоторых исследованиях участников намеренно набирают в группы в неравных количествах, например, чтобы получить больше опыта применения новой процедуры либо ограничить расходы на проведение испытания. В таких случаях авторы должны сообщать о соотношении числа участников в группах при рандомизации (например, 2:1).

Термин «рандомизированный» имеет точное математическое значение. При случайном распределении заранее известна вероятность включения каждого участника в каждую из групп лечения, но фактически назначенное лечение определяется случайным образом и не может быть предсказано. Однако в литературе термин "рандомизированный" часто необоснованно используется для описания испытаний, в которых были использованы неслучайные, "детерминированные" методы распределения* участников на основании очередности, номера истории болезни или даты рождения. Когда исследователи используют такой метод, они должны точно описать его и не применять определение "рандомизированное" или любой его синоним. Даже термин "псевдорандомизированное" является сомнительным для таких испытаний. Эмпирические данные [2-5] свидетельствуют, что такие исследования дают предвзятые результаты. Систематические ошибки при этом возникают, предположительно, из-за невозможности сохранить в тайне принцип распределения участников в группы сравнения (см. пункт 9).

Только в 32% отчетов об исследованиях, опубликованных в специализированных медицинских журналах [21], и в 48% отчетов, опубликованных в общемедицинских журналах [25], сообщается о применении адекватного метода генерации случайных чисел. Почти во всех этих случаях исследователи использовали компьютерную программу генерации случайных чисел или таблицы случайных чисел. Обзор исследований, опубликованных в одном из журналов по дерматологии в течение более 22 лет, показал, что адекватный метод генерации случайных чисел был указан только в 1 из 68 отчетов об испытаниях [8].

Пункт 8б. Детальное определение любых особенностей ограниченной рандомизации (например, рандомизации внутри блоков, стратифицированной рандомизации)

Таблица 3. Пункт 8б: Ограниченнaя рандомизация

Рандомизация на основе единой последовательности случайных распределений (как описано в пункте 8а) известна как «простая рандомизация». «Ограниченнaя рандомизация» означает применение какого-либо дополнительного метода при рандомизированном распределении, чтобы сбалансировать группы по размеру или характеристикам. Рандомизация внутри блоков используется, чтобы обеспечить примерно одинаковый размер групп, стратифицированная рандомизация используется, чтобы гарантировать оптимальное соотношение характеристик участников в каждой группе.

Блоковая рандомизация

Рандомизация внутри блоков может быть использована, чтобы обеспечить баланс размеров групп в любом периоде исследования. Например, после того как образуется блок из 10 включенных больных, по 5 больных будет распределено в каждую из двух групп [105]. Однако уравнивание размера групп таким способом сопряжено с меньшей непредсказуемостью распределения участников в группы исследования. Хотя в пределах каждого блока вмешательства назначаются в случайном порядке, исследователь может догадаться о том, какое лечение будет назначено некоторым следующим участникам, если известен размер блока [106]. Решить эту проблему помогают маскирование вмешательств, увеличение размера блоков и случайный выбор размера блоков.

Стратифицированная рандомизация

При случайном распределении, особенно в небольших исследованиях, группы сравнения могут оказаться неоднородными по некоторым исходным характеристикам участников*, например по возрасту и стадии заболевания. Это снижает надежность результатов испытания [107]. Однако этого можно избежать, не жертвуя преимуществами рандомизации. Стратификация гарантирует, что в пределах каждой подгруппы, выделенной по какому-либо признаку, количество участников, получающих каждое вмешательство, будет хорошо сбалансировано. Стратифицированная рандомизация* достигается путем проведения отдельной процедуры рандомизации в каждой из двух или более подгрупп участников, выделенных по определенному признаку (например, среди лиц определенного возраста, курящих или с определенной тяжестью заболевания). В многоцентровых исследованиях широко применяется стратификация по исследовательским центрам. Для эффективности стратификации необходимо формирование блоков внутри подгрупп.

Минимизация

Минимизация обеспечивает сопоставимость групп вмешательства по некоторым характеристикам пациентов [32, 59]. Случайная последовательность при этом заранее не создается. Только первого пациента случайным образом относят к той или иной группе лечения, а для каждого последующего включенного пациента лечение определяют так, чтобы свести к минимуму имеющийся в этот момент дисбаланс между группами. В дальнейшем может быть использован этот подход к распределению в группы лечения или может быть сделан случайный выбор в пользу вмешательства, которое может уменьшить неоднородность групп (например, с вероятностью, равной 0,8). Применение элемента случайности обычно предпочтительнее. Минимизация имеет преимущество для формирования небольших групп, однородных по характеристикам участников на всех этапах исследования.

Минимизация является единственной приемлемой альтернативой рандомизации; есть мнения, что этот метод эффективнее рандомизации [108]. Испытания, которые используют метод минимизации, даже без применения элемента случайности считаются методологически эквивалентными рандомизированным исследованиям.

Пример

«Вероятность отнесения участниц к той или иной группе была одинаковой. Был разработан случайный порядок формирования блоков с рандомизацией внутри блоков с использованием компьютерного генератора случайных чисел. Размер блоков составлял 4, 8 и 10 больных и определялся случайным образом...» [74].

Таблица 3. Пункт 8б: Ограниченнная рандомизация
Разъяснение

В больших испытаниях простая рандомизация* надежна для формирования двух групп одинакового размера с приблизительно одинаковыми известными (и неизвестными) прогностическими факторами*. «Ограниченнная рандомизация» означает применение какого-либо дополнительного метода при рандомизированном распределении, чтобы сбалансировать группы по размеру или характеристикам (таблица 3).

Если дополнительные методы ограничения рандомизации не использовались, целесообразно отметить, что проводилась «простая рандомизация». В остальных случаях следует сообщить о методах ограниченной рандомизации, а также указать метод генерации случайной последовательности (пункт 8а). При использовании блоковой рандомизации авторам следует представить подробную информацию о том, как формировались блоки (например, с помощью выбора соотношения участников, которым назначалось то или иное вмешательство, внутри определенного блока*), каков был размер блоков и использовалось ли случайное изменение размера блоков. Если проводилась стратифицированная рандомизация, следует перечислить принципы составления подгрупп и блоков. Стратифицированная рандомизация является эффективным методом, особенно при небольших исследованиях, но её проведение затруднено при учете большого числа признаков. Авторы должны четко сообщать о применении процесса минимизации (таблица 3), переменных, включенных в схему, и использовании элемента случайности.

Показано, что стратификация повышает статистическую мощность небольших рандомизированных исследований почти на 12%, особенно при выраженном эффекте вмешательства или сильном прогностическом значении переменных, которые учитывались при стратификации [109]. Минимизация не обеспечивает таких преимуществ [110].

Только в 9% из 206 отчетов об испытаниях, опубликованных в специализированных журналах [21], и в 39% из 80 отчетов об испытаниях, опубликованных в общемедицинских журналах, сообщалось об использовании стратификации [25]; о применении ограниченной рандомизации упоминалось примерно в половине отчетов. Этими исследованиями, а также по данным K. Adetugbo и H. Williams [8], установлено, что

во многих отчетах о РКИ, авторы которых не упоминают о применении блокирования или стратификации, размеры групп часто одинаковые или почти одинаковые. Возможно, одна из причин такого близкого баланса – неполное предоставление информации об использовании ограниченной рандомизации при РКИ.

Пункт 9. Способ технического обеспечения применения случайной последовательности распределения (например, получение указаний в пронумерованных контейнерах или по централизованной телефонной связи) с уточнением, была ли случайная последовательность скрытой до назначения вмешательства

Пример

«Участницам исследования индивидуально назначались витамины С и Е или оба соответствующих варианта плацебо. Предписанное вмешательство применялось до конца беременности у всех женщин, продолжавших участвовать в испытании. Порядок рандомизации был определен статистиком с помощью компьютерного генератора и затем передан в аптеки. Присвоение последующего номера при включении в испытание беременных, обратившихся в отделение ультразвуковой диагностики или в женскую консультацию, осуществляли исследователи, которые затем наблюдали за участницами; соответствующий набор таблеток участницы получали непосредственно в аптеке. Исследователям было сообщено о порядке рандомизации только после того, как набор участниц, сбор данных и лабораторные исследования были завершены» [111].

Разъяснение

В пункте 8 обсуждается процесс генерации не-предсказуемой последовательности распределения участников в группы исследования. Существенное значение имеет способ, каким эта последовательность применяется на этапе включения участников в испытание. В идеале полученная схема распределения должна быть внедрена с применением сокрытия распределения [21] – критически важного механизма, который позволяет сохранять назначение лечение в тайне от исполнителей и таким образом предупреждает возможное субъективное воздействие на результаты исследования. При принятии решения о включении больного в исследование или отклонении включения, а также при получении информированного согласия пациента нет необходимости учитывать, в какую группу будет отнесен следующий участник [112].

Сокрытие распределения не следует путать с маскированием вмешательства* (применением слепого метода) (пункт 11). Сокрытие распределения, направленное на предотвращение систематической ошибки, связанной с отбором участников, сохраняет в тайне последовательность их отнесения к той или иной группе вплоть до момента распределения и может быть ус-

пешно реализовано в любых обстоятельствах [2]. Маскирование вмешательства, напротив, предназначено для предотвращения систематических ошибок, связанных с ходом исследования или с выявлением и подтверждением определенного клинического исхода после распределения в группы и далеко не всегда может быть использовано [21]. Без адекватного сокрытия случайная непредсказуемая последовательность распределения может быть нарушена [2, 113].

Особенно рекомендуется применение децентрализованного распределения или распределения "третьей стороной". Многие успешные подходы к сокрытию распределения включают привлечение независимого внешнего участия. Чаще всего с этой целью используется техника централизованной рандомизации по телефону или через аптеку. Все большую популярность завоевывают автоматизированные системы рандомизации [114]. Когда рандомизированное распределение с внешним участием невозможно, отличным методом сокрытия распределения может быть использование пронумерованных контейнеров. Названия вмешательств (а зачастую непосредственно лекарства) помещаются в идентичные, последовательно пронумерованные согласно порядку рандомизации запечатанные контейнеры. При правильной организации и тщательном контроле хорошим способом сокрытия распределения может быть помещение информации о вмешательстве в последовательно пронумерованные непрозрачные запечатанные конверты, но при плохом качестве выполнения этот метод может оказаться неэффективным. Исследователи должны обеспечить, чтобы конверты вскрывались последовательно и только после того, как на них будут написаны имя участника и другие необходимые данные [106].

В недавно проведенных исследованиях были показаны источники систематических ошибок при РКИ. Была оценена полнота информации о методах рандомизации, представленной в отчетах о 250 РКИ, включенных в 33 мета-анализа по проблемам беременности и родов, а затем была проанализирована взаимосвязь между качеством этих данных и оценкой эффектов вмешательства [2]. Испытания, в которых сокрытие последовательности распределения было недостаточным или не было ясно описано, дали более высокую оценку размера эффекта лечения (отношения шансов были преувеличены в среднем на 30-40%), чем испытания, в которых авторы сообщали об адекватном сокрытии распределения. Три других исследования [3-5] подтвердили эти выводы. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что недостаточное сокрытие порядка рандомизации способствует систематическим ошибкам при оценке эффектов лечения.

Несмотря на большое значение методов распределения больных в группы вмешательства, во многих опуб-

ликованных отчетах о РКИ они не представлены. Они не были описаны в 89% отчетов о РКИ при ревматоидном артрите [28], в 48% отчетов о РКИ, опубликованных в журналах по акушерству и гинекологии [21], и в 44% отчетов о РКИ, опубликованных в общемедицинских журналах [25]. Только в 5 из 73 отчетов о РКИ, которые были опубликованы в одном из журналов по дерматологии с 1976 по 1997 год, сообщалось методах, применявшимся для распределения больных в группы лечения [8].

Пункт 10. Кто проводил генерацию случайной последовательности распределения, кто включал участников в исследование и кто распределял участников в соответствующие группы

Пример

«При определении того, каким больным будут назначены терапия стрептомицином и постельный режим (группа S) или только постельный режим (контрольная группа C), применялся порядок рандомизации, основанный на результатах процесса генерации случайных чисел, который профессор Бредфорд Хилл проводил отдельно для мужчин и женщин в каждом медицинском центре. Информация о порядке рандомизации не была известна ни одному из исследователей, ни координатору исследования: они получали набор запечатанных конвертов, на внешней стороне каждого из которых были указаны только название больницы и номер. После одобрения специальной комиссией включения пациента, но еще до поступления пациента в центр лечения стрептомицином в центральном офисе вскрывали конверт с соответствующим номером; на карте внутри конверта было указано, в какую группу лечения отнесен больной (группу S или группу C), затем эту информацию передавали главному врачу центра» [33].

Разъяснение

Как было отмечено в пункте 9, на этапе включения участников в исследование особенно важно сохранить в тайне отнесение больных к той или иной группе вмешательства. Для этого помимо методов сокрытия распределения имеет значение, как осуществлялась рандомизация больных, особенно кто создавал случайную последовательность, проводил отбор участников и их распределение по группам вмешательства.

Этап включения участников в исследование состоит из двух различных процессов: генерации случайной последовательности и её применения (таблица 4). Хотя в каждом из этих процессов один исследователь может выполнять несколько задач, следует стремиться к полному разделению людей, участвующих в генерации случайной последовательности и её реализации.

Независимо от методологического качества процесса рандомизации неспособность разделить создание

Таблица 4. Генерация случайной последовательности и её применение

Генерация случайной последовательности	Применение случайной последовательности
Создание случайной последовательности	Включение участников: – оценка соответствия кандидата критериям включения; – обсуждение исследования с пациентом; – получение информированного согласия больного; – включение больного в исследование
Подготовка единой системы распределения участников в группы исследования (например, закодированных контейнеров или конвертов), которая должна обеспечить сокрытие распределения от лиц, которые проводят рандомизацию	Раскрытие информации об отнесении участника к той или иной группе (например, вскрытие контейнера или конверта)

последовательности распределения и собственно процесс распределения пациентов в группы исследования может привести к системным ошибкам. Например, если исследователь, который участвовал в процессе генерации последовательности распределения участников в группы воздействия, может сохранить копию и воспользоваться ею при беседе с потенциальными участниками испытания, это может способствовать возникновению систематической ошибки, связанной с отбором участников или распределением их в группы вмешательства, несмотря на то, что последовательность была непредсказуемой. Иногда один и тот же человек принимает участие в разработке случайной последовательности распределения участников и участвует непосредственно в распределении участников в группы. В таких случаях исследователи должны не только обеспечить непредсказуемость последовательности распределения, но и хранить её недоступно даже для лиц, которые её создали. В отчете об исследовании должно быть указано, где хранился этот документ.

Пункт 11А. Применялся слепой метод или маскирование вмешательств в отношении участников, медицинского персонала, назначавшего лечение, и исследователей, оценивающих клинические исходы

Пример

«В отношении всех лиц, проводивших исследование, и всех его участников на протяжении всего исследования применялся метод маскирования вмешательств. Только статистики, анализировавшие результаты исследования, и члены комитета по мониторингу данных, которые не контактировали с участниками исследования, имели доступ к открытой информации о распределении больных» [115].

Разъяснение

В контролируемых испытаниях термин ослепление (маскирование вмешательств)* означает сохранение в тайне информации о назначенному вмешательстве от участников исследования, медицинских работников, а иногда и от исследователей, которые собирают и анализируют клинические данные, чтобы избежать влияния на них такой информации. Маскирование вмешательств имеет значение для того, чтобы не допустить

системных ошибок на разных этапах РКИ, хотя применимость маскирования вмешательств зависит от ряда условий.

Маскирование вмешательств от пациентов важно, потому что информированность о проводимом лечении может привести к изменению ответной реакции больного на лечение. Пациенты, которые знают, что им были назначены новые методы лечения, могут иметь благоприятные ожидания или, напротив, повышенный уровень тревожности. Пациенты, которым назначены стандартные методы лечения, могут чувствовать себя обделенными или быть успокоенными распределением в эту группу. Использование плацебо в контрольной группе в сочетании с маскированием вмешательств от больных предназначено для предотвращения систематической ошибки, связанной с неспецифическим эффектом лечения (эффект плацебо).

Маскирование вмешательства от пациентов и медицинского персонала предотвращает систематические ошибки, связанные с проведением исследования. Этот тип систематической ошибки может возникать, если дополнительные терапевтические вмешательства (так называемое «сопутствующее лечение») применяются или пользуются преимущественным спросом только у участников одной из групп сравнения. Информированность о принадлежности больного к той или иной группе вмешательства может повлиять на решение об исключении участника из исследования или о коррекции дозы лекарства.

Маскирование вмешательства от больных, врачей и других медицинских работников, участвующих в оценке клинических исходов (например, рентгенологов), сводит к минимуму риск возникновения систематической ошибки «выявления», которая иначе называется ошибкой наблюдения, определения или оценки. Этот тип систематической ошибки возникает в тех случаях, когда знание о принадлежности пациента к группе вмешательства влияет на процесс оценки клинических исходов. Например, в ходе плацебо-контролируемого испытания при рассеянном склерозе отсутствие маскирования вмешательства и доступность информации о вмешательстве для неврологов привели к явно завышенной оценке эффективности исследуемого лечения [116].

И, наконец, маскирование вмешательства от лиц, проводящих анализ данных, также может предотвратить систематические ошибки, так как информированность о полученных вмешательствах может оказывать влияние на выбор стратегии и методов анализа [117].

Испытания без маскирования вмешательства известны как «открытые»* или, в случае фармацевтических испытаний, как «open-label» (с открытым ярлыком). Такой подход типичен для раннего этапа оценки эффективности лекарственных препаратов (II фаза испытаний).

В отличие от сокрытия распределения (пункт 10) маскирование вмешательства не всегда может быть целесообразным или возможным. Примером может служить сравнение интенсивности боли при взятии проб крови из пальца или мочки уха [118]. Слепой метод особенно важен, когда критерии оценки исхода включают некоторую субъективность, например при оценке боли или причины смерти, и имеет меньшее значение при использовании объективных критериев оценки, таких как летальность от любой причины, когда вероятность систематической ошибки очень мала. Однако даже в таких случаях отсутствие маскирования вмешательства может привести к проблемам, например, связанным с отсевом данных (Schulz KF, Chalmers I, Altman DG. The landscape and lexicon of blinding. Принято в печать). В некоторых РКИ, особенно хирургического профиля, применение двойного слепого метода затруднено или невозможно. Однако даже в открытых исследованиях может быть достигнуто маскирование вмешательства от лиц, оценивающих клинические исходы. Например, снимки повреждения, сделанные до и после лечения, могут быть оценены специалистом, не участвующим в проведении РКИ [119]. Побочные эффекты некоторых видов лечения настолько специфичны, что при их появлении и больные, и медицинский персонал без сомнения могут определить, какое вмешательство применялось. При вероятности таких ситуаций рекомендуется маскирование вмешательства от лиц, проводящих оценку клинических исходов.

Исследования нередко называют «двойными слепыми». Этот термин подразумевает маскирование вмешательства и от больных, и от медицинского персонала, оно не определяет, применялось ли маскирование вмешательства по отношению к другим лицам, в том числе и к тем, кто оценивал клинические исходы [120]. Авторы должны указать все категории лиц, по отношению к которым проводилось маскирование вмешательства (например, больных, медицинских работников и лиц, оценивающих клинические исходы, наблюдающих за сбором данных и анализирующих клинические исходы), способ маскирования вмешатель-

ства (например, использование капсул или таблеток), а также схожесть характеристик вмешательств в группах сравнения (например, внешнего вида, вкуса и способа применения) [40, 121]. Должно быть также объяснено, почему в отношении кого-либо из вышеуказанных лиц не применялось маскирование вмешательства.

Авторы зачастую не сообщают в отчетах о РКИ, применялся ли слепой метод [16], а при сообщении о маскировании вмешательства не приводят необходимые детали. Так, информации о применении слепого метода нет в 51% из 506 отчетов о РКИ при муковисцидозе [122], в 33% из 196 отчетов о РКИ у больных ревматоидным артритом [28] и в 38% из 68 отчетов о РКИ в дерматологии [8]. Среди 31 отчета о РКИ в акушерстве и гинекологии, в которых сообщалось о применении «двойного слепого» метода, только в 14 (45%) говорилось о внешнем сходстве основного и контрольного вмешательств и только в 5 (16%) сообщалось, что ослепление было успешным [121].

Вместо термина «ослепление» лучше использовать термин «маскирование», чтобы не спутать со слепотой; хотя термин «ослепление» в методологическом смысле понятен во всем мире и тоже приемлем для представления отчетов о РКИ [119, 123].

Пункт 11b. Как оценивалась эффективность ослепления Пример

«Для оценки эффективности маскирования вмешательства от больных им предлагали отметить в анкете, какое лечение, по их мнению, им проводилось (акупунктура, плацебо или «не знаю») в 3 разных периода испытания. Если пациент указывал иглоукалывание или плацебо, ему предлагалось объяснить, почему он так считает» [124].

Разъяснение

Подобно тому, как для уверенности в действительно случайном назначении вмешательства мы стремимся получить доказательства эффективности сокрытия порядка рандомизации, следует убедиться и в успешности ослепления. Хотя описание процедуры маскирования вмешательства может представить гарантии, иногда для оценки успешности маскирования вмешательства участников медицинский персонал или исследователей, оценивающих клинические исходы, просят ответить, какое лечение, по их предложению, применялось.

A.S. Prasad et al. [63] в плацебо-контролируемом испытании оценивали эффект сокращения продолжительности симптомов простуды при применении пастилок с цинком. Они также провели отдельное исследование на здоровых добровольцах, чтобы проверить, насколько отличался вкус пастилок с цинком от плацебо. Кроме того, участников основного РКИ по-

просили попытаться определить, какое лечение они получают. В конце испытания на этот вопрос правильно ответили 56% больных, получавших пастилки с цинком, и 26% больных, получавших плацебо ($P=0,09$).

Теоретически, если маскирование вмешательства было эффективным, больной может лишь случайно угадать, какое лечение он получает. Однако, если на практике участники чаще, чем могло бы быть случайным, правильно определяют проводимое лечение, это не еще не означает неэффективности маскирования вмешательства. Хотя чаще всего ключом для догадки бывают характерные побочные эффекты лечения, особенно при испытаниях лекарственных препаратов; клинические исходы также могут давать ключ к определению вмешательства. Так, врачи могут предполагать, хотя и не всегда правильно, что больной с благоприятным исходом, скорее всего, получал активное вмешательство, а не плацебо-контроль. Если активное вмешательство, действительно, эффективнее плацебо, правильные «догадки», скорее всего, могут наблюдаться чаще, чем это возможно случайно [125].

Авторы должны сообщить обо всех недочетах, допущенных при маскировании вмешательства, например таких, как различия внешнего вида плацебо и активного препарата.

Пункт 12А. Статистические методы, применявшиеся при сравнении групп по первичным исходам

Пример

«Анализ всех данных проводился в соответствии с заранее установленным планом. Различные пропорции сравнивали с помощью критерия хи-квадрат с коррекцией непрерывности или точного критерия Фишера при необходимости. Многофакторный анализ проводился с применением логистической регрессии. При сравнении продолжительности заболевания, а также выраженности симптомов использовали регрессионную модель пропорционального риска; при сравнении средних концентраций ретинола в сыворотке – t критерий и анализ ковариации. Во всех случаях были использованы двусторонние тесты оценки статистической значимости» [126].

Разъяснение

Существует много различных методов анализа данных, не все из которых могут быть применимы в конкретной ситуации. Важно указать все методы статистической оценки, использованные при каждом анализе, и затем подробно описать их в разделе «Результаты».

Почти все методы статистического анализа позволяют рассчитать размер эффекта лечения, который определяется различием между исходами в группах сравнения. Кроме того, для оценки эффекта лечения необходимо привести его доверительный интервал, ко-

торый указывает диапазон неопределенности для истинного эффекта лечения. Доверительный интервал может быть истолкован как диапазон значений эффекта лечения, которые совместимы с данными наблюдений. Обычно принято приводить 95% доверительный интервал, что дает диапазон неопределенности, включающий в себя истинное значение 95 из 100 аналогичных исследований.

Результаты исследований могут быть оценены с точки зрения их статистической значимости. Значение P отражает вероятность того, что выявленные различия могли возникнуть случайно при отсутствии реальных различий эффекта вмешательств. Предпочтительнее приводить значения P в виде точных (например, $P=0,003$), а не пороговых величин ($P<0,05$) [46, 127].

При использовании стандартных статистических методов анализа данных предполагается, что эти данные являются «независимыми». Применительно к контролируемым испытаниям это обычно означает, что у каждого участника зарегистрировано одно значение изучаемого исхода. Будет серьезной ошибкой считать независимыми друг от друга множественные результаты наблюдения у одного больного; это возможно, например, когда исходы оценивают по результатам измерений различных частей тела, что нередко имеет место в стоматологии и ревматологии. При статистическом анализе данных должен учитываться только один результат наблюдения у каждого участника [128, 129], в противном случае необходимо применять сложные статистические расчеты [130]. Некорректный анализ множественных измерений или наблюдений был отмечен в 123 (63%) из 196 РКИ у больных ревматоидным артритом [28].

Пункт 12Б. Статистические методы, применявшиеся при вспомогательном анализе данных, например, при анализе в подгруппах или скорректированном анализе

Примеры

«При сравнении долей больных с ответной реакцией на лечение в группах вмешательства применялся критерий хи-квадрат Mantel-Haenszel, скорректированный с учетом такой переменной стратификации, как использование метотрексата» [80].

«...Для оценки сравнительной эффективности схемы лучевой терапии CHART перед началом исследования был запланирован анализ в подгруппах, сформированных в соответствии с возрастом, полом, функциональным состоянием больных, стадией заболевания, локализацией и гистологическим строением опухоли. Чтобы оценить различия в эффекте CHART, использовался критерий хи-квадрат для выявления взаимодействий или при необходимости – критерий хи-квадрат для выявления тренда» [131].

Разъяснение

Как и в случае первичного анализа данных, методы вспомогательного анализа в подгруппах* должны быть четко определены. Наиболее надежными методами такого анализа являются методы, основанные на выявлении доказательств различия размера эффекта лечения при сравнении в дополнительных подгруппах (например, между пожилыми и молодыми участниками); такое сравнение известно как тест для выявления взаимодействий* [132, 133]. Часто используемым, но менее надежным подходом считается сравнение значений Р, полученных при оценке размера эффекта лечения при отдельном анализе в каждой группе. Такой подход может привести к ошибочному выводу о более выраженном эффекте лечения (взаимодействии) в подгруппе со статистически значимыми различиями по сравнению с подгруппой, где различия были статистически незначимыми [134]. Такие выводы часто бывают ложноположительными.

Из-за высокого риска ошибочных выводов анализ в подгруппах часто вызывает разочарование [14, 135]. Вторичное сравнение (или post hoc – анализ, проводимый после первоначальной статистической обработки данных) в подгруппах особенно часто не находит подтверждения при дальнейших исследованиях и считается ненадежным.

В некоторых исследованиях несбалансированность групп по характеристикам участников (прогностическим переменным) корректируется (см. скорректированный, иначе стандартизованный, анализ*) с помощью той или иной формы множественного регрессионного анализа. Хотя необходимость коррекции при РКИ значительно

меньше, чем при эпидемиологических исследованиях, скорректированный анализ может быть оправдан, особенно если одна или несколько прогностических переменных представляются более важными, чем остальные [136]. В идеале методы скорректированного анализа должны быть перечислены в протоколе исследования. Часто рекомендуется корректировка по всем переменным при стратификации (пункт 8b). При РКИ решение о применении скорректированного анализа не должно определяться тем, насколько статистически значимы различия исходных характеристик участников в разных группах [133, 137] (пункт 16). Следует обосновать проведение скорректированного анализа и указать использованные при этом статистические методы.

Авторы отчета должны обосновать выбор переменных, которые были скорректированы; показать, как были обработаны непрерывные данные, и указать, был ли такой анализ запланированным* или решение о его проведении было принято после получения данных (Muller M., Matthews H., Altman D.G. Reporting on statistical methods to adjust for confounding: a cross-sectional survey. Принято в печать). Обзоры опубликованных отчетов о РКИ показывают, что существующая практика представления результатов скорректированного анализа не отвечает всем этим требованиям [138 - 140].

*(Продолжение в следующем номере)
Со списком литературы можно ознакомиться на сайте
<http://www.consort-statement.org>
или запросить в издательстве по адресу: rpc@sticom.ru*

5 ЛЕТ С «РФК»!

В 2010 г. исполнилось 5 лет журналу «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии». Его первый номер вышел в свет в мае 2005 г. За это время журнал приобрел много читателей и стал авторитетным изданием ВНОК. В рамках Национального конгресса кардиологов 6 октября 2010 прошел независимый симпозиум ВНОК, посвященный юбилею журнала — «Как мы лечим сердечно-сосудистые заболевания, или клинические рекомендации и реальная врачебная практика».



Фото 1. Сопредседатели симпозиума: главный редактор, академик Р.Г. Оганов и заместитель главного редактора, профессор С.А. Бойцов

Главный редактор журнала «РФК», академик РАМН Р.Г. Оганов открыл симпозиум с поздравлениями редакции журнала и передал слово для выступления свое-

Фото 2. Выступают: (А) заместитель главного редактора, профессор С.Ю. Марцевич; (Б) член редколлегии, профессор В.В. Якусевич; (В) научный редактор, доцент Д.А. Аничков



му заместителю — профессору С.А. Бойцову для доклада «Острый коронарный синдром: данные российского реестра». В докладе были представлены данные, основанные на более чем 37 тысячах наблюдений больных острым коронарным синдромом (ОКС), поступивших в течение последних 2 лет в 107 стационаров по всей территории России; проанализирована структура ОКС и фармакоэпидемиология этого состояния на различных этапах оказания помощи; показано различие между существующей медикаментозной терапией, включая тромболитическую и антитромботическую, и современными рекомендациями. Кроме того, обсуждены особенности применения чрескожного коронарного вмешательства в Российских интервенционных центрах.

Следующее сообщение заместителя главного редактора журнала «РФК», профессора С.Ю. Марцевичем носило название «Доказательная медицина и реальная практика в лечении ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии». В докладе были представлены данные фармакоэпидемиологических исследований на основе анализа рынка лекарственных средств, опроса врачей и пациентов с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца. Оказалось, что реальная практика существенно отличается от принципов лечения этих заболеваний, изложенных в российских и международных рекомендациях. Причины этого различны, но немаловажное место занимает незнание врачами основных принципов лечения и правил выбора эффективных лекарственных средств.



Фото 3. Участники симпозиума

Опросы врачей показали, что сами врачи (включая кардиологов), страдающие артериальной гипертонией, более чем в половине случаев либо не знают о своем заболевании, либо лечатся неэффективно.

Член редколлегии журнала «РФК», профессор Ярославской медицинской академии В.В. Якусевич выступил с сообщением «Проблема выбора адекватного лечения больных хронической сердечной недостаточностью». Были сопоставлены рекомендации и существующая практика в назначении основных классов лекарственных препаратов для лечения сердечной недостаточности. Последовательно и подробно рассмотрены ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов к ангиотензину, бета-блокаторы, диуретики, антагонисты альдостерона. Специальное внимание уделено ивабрадину, антагонисту I_f рецепторов. Анализ показал, что и в этой

области кардиологии не все обстоит благополучно, а разрыв между рекомендациями и практикой остается значительным.

Научный редактор журнала Д.А. Аничков в соавторстве с членом редколлегии профессором Н.А. Шостак сделал очень интересное сообщение на тему «Как диагностировать и как лечить кардиоваскулярную патологию при ревматоидном артите». Ревматоидным артритом страдают до 1% популяции, при этом до 50% таких больных умирают от сердечно-сосудистых заболеваний. Ревматоидный артрит ускоряет прогрессирование атеросклероза, проявления которого зачастую носят атипичный характер. Артериальная гипертония выявляется более чем у 70% больных ревматоидным артритом. Наряду с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у таких больных имеются и специфические факторы. Это активность воспалительного процесса, повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов, серопозитивная реакция на ревматоидный фактор. Активная противовоспалительная терапия, применение статинов – основные подходы к профилактике и лечению кардиоваскулярной патологии при ревматоидном артите.

Симпозиум завершился ответами на вопросы и непродолжительной дискуссией. По общему признанию всех участников, симпозиум прошел на высоком научном уровне и вызвал большой интерес слушателей.

В заключение необходимо отметить, что все презентации в электронной форме «выложены» на сайте журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» www.rpcardio.ru и находятся в свободном доступе.

**К ЮБИЛЕЮ ЗАСЛУЖЕННОГО ДЕЯТЕЛЯ НАУКИ,
ЧЛЕНА-КОРРЕСПОНДЕНТА РАМН, ЗАМЕСТИТЕЛЯ
МИНИСТРА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО
РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

ВЕРОНИКИ ИГОРЕВНЫ СКВОРЦОВОЙ

1 ноября Вероника Игоревна Скворцова — заместитель Министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации, директор научно-исследовательского института цереброваскулярной патологии и инсульта, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической неврологии, заслуженный деятель науки, член-корреспондент РАМН, профессор, доктор медицинских наук, крупный ученый и организатор здравоохранения — празднует свой юбилейный день рождения.

Вероника Игоревна Скворцова родилась 1 ноября в г. Москве. В 1983 г. окончила педиатрический факультет 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова (2-й МОЛГМИ) с отличием. Уже на 3-м курсе Вероника Игоревна начала заниматься в научном кружке по неврологии, тогда же вышли в свет ее первые научные публикации. После окончания вуза она осталась работать на кафедре неврологии и нейрохирургии академика Е.И. Гусева. В 1988 году защитила кандидатскую диссертацию. С 1989 года она возглавила одну из первых в нашей стране нейрореанимационных служб 1-й Градской больницы города Москвы, организованную на базе неврологической клиники Российского государственного медицинского университета. Сложная клиническая работа не помешала Веронике Игоревне параллельно заниматься педагогической и научной деятельностью. В 1993 г. она защитила докторскую диссертацию на тему "Клинический и нейрофизиологический мониторинг, метаболическая терапия в остром периоде ишемического инсульта" и стала куратором целого направления неврологической науки — острого инсульта. В 1997 году Вероника Игоревна Скворцова возглавила самостоятельную кафедру фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии Российского государственного медицинского университета. С 2005 г. по совместительству является директором Научно-исследовательского института цереброваскулярной патологии и инсульта Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова. В 2004 г. избрана членом-



корреспондентом Российской Академии медицинских наук. В 1999 году Вероника Игоревна стала одним из инициаторов создания НАБИ (Национальная ассоциация по борьбе с инсультом) и возглавила ее работу в качестве вице-президента. В 2008 году назначена на должность заместителя Министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Вероника Игоревна сочетает в себе качества талантливого педагога, выдающегося ученого, блестящего организатора здравоохранения. Под ее руководством защищено более 50 кандидатских и докторских диссертаций. Она является одним из авторов первых работ, связанных с изучением фундаментальных механизмов церебральной ишемии.

Вероника Игоревна является одним из основоположников изучения и клинического применения нейропротекторов. Под ее руководством активно развивается новое направление медицинской реабилитации инсульта и формируется оригинальная российская школа. Является автором более 450 оригинальных печатных работ, в том числе более 20 учебников, монографий, руководств, 10 патентов на изобретение.

В 2000 году В.И. Скворцова создала первый в стране модельный центр лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения, внедрила систему «госпитального регистра» как способа оценки качества оказания медицинской помощи, что позволило доказать эффективность новой организационной структуры. Под ее руководством в уникально короткие сроки в 42 регионах РФ были организованы центры по эпидемиологическому мониторированию, собраны достоверные статистические данные по всем аспектам инсульта. Все это позволило Веронике Игоревне стать одним из инициаторов и авторов программы по снижению смертности от сосудистых причин. С 2008 года эта программа реализуется в рамках приоритет-

ного национального проекта «Здоровье». В настоящее время в ней участвуют 38 субъектов Российской Федерации, работают более 150 специализированных сосудистых центров. Коллективом возглавляемого ею научно-исследовательского института цереброваскулярной патологии и инсульта разработана уникальная программа подготовки мультидисциплинарных бригад специалистов для работы в сосудистых центрах. С 2007 года прошли обучение более 1500 специалистов из более чем 40 регионов России.

На посту заместителя Министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации В.И. Скворцова координирует организационные основы оказания медицинской помощи и концептуальные направления реформирования и модернизации здравоохранения, вопросы стандартизации медицинской помощи и управления ее качеством, кадровой политики в здравоохранении, медицинского образования, инновационного развития фармацевтических и медицинских технологий, в том числе ядерных и биомедицинских.

Огромный вклад В.И. Скворцовой в науку и отечественное здравоохранение отмечен государственными наградами: 1997г. – медаль «850-летия Москвы»; 1998г. – лауреат Пироговской премии за лучшую научную работу «Механизмы ишемического повреждения мозга и нейропротекции»; 2005г. – премия Правительства Москвы «Лучшая научная работа в здравоохранении»; 2008г. – орден Почета. В.И. Скворцова – Заслуженный деятель науки Российской Федерации (2010 г.).

В.И. Скворцова пользуется огромным признанием ученых всего мира: она является членом правления Всемирной и Европейской организаций инсульта. При ее непосредственной поддержке и участии издается Российская версия журнала «Stroke».

Редколлегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» присоединяется к поздравлениям коллег и близких Вероники Игоревны Скворцовой и желает ей крепкого здоровья, долгих лет активной творческой жизни.

К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ФЕДОРА ИВАНОВИЧА КОМАРОВА

Федор Иванович Комаров родился 26 августа 1920 г. в Смоленске в семье служащего. В Смоленске Федор Комаров пошел в школу, но в связи с переездом семьи среднюю школу окончил в 1939 г. под Москвой, на станции Сетунь. О медицине он не мечтал, так как имел, скорее, технические наклонности.

В 1939 г. Федор Иванович поступил в Московский инженерно-строительный институт, но через 2 мес был призван в армию на действительную военную службу. Служил в 298-м конно-артиллерийском полку 192-й горно-стрелковой дивизии в должности помощника командира взвода конной разведки управления дивизиона. С первого дня войны (дивизион дислоцировался в г. Турка над Стырем, в Карпатах) принимал участие в боевых действиях.

17 июля 1941 г. Ф.И. Комаров получил тяжелое ранение в живот (сквозное пулевое с повреждением желудка). После 4-х месяцев лечения во многих госпиталях (Кировоград, Днепропетровск, Ростов-на-Дону, Дербент) был выписан с переосвидетельствованием через 1 год. Федор Иванович начал учебу в Московском авиационном институте на самолетостроительном факультете, но в июне 1942 г. был вновь признан годным к несению военной службы, и райвоенкомат г. Москвы направил его учиться в Военно-морскую медицинскую академию, эвакуированную из Ленинграда в г. Киров (Вятка).

Учеба (5,5 года) в замечательном научно-учебном заведении – Военно-морской медицинской академии – тот крепкий фундамент, на котором базируется вся последующая врачебная, педагогическая, научная, организаторская и общественная деятельность Ф. И. Комарова.

В октябре 1947 г. Федор Иванович окончил курс академии с отличием и золотой медалью и был зачислен в адъюнктуру при кафедре госпитальной терапии Военно-морской медицинской академии. Кафедрой руководил действительный член (академик) АМН СССР, видный клиницист, один из основателей отечественной клинической физиологии, ученик И.П. Павлова Николай Иванович Лепорский. В 1950 г. Ф.И. Комаров успешно защитил кандидатскую диссертацию, посвя-



щенную изучению желудочной секреции у здоровых людей и больных язвенной болезнью в периоды ночного сна и бодрствования.

После успешного завершения адъюнктуры Ф.И. Комаров был назначен на должность сначала младшего, а затем – преподавателя кафедры госпитальной терапии. Он прошел школу подготовки преподавателя у таких мастеров педагогики, как академик АМН СССР Н.И. Лепорский и проф. О.П. Куфарева, член-корреспондент АМН СССР К.А. Щукарев и проф. З.М. Волынский, которые последовательно руководили кафедрой госпитальной терапии Военно-морской медицинской академии.

В 1956 г. Военно-морская медицинская академия объединилась с Военно-медицинской академией им. С.М. Кирова. При Военно-медицинской академии в 1957 г. учредили Научно-исследовательскую лабораторию питания, руководителем физиологического отдела которой назначили кандидата медицинских наук, подполковника медицинской службы Ф.И. Комарова. Начиная работу в лаборатории питания, Федор Иванович не порывает связи с клиникой.

В 1959 г. начинается новый период его жизни – Ф.И. Комаров был назначен на должность заместителя начальника кафедры усовершенствования врачей Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. В 1961 г. он успешно защищает докторскую диссертацию, в 1964 г. был утвержден в звании профессора, а в 1967 г. назначен начальником кафедры терапии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Ф.И. Комаров – один из ярких представителей отечественной клинической физиологии, научные интересы которого были прежде всего подчинены наущ-

ным проблемам практического здравоохранения. Он постоянно находился в курсе достижений современной теоретической медицины и использовал их в интересах клиники, уделяя большое внимание новым методам диагностики и лечения.

Смелость и умение подобрать перспективных сотрудников позволили Федору Ивановичу в довольно короткий срок создать высокопрофессиональный коллектив сотрудников, весьма перспективных в научно-педагогическом отношении: 9 из них вскоре стали докторами медицинских наук (В.А. Лисовский, Ч.Л. Ка-салица, Л.В. Захаров, С.Д. Положенцев, А.И. Иванов, В.В. Щедрунов, В.А. Яковлев, Ю.С. Малов, А.Г. Брюховецкий), известными профессорами; пятеро в дальнейшем руководили кафедрами в академии (В.А. Лисовский, В.А. Яковлев, С.Д. Положенцев, Ю.С. Малов) и в гражданских медицинских институтах (В.В. Щедрунов).

В 1972 г. начался новый этап в деятельности Ф.И. Комарова – ему предложили высокую и почетную должность главного терапевта Министерства обороны с переездом в Москву. Федор Иванович дал согласие с условием, что ему предоставят возможность возглавить терапевтическую кафедру. Он не хотел прерывать свою научную, преподавательскую и клиническую работу. Условия Ф.И. Комарова были приняты: его назначили главным терапевтом Министерства обороны и одновременно заведующим кафедрой госпитальной терапии 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова. Переезд в Москву, вступление в должность главного терапевта Министерства обороны (1972-1977 гг.) и одновременно заведование кафедрой госпитальной терапии 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова (ранее эту кафедру, как известно, возглавляли А.Л. Мясников и другие выдающиеся терапевты) заметно повлияли на круг научных интересов Ф.И. Комарова. В этот период он сосредоточил свое внимание не только на проблемах гастроэнтерологии (успешно защищили докторские диссертации М.С. Сукирно, А.П. Погромов, М.В. Неверов; доктор мед. наук З.А. Лемешко, канд. мед. наук О.И. Цветкова и С.В. Насопова активно разрабатывали методы инструментальной диагностики заболеваний органов брюшной полости; доктор мед. наук С.В. Герман изучал новый панкреатический пептид амилин, канд. мед. наук Л.А. Положенкова – состояние органов пищеварения во время беременности, канд. мед. наук М. Б. Хуцишвили – процесс перекисного окисления липидов у больных язвенной болезнью), но и на проблемах сердечно-сосудистой патологии, пульмонологии, клинической фармакологии и хрономедицины.

Ф.И. Комаровым и Л.И. Ольбинской были глубоко изучены клинико-инструментальные критерии на-

чальной стадии сердечной недостаточности, разработаны классификация и методы ее выявления в условиях стационара поликлиники и медсанчасти, методы патогенетической терапии. Материалы этих исследований изложены в монографии "Начальная стадия сердечной недостаточности" (Ф.И. Комаров, Л.И. Ольбинская, 1978), которая была удостоена премии им. М.П. Кончаловского, а за цикл работ по изучению сердечной недостаточности Ф.И. Комарову с группой соавторов была присуждена Государственная премия (1980).

Научные исследования Федора Ивановича в области пульмонологии касались клинических проявлений, диагностики и лечения хронических неспецифических воспалительных заболеваний легких и бронхов, а также дифференциальной диагностики и лечения бронхоспастического синдрома. Многолетние исследования Ф.И. Комарова и сотрудников, посвященные диагностике бронхиальной астмы и ее дифференциальной диагностике с бронхобструктивным синдромом, были изложены в монографии "Бронхоспастический синдром, бронхиальная астма" (в соавторстве с И.Г. Даниляк, М.В. Калиничевой), удостоенной на ВДНХ золотой медали.

Тесно взаимодействуя с Фармакологическим государственным комитетом, коллектив кафедры госпитальной терапии под руководством Ф.И. Комарова провел огромную работу по апробации более 300 лекарственных препаратов и выполнил ряд научных исследований по клинической фармакологии. Неслучайно ученица Федора Ивановича – академик РАМН Л.И. Ольбинская – в последующем возглавила в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова кафедру клинической фармакологии.

О широте научных интересов Федора Ивановича говорят и то, что по его инициативе в СССР были развернуты исследования в области клинической медицины, основанные на фундаментальных знаниях в области хронобиологии и хрономедицины, – по сути дела, новое направление в науке. В 1981 г. постановлением Президиума АМН СССР была организована проблемная комиссия по хронобиологии и хрономедицине, которую он возглавил как председатель, и создана академическая группа. Ближайшим помощником при решении вопросов, стоящих перед проблемной комиссией и академической группой, на протяжении 26 лет совместной работы был профессор С.И. Рапорт. Ф.И. Комаров не только генерировал новые идеи, но и создавал условия для их реализации. Впервые в мире сотрудниками Федора Ивановича была показана принципиальная роль мелатонина при заболеваниях внутренних органов, раскрыты механизмы суточных и сезонных ритмов клинических проявлений заболеваний. В частности, установлена патогенетическая

роль нарушения продукции мелатонина в механизмах язвообразования, сохраняющаяся даже в стадии клинико-эндоскопической ремиссии заболевания, что свидетельствовало об отсутствии полного выздоровления. Показаны протективные свойства мелатонина, предупреждающие язвообразование (С.И. Рапопорт, Н.К. Малиновская, Л.И. Вознесенская). Много нового в понимание воздействия магнитных бурь на организм человека и их профилактику внесено сотрудниками академической группы при тесном взаимодействии с Институтом земного магнетизма (ИЗМИРАН) и Институтом космических исследований (ИКИ РАН) (Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт, Т.К. Бреус, В.Н. Ораевский).

Ф.И. Комаровым совместно с Р.М. Заславской с соавторами (1999 г.) получен патент по применению мелатонина в сочетании с гипотензивными средствами в лечении больных гипертонической болезнью. Под его научным руководством была выполнена (одна из первых в стране) работа по суточному мониторированию артериального давления (В.И. Бувальцев), в которой впервые разработана классификация суточных типов колебаний артериального давления у больных гипертонической болезнью, открывшая новые подходы к лечению этого распространенного заболевания.

Проблемная комиссия "Хронобиология и хрономедицина" АМН СССР под руководством Ф.И. Комарова сплотила ученых страны, занимающихся этой проблемой. Регулярно проводились заседания проблемной комиссии, всесоюзные конференции, выездные сессии, была проведена школа. С 1981 г. было издано два руководства по хронобиологии и хрономедицине, две монографии, посвященные роли мелатонина в патологии внутренних органов, опубликовано более 500 научных статей, методических рекомендаций.

Научное наследие Ф.И. Комарова огромно. Он лично и в соавторстве опубликовал более 400 научных работ, в том числе 29 монографий, руководств, учебников и справочников. Федор Иванович проявил себя блестящим педагогом: под его руководством подготовлены 85 докторов и кандидатов медицинских наук. Многие из его учеников возглавили терапевтические кафедры в различных высших учебных медицинских учреждениях страны, встали во главе терапевтической службы округов и флотов. Его научные труды получили широкое признание. Федор Иванович является академиком РАМН, избран действительным членом Международной академии творчества, Международной академии наук, Российской академии естественных наук, Академии наук ГДР; почетным доктором Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Грейфсвальдского университета Германии, Военно-медицинской академии Польши, Высшего военно-медицинского института Болгарии. Он член Международной ассоциации интернистов, почетный член многих

научных обществ. Международным биографическим центром в Кембридже Ф.И. Комаров удостоен в 1993 г. звания "Человек XX столетия" и награжден серебряной медалью.

Важным периодом трудовой деятельности Ф.И. Комарова являются 1977-1989 гг., когда он работал начальником Центрального военно-медицинского управления Министерства обороны СССР — начальником медицинской службы Вооруженных сил СССР. На этом посту в полной мере раскрылись его блестящие способности: талант ученого, глубокие знания врача-практика, незаурядного организатора, гражданина, общественного деятеля государственного масштаба, строгого и справедливого руководителя, доброго и доступного человека. В этот период Федор Иванович существенно поднял уровень медицинского обеспечения Вооруженных сил.

Суровый экзамен на зрелость выдержала медицинская служба, руководимая Ф.И. Комаровым при осуществлении медицинского обеспечения боевых действий в Афганистане. Объем выполненной работы в этой области определяется масштабами боевых и не боевых санитарных потерь. Безвозвратные потери личного состава Вооруженных сил СССР во время войны в Афганистане составили 11 250 человек. Санитарные же потери составили 469 685 человек, в том числе ранеными и контуженными — 53 753 (11,44%), больными — 419 5932 (88,56%). Основную долю потерь от болезней обусловили инфекционные заболевания (63,5% общего числа санитарных потерь), что объясняется сложными климатогеографическими условиями и неблагоприятной санитарно-эпидемиологической обстановкой на театре военных действий. Главным критерием эффективности деятельности военно-медицинской службы стало число раненых и больных, возвращенных в строй. В период боевых действий в Афганистане было возвращено в строй 77,9% раненых, что превышает аналогичный показатель в Великую Отечественную войну (72,3%). У больных этот показатель составил 89% (Нечаев Э.А., 1992).

Ф.И. Комаров является одним из пионеров создания медицины катастроф. По его инициативе впервые созданы подвижные медицинские формирования для оказания экстренной медицинской помощи в чрезвычайных ситуациях (при промышленных и транспортных катастрофах, стихийных бедствиях). Высокую оценку получила проводившаяся под непосредственным руководством Федора Ивановича работа военных медиков во время ликвидации последствий крупных аварий и катастроф.

Личные качества Ф.И. Комарова как врача и гражданина особенно ярко проявились в период ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы и землетрясения в Армении. Он выезжал в места бедствий

и лично осуществлял организацию оказания медицинской помощи пострадавшим и проведения мероприятий по ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (в частности, в 30-километровой зоне вокруг станции) и в очагах землетрясений (Спитак и др.).

Благодаря высокоорганизованному и компетентному медицинскому обеспечению среди военнослужащих не было случаев острой лучевой болезни и вспышек массовых заболеваний. Правительство СССР и министр обороны СССР высоко оценили работу медицинской службы Вооруженных сил по ликвидации последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС. Большая группа военных врачей награждена орденами, а начальник Центрального военно-медицинского управления — орденом Ленина.

Ф.И. Комаров внес большой вклад в развитие военной медицины. Им лично и в соавторстве опубликованы более 80 научных работ по актуальным вопросам военной медицины, 2 учебника по военно-полевой терапии и 3 — по военно-медицинской подготовке для студентов медицинских институтов и училищ. Обстоятельная монография "Неотложная терапия в практике военного врача" стала обязательной при изучении основ военно-полевой терапии в военно-медицинских учреждениях, а также в медицинских институтах и училищах. Уникальный опыт по оказанию экстренной медицинской помощи в районах бедствий обобщен Ф.И. Комаровым и соавт. в монографии "Реабилитация лиц, подвергшихся радиационному облучению в результате Чернобыльской аварии" (1992).

В течение многих лет он был членом правления Всесоюзного и Всероссийского научных обществ кардиологов и гастроэнтерологов, членом правления Московского общества терапевтов, а с 1974 по 1987 г. — председателем Всесоюзного научного общества терапевтов.

В течение ряда лет Ф.И. Комаров активно работал в секции медицины Комитета по Ленинским и Государственным премиям. Почти четверть века возглавлял экспертный совет ВАКа по терапевтическим наукам и спецпроблемам. В настоящее время исполняет обязанности заместителя председателя Фармакологического комитета Минздрава РФ, является главным ре-

дактором журнала "Клиническая медицина" и членом редколлегии журнала "Врач", редактором БМЭ по разделам "Военная медицина" и "Внутренние болезни".

В ноябре 1989 г. Федор Иванович в звании генерал-полковника медицинской службы вышел в отставку и уже в начале 1990 г. был избран вице-президентом Академии медицинских наук СССР на период с 1990 по 1995 г.

Ф.И. Комарова избирают вице-президентом Российской медицинской ассоциации (РМА), а в 1995 г. Исполком Всероссийского Пироговского съезда врачей и Президиум РМА утверждают его председателем Национального этического комитета РМА.

По линии Российской академии медицинских наук Ф.И. Комаров с ноября 1995 г. исполняет обязанности советника Президиума РАМН.

Многогранная и многолетняя деятельность Ф.И. Комарова в Вооруженных силах и в гражданском здравоохранении снискала ему признание широкой медицинской общественности как в нашей стране, так и за рубежом. Заслуги Федора Ивановича перед медицинской наукой и практическим здравоохранением, перед Вооруженными силами страны, в рядах которых он прослужил полвека, отмечены двумя орденами Ленина, двумя орденами Отечественной войны I степени, орденом Октябрьской революции, орденом Трудового Красного Знамени, орденом Красной Звезды, орденом "За службу Родине в Вооруженных Силах СССР", орденом "За заслуги перед Отечеством" III степени, а также 30 медалями, в том числе "За боевые заслуги", "За победу над Германией".

Ф.И. Комаров — Герой социалистического труда (1980), лауреат Государственной премии СССР (1980), лауреат трех именных премий — М.П. Кончаловского (1979), С.П. Боткина (1985) и Н.И. Лепорского (1992). Он является почетным гражданином родного города — героя Смоленска (1985).

Многочисленные ученики, друзья и коллеги сердечно поздравляют Федора Ивановича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья! Редакция журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» искренне присоединяется к этим поздравлениям и пожеланиям.

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

ПРАВИЛА предоставления и публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»

Настоящие Правила разработаны на основании требований Гражданского кодекса РФ (часть 4 от 18.12.06), Закона РФ «Об авторском праве и смежных правах» от 09.07.1993 г. № 5351-1 с изменениями от 19 июля 1995 г. и 20 июля 2004 г., Закона РФ «О средствах массовой информации» от 27.12.1991 г. № 2124-1 с последующими изменениями, и регулируют взаимоотношения между издательством «Столичная Издательская Компания» в лице редакции журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», в дальнейшем именуемой «Редакция», и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемым «Автор».

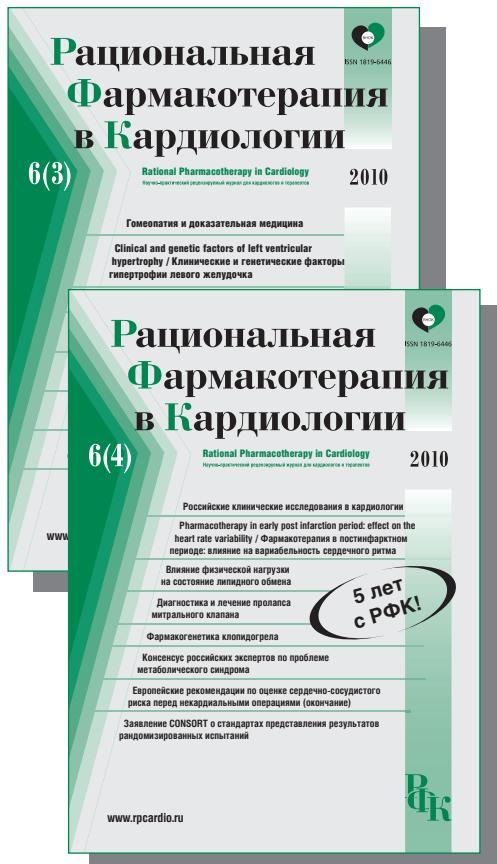
1. Статьи следует направлять в Редакцию по почтовому адресу:

110990 Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 117, 119.

Тел.: (495) 625-37-49;

или по электронному адресу: E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru, rpc@sticom.ru

- Статью (или сопроводительное письмо) должны подписать все авторы. В случае передачи статьи в Редакцию по электронной почте к отправлению должна быть приложена сканированная копия первой страницы статьи (или сопроводительного письма) с подписями авторов.
- В начале пишутся название статьи (заглавными буквами), инициалы и фамилии авторов, их должности, полное название всех учреждений, из которых вышла статья, с обязательным указанием полного почтового адреса (с индексом) также для всех учреждений.
- В обязательном порядке следует указать фамилию, имя и отчество автора, ответственного за переписку с редакцией, его адрес (с почтовым индексом), телефон, адрес электронной почты (e-mail). При опубликовании статьи данный автор будет указан как ответственный за переписку с читателями.
- Объем оригинальной статьи не должен превышать 12 стандартных машинописных страниц (1 страница 1800 знаков, включая пробелы). Объем описания клинического случая (заметок из практики) не должен превышать 6 стандартных страниц, обзоров и лекций – 25 страниц.
- Статьи, основанные на описании оригинальных исследований, должны содержать следующие разделы: введение (отражающее актуальность проблемы и цель исследования), материал и методы, результаты исследования, обсуждение полученных результатов и заключение. Изложение должно быть ясным, лаконичным и не содержать повторений.
- Все статьи, основанные на описании результатов оригинальных исследований с участием людей, должны содержать сведения о получении исследователями информированного согласия больных, соответствия исследования требованиям Хельсинкской декларации и одобрении протокола исследования локальным Этическим комитетом.
- Статья должна быть напечатана шрифтом 12 pt на одной стороне листа, через два интервала, ширина полей 2 см слева, справа, сверху и снизу.
- Таблицы должны быть построены сжато, наглядно, иметь номер, название, заголовки колонок и строк, строго соответствующие их содержанию. В таблицах должна быть четко указана размерность показателей. Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены и соответствовать таковым в тексте.
- Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате «TIFF» с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки принимаются на бумаге и в электронном варианте в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw» или «MS PowerPoint». Графики, схемы и рисунки должны быть пронумерованы, иметь название и, при необходимости, примечания. Они не должны повторять содержание таблиц. Оси графиков должны иметь названия и размерность. График должен быть снажжен 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.
- 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 колонитулов. Редакция будет благодарна авторам за предоставление, помимо обязательного резюме на русском языке, также и английского его перевода.
- При обработке материала используется система единиц СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.
- Статья должна быть тщательно выверена автором: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В заголовке работы и резюме необходимо указывать международное название лекарственных средств, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной
- литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.
- Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены. В сноске к цитатам указывается источник: автор, название, издание, год, том, номер, страницы.
- Список литературы должен быть напечатан через двойной интервал, на отдельном листе, каждый источник – с новой строки под порядковым номером. Список литературы следует составить в порядке цитирования авторов.
- В списке литературы должны быть обязательно приведены: по книгам – фамилии авторов, их инициалы, полное название книги, место и год издания; по журналам и сборникам – фамилии авторов, их инициалы, полное название статьи, год, том, страницы. В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.
- В библиографическом описании полный перечень авторов указывается, если общее число авторов не превышает четырех человек. Если число авторов более четырех, достаточно привести фамилии трех первых авторов, после чего для отечественных публикаций необходимо указать «и др.», для зарубежных публикаций – «et al.». Примеры оформления библиографического списка:
Devereux R.B., Lutas E.M., Casale P.N. et al. Standartization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurement. J Am Coll Cardiol 1984;4:1222-30. Алексеева Н.П., Белова Е.В., Ларин В.Г. и др. Возможность использования небиволола у женщин с артериальной гипертензией и климактерическим синдромом. Кардиология 2003;(10):72-5.
- Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии со списком литературы. Упоминаемые в статье авторы должны быть приведены обязательно с инициалами, расположенными перед фамилией. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.
- Редколлегия имеет право направить статью экспертам в области обсуждаемой в статье темы для независимой (анонимной) научной экспертизы (рецензирования). Заключение и рекомендации рецензента могут быть направлены авторам для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа авторов на запрос редакции редколлегия может по своему усмотрению проводить научное редактирование и вносить правки в статью или отказать в публикации.
- Редколлегия оставляет за собой право проводить научное редактирование, сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла предоставленной информации.
- Присылать статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, абсолютно недопустимо.
- Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой авторами.
- Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются редакцией журнала к рассмотрению.
- Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.
- Автор передает Редакции исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, схемы, таблицы и т.п.) в следующих формах: обнародования произведения посредством его опубликования в печати, воспроизведения произведения в журнале и в сети Интернет; распространения экземпляров журнала с произведением Автора любым способом; перевода рукописи (материалов); экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора в целях распространения для собственных нужд журнала.
- Указанные выше права Автор передает Редакции без ограничения срока их действия (по распространению опубликованного в составе журнала материала); территории использования на территории Российской Федерации и за ее пределами.
- Издательство (Редакция) вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов.
- Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала.
- За Автором сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных, преподавательских целях.
- Права на материал считаются переданными Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором он публикуется.
- Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редакции, с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.
- В случае публикации материала в журнале Редакция обязуется в качестве вознаграждения выдать каждому автору один экземпляр журнала, в котором были опубликованы его материалы. Для этого в направлении в редакцию или в конце статьи должны быть указаны почтовые адреса автора(ов) с индексом для доставки экземпляров журнала.



Уважаемые Читатели!

Кроме подписки на журнал «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», через агентство «Роспечать» (индексы 20168, 20169) или «Пресса России» (индексы 81306, 81309) Вы можете оформить подписку на 2011 г. через издательство «Столичная Издательская Компания»

Вид подписки	Стоимость подписки на 2011 г. (6 номеров)
Для индивидуальных подписчиков	1020 руб
Для предприятий и организаций	1560 руб

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ включена в подписную цену.

Извещение



Форма № ПД-4
ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)

ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в БТБ 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)

ООО "Столичная Издательская Компания"

(наименование получателя платежа)

ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в БТБ 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

Кассир

Квитанция

Столичная Издательская Компания

ПОДПИСКА НА 2011 г

Уважаемые Читатели!

Вы можете оформить подписку на 2011 г. через издательство.

Для подписки следует:

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.

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:

Тел. (495) 585 4415

E-mail: rpc@sticom.ru

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№

(номер лицевого счета (код) плательщика)

На этой странице должна быть заполнена только поле „Ф.И.О., адрес плательщика“

Анкета читателя

Фамилия.....
Имя.....
Отчество.....
Почтовый индекс
Адрес доставки (подробно)

Р
С
Т
К

Контактный телефон с кодом города.....
Вид подписки: Индивидуальный Для предприятий и организаций

Защищая сосуды, продлевает жизнь



ХАРТИЛ®

рамиприл: таб. 2, 5; 5; 10 мг № 14, 28



ХАРТИЛ (рамиприл). Форма выпуска. Таблетки с насечкой по 2,5, 5 и 10 мг по 14 или 28 таблеток в упаковке. **Показания и применение.** Артериальная гипертензия: начальная доза - 2,5 мг один раз в день. Поддерживающая доза - 2,5-5 мг один раз в день. Максимальная суточная доза - 10 мг. Хроническая сердечная недостаточность: начальная доза - 1,25 мг один раз в день. Максимальная суточная доза - 10 мг. Состояние после острого инфаркта миокарда (через 3-10 дней): Начальная доза - 2,5 мг/сут. Поддерживающая доза - 5 мг/сут. Максимальная суточная доза - 10 мг. Недиабетическая или диабетическая нефропатия: начальная доза - 1,25 мг 1 раз в сутки. Поддерживающая доза - 2,5 мг/сут. Максимальная суточная доза - 5 мг. **Профилактика инфаркта миокарда, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых нарушений:** Начальная доза - 2,5 мг один раз в день. В зависимости от переносимости, через 1 неделю дозу следует повысить вдвое. Этую дозу следует вновь удвоить после 3 недель приема. Поддерживающая доза - 10 мг один раз в день. **Противопоказания.** Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной почки. Артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика. Беременность и лактация. Первичный гиперальдостеронизм. Клиренс креатинина менее 20 мл/мин.

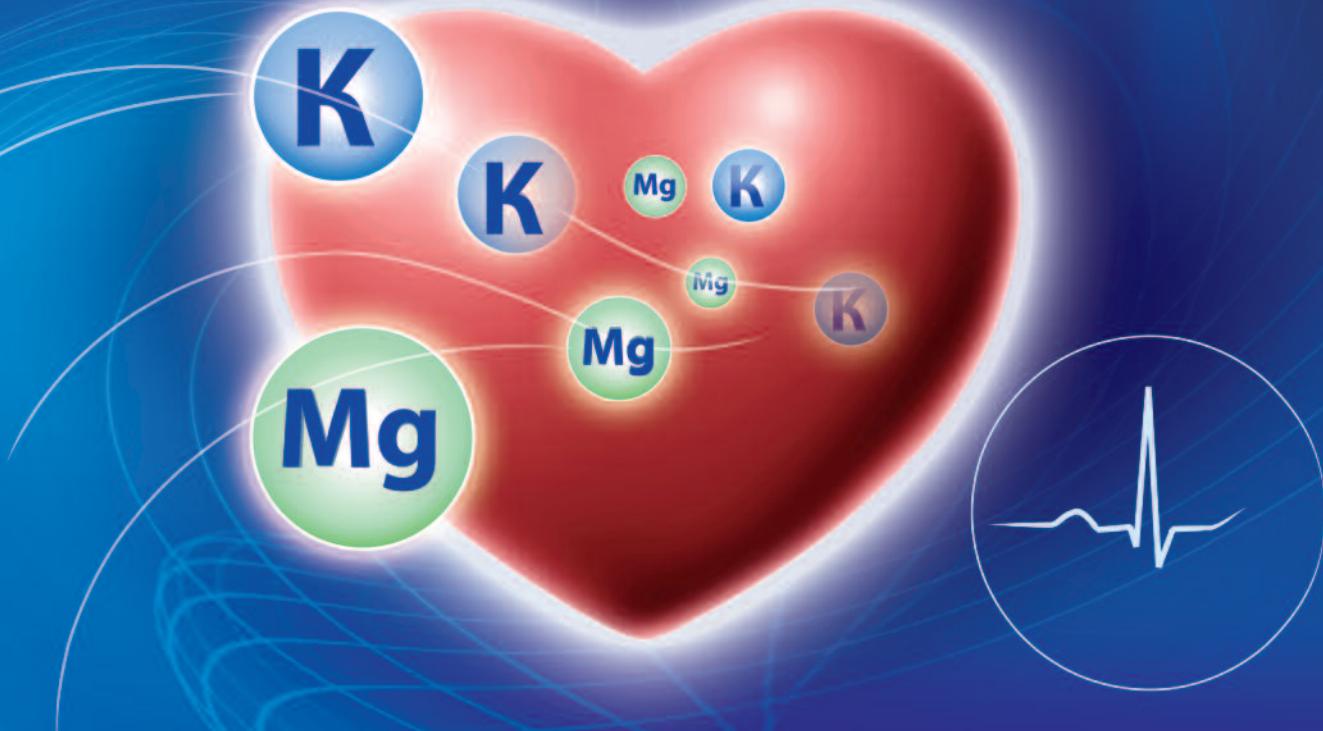
РУ № ЛС-000346

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.ejis.ru



ПАНАНГИН

Питание для сердца!



Регулярный приём **магния** снижает риск развития инфаркта в **2** раза¹

Дополнительный приём **391 мг калия** в сутки уменьшает риск инсульта на **40%**²

Панангин содержит и калий, и магний

391 мг калия – это всего 3 таблетки Панангина!

1. Магний и сердечно-сосудистые заболевания. РМЖ, № 20 2007, 1498-1501

2. Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among U.S. men. Circulation. 1998;98:1198–1204. Khaw KT, Barrett-Connor E. Dietary potassium and stroke-associated mortality: a 12-year prospective population study. N Engl J Med. 1987;316:235–240



ГЕДЕОН РИХТЕР

Лікарська фірма «Ріхтер» (Лікарська фірма «Ріхтер») № 11049, 4-е мікрорайон, 119049, а. 8,
Офіс: (495) 363-3950, Офіс: (495) 363-3949, е-мейл: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru