



ISSN 1819-6446

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

6(6)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2010

**Фибрилляция предсердий
в амбулаторных условиях**

**Применение статинов
при артериальной гипертонии**

**Сердечно-сосудистые последствия
современной сахароснижающей терапии**

**Первичная профилактика смерти
при желудочковых аритмиях**

**Нереперфузионная терапия
инфаркта миокарда с подъемом ST**

**Рекомендации по профилактике, диагностике
и лечению инфекционного эндокардита**

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

**5 лет
с РФК!**

ТРОМБОПОЛ®

Стоп
тромбам!

Свобода
сосудам!



- Профилактика инфаркта миокарда и инсульта
- Две дозы, рекомендованные ВНОК – **75мг** и **150 мг**
- Кишечнорастворимая оболочка

 polpharma

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Всероссийское научное
общество кардиологов

Государственный
Научно-исследовательский
центр профилактической
медицины Росмедтехнологий

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

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

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

Тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Подписной индекс «Роспечати»:

20168 - для индивидуальных подписчиков

20169 - для предприятий и учреждений

Подписной индекс «Пресса России»:

81306 - для индивидуальных подписчиков

81309 - для предприятий и учреждений

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

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

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

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



Столичная
Издательская
Компания

Издатель: ООО "Столичная
Издательская Компания"

107076, Москва, Стромынка, 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) 624-55-09

E-mail: otsec@sticom.ru

Editorial address:

Petroverigsky per. 10. Moscow 101990

Ph. +7 (495) 624-55-09

E-mail: otsec@sticom.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.

Заместители главного редактора

Бойцов С. А.

Марцевич С. Ю.

Шальнова С. А.

Ответственный секретарь

Масленникова Г.Я.

Заместитель ответственного секретаря

Колос И.П.

Выпускающий редактор

Лишута А. С.

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)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Дошчичин В. Л. (Москва)

Задонченко В. С. (Москва)

Закирова А. Н. (Уфа)

Калинина А. М. (Москва)

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

Концевая А. В. (Москва)

Кутишенко Н. П. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Латфуллин И. А. (Казань)

Мартынов А. И. (Москва)

Матюшин Г. В. (Красноярск)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Никитин Ю. П. (Новосибирск)

Перова Н. В. (Москва)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Савенков М. П. (Москва)

Сулимов В. А. (Москва)

Фишман Б. Б. (Великий Новгород)

Чазова И. Е. (Москва)

Шалаев С. В. (Тюмень)

Шостак Н. А. (Москва)

Якусевич В. В. (Ярославль)

Якушин С. С. (Рязань)

Международный редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Виджайрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

Джулипов А. К. (Алматы, Казахстан)

Кенда М.Ф. (Любляна, Словения)

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)

Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь)

Попович М. И. (Кишинев, Молдова)

Пушка П. (Хельсинки, Финляндия)

Стаченко С. (Эдмонтон, Канада)

Цинамдзгвривили Б. В. (Тбилиси, Грузия)

Editor-in-Chief

Oganov R.G.

Deputies Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Martsevich S.Yu.

Shalnova S.A.

Executive Editor

Maslennikova G.Y.

Deputy Executive Editor

Kolos I.P.

Managing Editor

Lishuta A. S.

Editorial Board

Alexandrov An. A. (Moscow)

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Golikov A. P. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Doshchitsin V. L. (Moscow)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zakirova A. N. (Ufa)

Kalinina A. M. (Moscow)

Konradi A. O. (St-Petersburg)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Kutishenko N. P. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Latfullin I. A. (Kazan)

Martynov A. I. (Moscow)

Matyushin G. V. (Krasnoyarsk)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Nikitin Yu. P. (Novosibirsk)

Perova N. V. (Moscow)

Podzolov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)

Savenkov M. P. (Moscow)

Sulimov V. A. (Moscow)

Fishman B. B. (Veliky Novgorod)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Shalaev S. V. (Tyumen)

Shostak N. A. (Moscow)

Yakusevich V. V. (Yaroslavl)

Yakushin S. S. (Ryazan)

International Advisory Board

Adamjan K. G. (Erevan, Armenia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

DeMaria A. (San Diego, USA)

Dzhusipov A. K. (Almaty, Kazakhstan)

Kenda M.F. (Ljubljana, Slovenia)

Kurbanov R. D. (Tashkent, Uzbekistan)

Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)

Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Stachenko S. (Edmonton, Canada)

Tsinamdzgvirishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

Корректор

Вознесенская О. А.

Перевод

Казаковцева Т. А.

Чипигина Н. С.

Администратор сайта

Краджян Д. А.

Proofreader

Voznesenskaya O. A.

Translation

Kazakovtseva T. A.

Chipigina N. S.

Website Manager

Kradjyan D.A.



РЫВОК В БУДУЩЕЕ

Антикоагулянтная терапия без инъекций
и лабораторного контроля

Краткая информация по препарату ПРАДАКСА®

Торговое название и лекарственная форма: ПРАДАКСА® (Дабигатрана этексилат) выпускается в виде капсул, содержащих 75 мг или 110 мг дабигатрана этексилата для приема внутрь. Фармакологические свойства: Дабигатрана этексилат – прямой ингибитор тромбина. Фармакокинетика: Сmax после приема внутрь 0,5-2 часа. Конечный период полувыведения в среднем около 14 – 17 часов у молодых людей и 12 – 4 часов у пожилых. Показания к применению и дозы: Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТ) у больных после ортопедических операций. Предотвращение венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТ) у больных после ортопедических операций: рекомендованная доза составляет 220 мг однократно в сутки (2 капсулы по 110 мг). У больных с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) повышен риск развития кровотечения, рекомендованная доза составляет 150 мг однократно в сутки (2 капсулы по 75 мг). Предотвращение ВТ после эндопротезирования коленного сустава: лечение ПРАДАКСА® следует начинать через 1 – 4 часа после

завершения операции с приема одной капсулы (110 мг) с последующим увеличением дозы до 2 капсул однократно в сутки в течение последующих 10 дней. Предотвращение ВТ после эндопротезирования тазобедренного сустава:

Применение ПРАДАКСА® следует начинать через 1 – 4 часа после завершения операции с приема одной капсулы (110 мг) с последующим увеличением дозы до 2 капсул однократно в сутки в течение последующих 28-35 дней. Если лечение не началось в день операции, терапию следует начинать с приема 2 капсул однократно в сутки.

Пожилые пациенты (старше 75 лет): Рекомендованная доза 150 мг (2 капсулы по 75 мг однократно). Переход от лечения дабигатраном этексилатом к парентеральному введению антикоагулянтов: выждать 24 часа с введения последней дозы до перехода терапии с ПРАДАКСА® на парентеральные антикоагулянты. Противопоказания: Известная гиперчувствительность к дабигатрану или дабигатрану этексилату или к одному из вспомогательных веществ; Больные с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); – Геморрагические нарушения, больные с геморрагическим диатезом, больные со спонтанным или с фармакологически индуцированным нарушением гемостаза; – Активное клинически значимое кровотечение; – Нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; – Одновременный прием хинидина; – Поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение предыдущих 6 месяцев до начала терапии; – Возраст пациентов менее 18 лет. Побочное действие: Возможны кровотечения любой локализации. Передозировка: Не существует андидота к дабигатрану этексилату или к дабигатрану. Взаимодействие с другими препаратами: Одновременный прием ПРАДАКСА® с хинидином противопоказан.

При совместном применении дабигатрана этексилата и амиодарона необходимо снизить дозу ПРАДАКСА® до 150 мг в сутки. Следует соблюдать осторожность при совместном применении ПРАДАКСА® с верапамилом, кларитромицином, рифампицином и экстрактом травы зверобоя. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР-007065/09 от 07.09.2009

Имеются противопоказания. Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ

119049, Москва, ул. Донская, 29/9, стр. 1

тел.: +7 495 411 78 01, факс.: +7 495 411 78 03

Реклама



Прадакса®
дабигатрана этексилат
*Преображая
антикоагулянтную терапию*

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность и безопасность восстановления синусового ритма амиодароном и пропафеноном в амбулаторных условиях, экономические аспекты (по данным Северного Медицинского Клинического Центра им. Н.А. Семашко)

Т.А. Истомина, Е.В. Сердечная, Л.А. Кульминская,
Б.А. Татарский, Е.В. Казакевич, В.Л. Липский,
С.И. Мартюшов779

Новые возможности терапии статинами при артериальной гипертензии

Е.М. Хурс, А.В. Поддубная, М.Г. Евсина,
Е.М. Футерман, О.Г. Смоленская789

Сравнительное изучение дезагрегантной эффективности оригинального и воспроизведенного препарата ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой форме у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Простое слепое перекрестное рандомизированное контролируемое исследование (ИКАР)

С.Ю. Марцевич, С.Н. Толпыгина, Е.С. Бойченко,
Р.Э. Дубинская, Ю.В. Лукина, В.П. Воронина796

Сравнительная оценка влияния фозиноприла и атенолола на синхронизацию колебаний с частотой около 0,1 Гц в ритме сердца и микроциркуляции крови у больных артериальной гипертензией

А.Р. Киселев, В.И. Гриднев, А.С. Караваев, О.М. Посненкова,
В.И. Пономаренко, М.Д. Прохоров, Б.П. Безручко803

Сравнительная оценка ближайшего и отдаленного прогноза больных инфарктом миокарда в зависимости от наличия и времени возникновения патологического зубца Q

В.А. Шульман, С.Е. Головенкин, В.Н. Симулин,
В.В. Радионов, Г.В. Матюшин812

Особенности ремоделирования сердца на разных стадиях хронической сердечной недостаточности у больных постинфарктным кардиосклерозом и дилатационной кардиомиопатией

В.В. Мазур, А.М. Калинин, Е.С. Мазур818

ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Особенности применения амиодарона в клинической практике: к вопросу о побочных эффектах препарата

О.В. Гайсёнок823

Оценка приверженности антигипертензивной терапии у пациентов с мозговым инсультом и постинсультной депрессией на фоне антидепрессивной терапии

Б.Б. Фишман, А.И. Хорошевская, А.А. Абдулин,
Г.Г. Семенова, П.В. Стариков, О.В. Павлова828

Достижение целевого уровня артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией 2-3 степени при применении фиксированных комбинаций эналаприла или лозартана с гидрохлортиазидом

А.А. Кудрявцев, А.С. Рязанов, Н.Н. Еременко, С.А. Киреев832

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Тенектеплаза: новые возможности системной тромболитической терапии при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST

Н.А. Новикова, А.Е. Удовиченко837

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Efficacy and safety of sinus rhythm restoration with amiodarone and propafenone in outpatients, economic aspects (based on data of N.A. Semashko Northern Medical Clinical Center)

T.A. Istomina, E.V. Serdechnaya, L.A. Kulminskaya,
B.A. Tatarskiy, E.V. Kazakevich, V.L. Lipskiy,
S.I. Martuyshov779

New possibilities of statin therapy in arterial hypertension

E.M. Khurs, A.V. Poddubnaya, M.G. Evsina,
E.M. Futerman, O.G. Smolenskaya789

Comparison of antiplatelet efficacy of original and generic enterosoluble acetylsalicylic acid in patients with high cardiovascular risk. Simple blind crossed randomized controlled study (IKAR)

S.Yu. Martsevich, S.N. Tolpygina, E. S. Boychenko,
R.E. Dubinskaya, Yu.V. Lukina, V.P. Voronina796

Comparison of fosinopril and atenolol effect on heart 0.1 Hz-rhythms synchronization and blood microcirculation in patients with arterial hypertension

A.R. Kiselev, V.I. Gridnev, A.S. Karavaev, O.M. Posnenkova,
V.I. Ponomarenko, M.D. Prochorov, B.P. Bezruchko803

Prognostic value of pathologic Q-wave and time of its appearance in patients with myocardial infarction: comparison study

V.A. Shulman, S.E. Golovenkin, V.N. Simulin,
V.V. Radionov, G.V. Matyushin812

Heart remodeling at different stages of chronic heart failure in patients with postinfarction cardiosclerosis and dilated cardiomyopathy

V.V. Mazur, A.M. Kalinkin, E.S. Mazur818

PRACTICAL EXPERIENCE

The use of amiodarone in clinical practice: the problem of side effects

O.V. Gaisenok823

The evaluation of compliance to antihypertensive therapy in patients after stroke and poststroke depression during antidepressant therapy

B.B. Fishman, A.I. Khoroshevskaya, A.A. Abdulin,
G.G. Semenova, P.V. Starikov, O.V. Pavlova828

Achievement of target blood pressure level in patients with arterial hypertension of 2-3 degree with fixed combination of enalapril or losartan with hydrochlorothiazide

A.A. Kudryavtsev, A.S. Ryazanov, N.N. Eremenko, S.A. Kireev832

POINT OF VIEW

Tenecteplase: new possibilities for systemic thrombolytic therapy of acute coronary syndrome with ST-segment elevation

N.A. Novikova, A.E. Udovichenko837

Снижение сердечно-сосудистых осложнений современной сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа: «Флорентийская ересь»

А.А. Александров843

Глаз — зеркало сердечно-сосудистой патологии. Эволюция представлений о гипертонической ретинопатии

В.С. Задионченко, Т.В. Адашева, [А.М. Шамшинова, М.А. Аракелян853

Комбинированная терапия артериальной гипертензии — надежный путь достижения цели

Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич859

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Сравнительная эффективность статинов в профилактике и лечении ишемической болезни сердца

С.В. Шалаев, З.М. Сафиуллина, Л.В. Кремнева, О.В. Абатурова865

Возможности антиаритмической терапии в первичной профилактике смерти у больных с желудочковыми аритмиями

Ю.А. Бунин870

Проблема выбора лекарственного препарата с позиций доказательной медицины на примере бета-адреноблокаторов

С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, Ю.В. Лукина876

Реалии и перспективы фармакологической коррекции «ADMA-eNOS»-ассоциированных путей при преэклампсии

М.В. Покровский, Н.Г. Филиппенко, М.В. Корокин, В.В. Гуреев, Т.Г. Покровская, А.А. Барсук, Л.В. Корокина, Е.В. Проскурякова, Н.В. Мальцева, О.В. Левашова, О.С. Гудырев, А.С. Белоус, О.С. Полянская882

ИЗ JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у больных, которые поздно обратились за медицинской помощью или у которых невозможно проведение реперфузионной терапии

М. Cohen, C. Boiangiu, M. Abidi888

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению инфекционного эндокардита (новая версия 2009 года)

Рабочая группа Европейского общества кардиологов902

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ ПУБЛИКАЦИЙ

Заявление CONSORT о стандартах представления результатов рандомизированных испытаний: разъяснения и уточнения (2001)

Д.Г. Альтман, К.Ф. Шульц, Д. Мохер, М. Эггер, Ф. Давидовф, Д. Элбурн, П.К. Гёче, Т. Ланг, от группы CONSORT929

ИНФОРМАЦИЯ

Отчет о проведении Российского национального конгресса кардиологов 5-7 октября 2010 года938

Во Всероссийском научном обществе кардиологов создана рабочая группа молодых кардиологов940

IX Российская научная конференция с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» 18-19 мая 2011, Москва941

Национальная Премия в области кардиологии «Пурпурное сердце» теперь будет вручаться лучшим сердечно-сосудистым хирургам942

Указатель статей, опубликованных в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2010 г.944

Вниманию авторов948

Подписка на журнал949

Reduction of cardiovascular complications of modern hypoglycemic therapy of diabetes mellitus type 2: "Florentine heresy"

A.A. Aleksandrov843

The eye — mirror of cardiovascular disorders. Evolution of perception about hypertensive retinopathy

V.S. Zadionchenko, T.V. Adasheva, [AM Shamshinova, MA Arakelyan853

Combination therapy of hypertension — a reliable way to target achieve

Yu.V. Lukina, S.Yu. Martsevich859

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Comparative efficacy of the statins in preventing and treating of the coronary heart disease

S.V. Shalaev, Z.M. Safiullina, L.V. Kremneva, O.V. Abaturova865

The possibilities of antiarrhythmic therapy in primary prevention of death in patients with ventricular arrhythmias

Yu.A. Bunin870

The choice of drug from the standpoint of evidence-based medicine: case study of beta-blockers

S.Yu. Martsevich, N.P. Kutishenko, Yu.V. Lukina876

Realities and prospects for pharmacological correction of «ADMA-eNOS»-associated ways in preeclampsia

M.V. Pokrovsky, N.G. Filipenko, M.V. Korokin, V.V. Gureyev, T.G. Pokrovsky, A.A. Barsuk, L.V. Korokina, E.V. Proskuryakova, N.V. Maltseva, O.V. Levashova, O.S. Gudyrev, A.S. Belous, O.S. Polyanskaya882

FROM THE JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

Therapy for ST-segment elevation myocardial infarction patients who present late or are ineligible for reperfusion

M. Cohen, C. Boiangiu, M. Abidi888

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)902

GUIDELINES FOR PAPER PREPARATION

The Revised CONSORT Statement for Reporting Randomized Trials: Explanation and Elaboration (2001)

D.G. Altman, K.F. Schulz, D. Moher, M. Egger, F. Davidoff, D. Elbourne, P.C. Gotzsche, T. Lang, for the CONSORT Group929

INFORMATION

Report on holding of Russian National Congress of Cardiology, October 5-7, 2010938

Working group of the Young Cardiologists has been established at the Society of Cardiology of the Russian Federation940

IX Russian scientific Conference with International Participation "Rehabilitation and Secondary Prevention in Cardiology", May 18-19, 2011, Moscow941

National Award in Cardiology "Purple heart" will be Bestowed to the best Cardiac Surgeon942

Index of the Papers Published in the "Rational Pharmacotherapy in Cardiology" Journal in 2010944

To author's attention948

Subscription to the journal949

EFFICACY AND SAFETY OF SINUS RHYTHM RESTORATION WITH AMIODARONE AND PROPAFENONE IN OUTPATIENTS, ECONOMIC ASPECTS

(BASED ON DATA OF N.A. SEMASHKO NORTHERN MEDICAL CLINICAL CENTER)

T.A. Istomina¹, E.V. Serdechnaya^{2*}, L.A. Kulminskaya¹, B.A. Tatarskiy³, E.V. Kazakevich¹, V.L. Lipskiy², S.I. Martyushov²

¹ N.A. Semashko Northern Medical Clinical Center. Federal Medical and Biological Agency.

Troitskiy prosp. 115, Arkhangelsk, 163000 Russia

² Northern State Medical University. Troitskiy prosp. 51, Arkhangelsk, 163000 Russia

³ V.A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood and Endocrinology. Akkuratova ul. 2, St.-Petersburg, 197341 Russia

Efficacy and safety of sinus rhythm restoration with amiodarone and propafenone in outpatients, economic aspects (based on data of N.A. Semashko Northern Medical Clinical Center)

T.A. Istomina¹, E.V. Serdechnaya^{2*}, L.A. Kulminskaya¹, B.A. Tatarskiy³, E.V. Kazakevich¹, V.L. Lipskiy², S.I. Martyushov²

¹ N.A. Semashko Northern Medical Clinical Center. Federal Medical and Biological Agency. Troitskiy prosp. 115, Arkhangelsk, 163000 Russia

² Northern State Medical University. Troitskiy prosp. 51, Arkhangelsk, 163000 Russia

³ V.A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood and Endocrinology. Akkuratova ul. 2, St.-Petersburg, 197341 Russia

Aim. To study efficacy and safety of sinus rhythm restoration with amiodarone and propafenone in outpatients with recurrent atrial fibrillation (AF), and to estimate pharmacoeconomic efficiency of such cardioversion in comparison with hospital treatment.

Material and methods. Patients (n=199; aged 59.2±1.36) with paroxysmal (73.9%) or persistent (26.1%) AF were included into the multicenter prospective study. Follow-up period was 13.14 months (min 1 month, max 36 months). Patients with arrhythmia relapse <48 h received outpatient cardioversion with amiodarone or propafenone orally. Daily outpatient examination, including ECG and blood pressure monitoring every 30-60 min, was carried out to evaluate efficacy of cardioversion and hemodynamics. Phone contact with patients was available. Patients with unstable hemodynamics received cardioversion in hospital. Patients received propafenone in cumulative dose of 600 mg (150-300 mg every hour), and amiodarone 600-800 mg daily. The cost/effectiveness ratio (CER) was estimated. This ratio shows the cost of one unit of effect.

Results. Outpatient cardioversion with amiodarone was started 24 h earlier (p=0.029) and with propafenone — 4.5 h earlier (p=0.002) than that in hospital. The average dose of amiodarone in ambulatory cardioversion was 1.3 times less (713.7±84.62 mg, p=0.345) than that in hospital cardioversion. Outpatient treatment with amiodarone restored sinus rhythm 8.7 h earlier, and with propafenone — 3.5 h earlier than the same treatments in hospital. Efficiency of hospital cardioversion with amiodarone was 70%, with propafenone — 80%, and efficiency of outpatient cardioversion — 96.1% and 98.4%, respectively. Outpatient treatment did not cause any severe side effects. Expenses for outpatient cardioversion made up 143 724.25 rubles, and for hospital cardioversion — 92 870.47 rubles. Average treatment costs for one patient in hospital was 6 times greater than for an outpatient. Outpatient cardioversion had the lowest CER (~1300 rubles%).

Conclusion. Outpatient cardioversion with amiodarone or propafenone is not only effective and safe, but also economically feasible.

Key words: atrial fibrillation, cardioversion, amiodarone, propafenone, pharmacoeconomic efficiency.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):779-788

Эффективность и безопасность восстановления синусового ритма амиодароном и пропafenоном в амбулаторных условиях, экономические аспекты (по данным Северного Медицинского Клинического Центра им. Н.А. Семашко)

Т.А. Истомина¹, Е.В. Сердечная^{2*}, Л.А. Кульминская¹, Б.А. Татарский³, Е.В. Казакевич¹, В.Л. Липский², С.И. Мартюшов²

¹ Северный медицинский клинический центр им. Н.А. Семашко Федерального медико-биологического агентства России. 163000, Архангельск, Троицкий пр-т, 115

² Северный государственный медицинский университет. 163000, Архангельск, Троицкий пр-т, 51

³ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2

Цель. Изучить эффективность и безопасность проведения кардиоверсии амиодароном и пропafenоном у пациентов с рецидивирующей фибрилляцией предсердий (ФП) в амбулаторных условиях, оценить экономическую эффективность амбулаторной кардиоверсии в сравнении со стационарной.

Материал и методы. В многоцентровое проспективное исследование были включены 199 пациентов: 147 (73,9%) — с пароксизмальной и 52 (26,1%) — с персистирующей формой ФП, возраст пациентов — 59,2±1,36 лет. Время наблюдения составило 13,14 мес (от 1 до 36). При возникновении рецидива аритмии и его давности до 48 ч проводили кардиоверсию амиодароном или пропafenоном рег. ос в амбулаторных условиях. Для оценки эффективности кардиоверсии и гемодинамики проводили ежедневные амбулаторные осмотры пациентов, через каждые 30-60 мин контролировали ЭКГ и артериальное давление. Был возможен контакт с пациентом по телефону. Пациентам с нестабильной гемодинамикой восстановление ритма проводили в стационаре. Пропафенон применяли однократно в суммарной дозе 600 мг за 2-3 приема (150-300 мг через каждый час), амиодарон — в дозе 600-800 мг в сутки. При проведении клинико-экономического анализа использовали коэффициент «затраты/эффективность», характеризующий стоимость одной единицы эффекта.

Результаты. При проведении кардиоверсии амиодароном в амбулаторных условиях лечение начинали на сутки (p=0,029), а пропafenоном — на 4,5 ч раньше (p=0,002), чем в стационаре. Средняя доза амиодарона была в 1,3 раза меньше, чем при проведении стационарной кардиоверсии, и составила 713,7±84,62 мг (p=0,345). Амбулаторно амиодарон восстанавливал синусовый ритм на 8,7, а пропafenон на 3,5 ч раньше, чем в стационаре. Эффективность стационарной кардиоверсии амиодароном составила 70%, пропafenоном — 80%, амбулаторной — 96,1% и 98,4%, соответственно. При проведении амбулаторной кардиоверсии не возникло серьезных побочных эффектов. Затраты на амбулаторное лечение составили 143 724,25 руб., на стационарное — 92 870,47 руб. Средняя стоимость лечения одного пациента в стационаре в 6 раз больше, чем амбулаторно. Коэффициент «стоимость/эффективность» был наименьшим при проведении амбулаторной кардиоверсии (~1300 руб%).

Заключение. Проведение амбулаторной кардиоверсии амиодароном и пропafenоном не только эффективно и безопасно, но и экономически целесообразно.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, кардиоверсия, амиодарон, пропafenон, фармакоэкономическая эффективность.

РФК 2010;6(6):779-788

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

Author information:

Tatiana A. Istomina - Ph.D., MD, Head of Internal Medicine Department, N.A. Semashko Northern Medical Clinical Center, FMBA

Elena V. Serdechnaya - Ph.D., MD, Professor, Head of Outpatient Therapy Chair, Northern State Medical University

Larisa A. Kulminskaya - Ph.D., MD, Head of Outpatient Department of Outpatient Diagnostic Centre, N.A. Semashko Northern Medical Clinical Center, FMBA

Boris A. Tatarskiy - Ph.D., MD, Professor, Head of Laboratory of Heart Rhythm Disorders, V.A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood and Endocrinology

Elena V. Kazakevich - Ph.D., MD, Professor, Chief Executive Officer of N.A. Semashko Northern Medical Clinical Center, FMBA

Vladimir L. Lipskiy - Assistant of Chair of Family Medicine and Internal Medicine, Northern State Medical University

Sergey I. Martyushov - Ph.D., MD, Professor, Head of Hospital Therapy Chair, Northern State Medical University

Сведения об авторах:

Истомина Татьяна Алексеевна — к.м.н., зав. терапевтическим отделением, Северный медицинский клинический центр им. Н.А. Семашко ФМБА России

Сердечная Елена Валерьевна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, Северный государственный медицинский университет

Кульминская Лариса Александровна — к.м.н., зав. амбулаторным отделением Амбулаторного клинико-диагностического центра, Северный медицинский клинический центр им. Н.А. Семашко ФМБА России

Татарский Борис Алексеевич — д.м.н., профессор, зав. лабораторией нарушений ритма сердца, Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова

Казакевич Елена Владимировна — д.м.н., профессор, директор Северного медицинского клинического центра им. Н.А. Семашко ФМБА России

Липский Владимир Львович — ассистент кафедры семейной медицины и внутренних болезней, Северный государственный медицинский университет

Мартюшов Сергей Иванович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Северный государственный медицинский университет

Atrial fibrillation (AF) is the most common rhythm disturbance. It occurs in 0.4-1.0% of young and middle-aged people, and its prevalence in patients above 60 years old is 8% and more [1-3]. Preventive antiarrhythmic therapy (AAT) maintains sinus rhythm, and improves quality of life, however it requires daily antiarrhythmic drugs (AADs) treatment, and can cause side effects. Efficacy of preventive AAT by the end of the first year of treatment is 45-65% [2-4]. A "pill-in-the-pocket" approach is applied to patients with rare well-tolerated paroxysms – AADs are only used to stop AF attack [5,6]. Cardioversion within first 48 hours after beginning of paroxysm usually restores sinus rhythm with rare embolic complications. This makes a "pill-in-the-pocket" approach more popular.

Aim of the study – to evaluate efficacy and safety of cardioversion with amiodarone and propafenone in outpatients with recurrent AF and to compare economic efficiency of out-patient and in-patient cardioversion.

Material and methods

A total of 199 patients, followed up from April 2003 till March 2006, were included into the study: 147 (73.9%) – with paroxysmal AF and 52 (26.1%) – with persistent AF. Average follow-up period was 13.14 months (1-36 months), average age of the patients was 59.2 ± 1.36 years. Inclusion criteria were:

- documented AF paroxysm;
- arrhythmia duration less than one year;
- left ventricle ejection fraction (LV EF) $\geq 45\%$;
- left atrium (LA) dimension ≤ 55 mm;
- I-II functional class of chronic heart failure (CHF) by NYHA classification.

The protocol of the study was approved by Ethics Committee. All patients signed informed consent for participation in the study.

Outpatient examinations were held after 1, 3, and 6 months of the study and every 6 months (or more frequently when necessary) afterwards. Patients with AF duration less than 7 days received drug cardioversion with amiodarone 450 mg intravenously (I.V.) or 600-800 mg daily per os or with propafenone 450-600 mg daily per os was performed. When arrhythmia duration exceeded 7 days patients received direct current (DC) cardioversion after previous anticoagulating therapy with warfarin during 3 weeks. To prevent AF relapses patients were treated with amiodarone 200 mg per day, sotalol 80-160 mg per day, propafenone 225-450 mg per day, and in some cases – with β -blockers. Drugs of IC or III class were combined with β -blockers when monotherapy was ineffective. Patients received anticoagulating agents and disaggregants in accordance with guidelines [6]. Repeated cardioversion with amiodarone or propafenone in respective doses was performed in patients who developed arrhythmia relapse after the first cardioversion with oral

Фибрилляция предсердий (ФП) – самое частое нарушение ритма сердца, распространенность которого у лиц молодого и среднего возраста составляет от 0,4 до 1,0%, увеличиваясь до 8% и более у пациентов старше 60 лет [1-3]. Профилактическая антиаритмическая терапия (ААТ) позволяет удерживать синусовый ритм, улучшить качество жизни, но сопряжена с необходимостью ежедневного приема антиаритмических препаратов (ААП) и возможностью развития побочных эффектов. Эффективность профилактической ААТ к концу первого года лечения составляет 45-65% [2-4]. У пациентов с хорошо переносимыми редкими эпизодами аритмии применяется стратегия «пилюля в кармане» – использование ААП только для купирования рецидивов ФП [5,6]. Проведение кардиоверсии в первые 48 часов с момента возникновения рецидива аритмии в большинстве случаев приводит к восстановлению синусового ритма и сопряжено с низким риском возникновения тромбоэмболических осложнений, в связи с чем подход «пилюля в кармане» приобретает все большую актуальность.

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность проведения кардиоверсии амиодароном и пропafenоном у пациентов с рецидивирующей ФП в амбулаторных условиях, а также оценить экономическую эффективность амбулаторной кардиоверсии в сравнении со стационарной.

Материал и методы

В исследование были включены 199 пациентов: 147 (73,9%) – с пароксизмальной и 52 (26,1%) – с персистирующей формой ФП, которых мы наблюдали в период с апреля 2003 по март 2006 года. Среднее время наблюдения составило 13,14 месяцев (от 1 до 36), средний возраст пациентов – $59,2 \pm 1,36$ лет. Критерии включения в исследование:

- наличие документально подтвержденного эпизода ФП;
- давность аритмии не более 1 года;
- фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\geq 45\%$;
- размеры левого предсердия (ЛП) ≤ 55 мм;
- I-II функциональный класс хронической сердечной недостаточности (ХСН) по NYHA.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты осматривались амбулаторно через 1, 3, 6 и далее через каждые 6 месяцев, а при необходимости чаще. При давности эпизода ФП ≤ 7 суток проводилась фармакологическая кардиоверсия амиодароном внутривенно в дозе 450 мг или per os – 600–800 мг в сутки или пропafenоном (Пропанорм, PRO.MED.CS Praha) per os – 450–600 мг в сутки. При большей длительности аритмии проводилась электрическая кардиоверсия после предварительной антикоагулянтной

amiodarone or propafenone in hospital (without appearance of proarrhythmic effects or conductance disturbances, BP lowering, converting of atrial fibrillation in atrial flutter, allergic reactions). Outpatient cardioversion was performed as early as possible after beginning of AF paroxysm; BP, HR and ECG were monitored. Patients, treated with propafenone, needed to stay in outpatient department 3-4-hours; those, treated with amiodarone, were examined daily: ECG, BP level and HR were controlled. When AF persisted more than 48 hours, patients received transesophageal echocardiography (TEE) and anticoagulating preparation with warfarin with international normalized ratio (INR) being maintained within the range of 2-3. Each patient received clear written instructions for drug use. If arrhythmia persisted despite therapy with the whole loading AADs dose, hospitalization was recommended. Telephone contact with the patients was available. Outpatient examinations, ECG, and BP level and HR control were performed daily.

Proarrhythmic effects, hypotension and allergic reactions were registered in order to evaluate safety of outpatient and inpatient cardioversion.

The "cost-effectiveness" ratio (CER), showing the cost of one unit of effect, was calculated for economic analysis [7]. Treatment costs included direct costs of staying in hospital (bed-days) and cardiologist's examinations, costs of drugs and diagnostics. Percentage of patients with successful cardioversion within a subgroup was accepted as an effectiveness criterion.

MS Excel 2003 and SPSS 11.5 were used for statistical analysis. Qualitative characteristics are presented as absolute frequencies and percentages. Quantitative characteristics are presented as arithmetic average $\pm$ standard deviation. Mann-Whitney test, χ^2 Pearson criterion, and Fisher's two-tailed exact test were used for intergroup distinctions significance estimation. Critical level of significance (p) was 0.05.

Results

Retrospective analysis showed that one year before the beginning of the study 70.6% of patients received preventive AAT due to AF; 19.8% of them did not take drugs, and treatment was efficient in 22.7% of patients. Amiodarone (39%) and β -blockers (44.1%) treatment prevailed.

Sinus rhythm restoration after cardioversion was achieved in 187 (94%) of 199 patients included into the study. Table 1 presents clinic characteristics of the patients.

Seventy six patients (40.6%) received antiarrhythmic therapy with sotalol, 45 patients (24.1%) - with amiodarone, 28 patients (14.97%) - with propafenone, 27 (14.4%) - with β -blockers, 10 patients (5.3%) received combined AAT, 1 patient (0.53%) - AAT with allapinine. The mean daily dose of sotalol was 85.00 ± 3.48 mg, of propafenone – 286.61 ± 20.06 mg, of allapinine –

терапии варфарином в течение трех недель. Для профилактики рецидивов ФП назначались кордарон 200 мг в сутки, соталол 80–160 мг в сутки и пропafenон 225–450 мг в сутки, в некоторых случаях – бета-адреноблокаторы (БАБ). При неэффективности монотерапии использовалась комбинация препаратов IC или III класса с БАБ. Пациенты получали антикоагулянты или дезагреганты, согласно рекомендациям [6]. При возникновении рецидива аритмии пациентам, у которых первая кардиоверсия амиодароном или пропafenоном *per os* была успешно проведена в стационаре (без возникновения проаритмогенных эффектов, изменения проводимости, снижения АД, перехода ФП в трепетание предсердий, аллергических реакций), проводилась повторная кардиоверсия амиодароном или пропafenоном в соответствующих дозах в амбулаторных условиях. Амбулаторная кардиоверсия проводилась как можно раньше от момента возникновения рецидива ФП, при этом проводился мониторинг АД, ЧСС и ЭКГ. Во время кардиоверсии пропafenоном пациент в течение 3-4 часов находился амбулаторно под наблюдением, при приеме амиодарона проводились ежедневные осмотры с контролем ЭКГ, АД, ЧСС. При персистировании ФП более 48 часов выполнялись чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭХОКГ), антикоагулянтная подготовка варфарином с поддержанием международного нормализованного отношения (МНО) в диапазоне 2-3. Каждому пациенту были даны четкие письменные инструкции по приему препаратов; при персистировании аритмии, несмотря на прием всей нагрузочной дозы ААП, была рекомендована госпитализация. Был возможен контакт с пациентом по телефону. Во время проведения кардиоверсии проводились ежедневные амбулаторные осмотры пациентов, контролировалось АД, ЧСС, ЭКГ.

С целью оценки безопасности при проведении амбулаторной и стационарной кардиоверсии фиксировались случаи проаритмогенных эффектов (кардиальных и внекардиальных), гипотонии, аллергических реакции.

При проведении клинико-экономического анализа рассчитывался коэффициент «затраты/эффективность» (CEA; cost-effectiveness analysis), отражающий стоимость одной единицы эффекта [7]. Для расчета стоимости лечения (купирование рецидива) учитывались прямые затраты (DC) на пребывание в стационаре (койко-дни), осмотры кардиолога, обследование, а также стоимость применявшихся препаратов. В качестве критерия эффективности (E) принята доля пациентов (в %) с успешной кардиоверсией в данной подгруппе. Коэффициент «затраты/эффективность» рассчитывался по формуле: $CEA = DC/E$.

Статистический анализ проводился с использованием приложения MS Excel 2003 и пакета прикладных статистических программ SPSS 11.5. Качественные признаки

75.00±00 mg, of amiodarone – 211.11±10.16 mg. Cumulative rate of sinus rhythm maintenance made up 85.5% by the end of the first year of follow up, 66.2% - by the end of the second year and 44.1% - by the end of the third year.

AF relapses. AF recurred in 116 patients (62.0%) during follow up, the total number of AF episodes was 341. Relapse occurred in 52 patients (27.8%) within the first month of the follow-up period, in 53 patients (28.6%) – within the first three months, in 46 (31.9%) – within 3-6 months, in 48 (39%) – 6-12 months, in 34 (40%) – 12-18 months, in 14 (35%) – 18-24 months and in one patient (12.5%) – within 24 to 36 months. The main reasons of relapses were alcohol consumption – 64 (25.8%) and worsening of arterial hypertension – 35 (14.1%). Reasons of relapses remained unknown in 70 (28.2%) patients.

The majority of relapses within the first month of the follow-up period occurred in patients who received amiodarone (35.6% of cases) and combined therapy (40% of cases). The majority of relapses within 3 months and within 6 months of the follow-up period developed in patients who received sotalol (31.3% and 39% of cases, respectively) and combined therapy – 42.9%. Equal amount of relapses occurred with sotalol (43.2%), amiodarone (44.1%), and propafenone (41.2%), and 27.8% of relapses developed with β -blockers by the twelfth month of the follow-up period. We did not find significant distinctions in relapse rate depending on AAT.

Cardioversion in case of AF recurrence.

A total of 116 patients had recurrent AF. Three hundred forty one relapses of AF was registered during the follow up. Two hundred thirty five cardioversions were performed (168 were performed on an outpatient basis and 67 – in hospital). In 106 cases conversion was spontaneous.

Thirty three patients with 168 episodes of arrhythmia received out-patient cardioversion. Sixty three (37.5%) episodes of AF were converted to sinus rhythm with propafenone and 51 (30.3%) – with amiodarone. Emergency doctors terminated 3 (1.8%) AF relapses with procainamide hydrochloride i.v., 10 (5.9%) – with amiodarone i.v. and 41 (24.4%) – with other drugs.

Outpatient cardioversion required the mean dose of amiodarone 713.75±84.62 mg, and the mean dose of propafenone 450.0±27.00 mg (Table 2). The mean time interval between AF paroxysm beginning and taking amiodarone was 1155.0±434.17 minutes (from 19 hours to 3 days), in case of propafenone – 50.00±17.50 minutes (from 50 minutes to 3 hours). The mean time of conversion to sinus rhythm with amiodarone was 18.9±3.57 hours, with propafenone – 4.3±0.59 hours. Amiodarone was effective in 96.1% of the cases, propafenone – in 98.4%.

представлены как абсолютные частоты и процентные доли. Количественные признаки представлены как среднее арифметическое±стандартное отклонение. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовались тест Манна-Уитни, критерий χ^2 Пирсона и точный двусторонний критерий Фишера. Критический уровень значимости (p) принимался равным 0,05.

Результаты

При проведении ретроспективного анализа оказалось, что за год до включения в исследование профилактическая ААТ по поводу ФП назначалась 70,6% пациентам, из них 19,8% лекарственных препаратов не принимали, эффективным лечение было у 22,7%. Наиболее часто назначались амиодарон (39%) и бета-адреноблокаторы (44,1%).

Из 199 пациентов, включенных в исследование, после проведения кардиоверсии синусовый ритм был восстановлен у 187 (94%). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Поддерживающая ААТ соталолом назначена 76 (40,6%) пациентам, амиодароном – 45 (24,1%), пропафеноном – 28 (14,97%), БАБ – 27 (14,4%), комбинированная ААТ – 10 (5,3%), аллапинин применялся у 1 (0,53%) больного. Средняя суточная доза соталола была 85,00±3,48 мг, пропафенона – 286,61±20,06 мг, аллапинина – 75,00±00 мг, амиодарона – 211,11±10,16 мг. Кумулятивная частота сохранения синусового ритма составила 85,5% к концу первого года наблюдения, 66,2% – к концу второго года, и 44,1% – к концу третьего года наблюдения.

Развитие рецидивов ФП. За период наблюдения рецидивы развились у 116 (62,0%) пациентов, всего – 341 эпизод ФП. За первый месяц наблюдения рецидив развился у 52 (27,8%) пациентов, за 3 месяца – у 53 (28,6%), с 3 до 6 месяцев – у 46 (31,9%), с 6 до 12 месяцев – у 48 (39%), с 12 до 18 месяцев – у 34 (40%), с 18 до 24 месяцев – у 14 (35%), с 24 до 36 месяцев – у 1 (12,5%). Основными причинами рецидива были прием алкоголя – 64 (25,8%) и ухудшение течения артериальной гипертонии – 35 (14,1%). У 70 (28,2%) пациентов причина рецидива осталась неизвестной.

На первом месяце наблюдения наибольшее количество рецидивов произошло на фоне приема амиодарона (35,6% случаев) и на фоне комбинированной ААТ (40% случаев). На 3 и 6 месяце наибольшее количество рецидивов возникло на фоне приема соталола (соответственно, 31,3% и 39% случаев) и комбинированной ААТ – 42,9%. К 12 месяцу наблюдения одинаковое количество рецидивов произошло на фоне приема соталола (43,2%), амиодарона (44,1%) и пропафенона (41,2%), на фоне БАБ – 27,8%. Достоверных различий в количестве рецидивов в зависимости от вида ААТ выявлено не было.

Sixty seven episodes of arrhythmia in 15 patients were terminated in hospital. Sinus rhythm was restored with amiodarone i.v. in 19 (28.3%) cases, with oral amiodarone – in 10 (14.9%) cases, with propafenone – in 5 (7.5%) cases, with procainamide – in 5 (7.5%) cases, with chinidin – in 4 (6.0%) cases. Twenty one paroxysms of AF were stopped with other AAD (verapamyl i.v., digoxin i.v.). DC cardioversion was performed in 3 (4.5%) cases.

One hundred twenty nine of 341 AF relapses were terminated with peroral forms of amiodarone or propafenone.

Cardioversion in hospital required the average dose of amiodarone 960.00 ± 254.38 mg and that of propafenone – 450.0 ± 116.19 mg. Treatment with amiodarone was started 2826.00 ± 1899.35 minutes after AF relapse beginning (from 47.1 to 100.1 hours or on 2-4 day; $p=0.029$), with propafenone – 330.00 ± 277.56 minutes (from 5.5 to 10.3 hours; $p=0.002$). The average time of sinus rhythm restoration with amiodarone was 27.6 ± 7.62 hours (by the beginning of day 2; $p=0.488$), with propafenone – 7.8 ± 2.49 hours ($p=0.138$). Conversion rates were: 70% with amiodarone, and 80% - with propafenone.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patient

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристики пациентов

Indices/Показатели	The whole group/ Вся группа (n=199)	Recurrent AF<7 days/ Рецидивирующая ФП < 7 суток (n=147)	Recurrent AF≥7 days/ Рецидивирующая ФП ≥ 7 суток (n=52)	p
Age, years/Возраст, лет	59.2±1.36	59.35±0.87	58.36±1.60	0.971
Men/Мужчины, n (%)	133 (66.8)	99 (67.3)	34 (65.4)	0.796
Body mass index ≥25 kg/m ² / Индекс массы тела ≥25 кг/м ² , n (%)	161 (80.9)	121 (82.3)	40 (76.9)	0.395
Smoking/Курение, n (%)	43 (21.6)	24 (16.3)	19 (36.5)	0.002
IHD including myocardial infarction/ ИБС /в т.ч. инфаркт миокарда, n (%)	103 (51.7)/30 (15.1)	78 (53.1)/23 (15.6)	25 (48.1)/7 (13.5)	0.642/0.705
Hypertension/ Артериальная гипертония, n (%)	169 (84.9)	125 (85.0)	44 (84.6)	0.942
CHF FC II/ХСН II ФК, n (%)	149 (74.9)	109 (74.1)	40 (76.9)	0.624
Diabetes mellitus/Сахарный диабет, n (%)	25 (12.6)	17 (11.6)	8 (15.4)	0.475
Hyperlipidemia/Гиперлипидемия, n (%)	95 (47.7)	77 (52.4)	18 (41.9)	0.108
Idiopathic AF/Идиопатическая форма ФП, n (%)	42 (21.1)	31 (21.1)	11 (21.15)	0.992
Recurrent AF/Рецидивирующая форма ФП, n (%)	136 (68.3)	107 (72.8)	29 (55.8)	0.023
Asymptomatic AF/Бессимптомная форма ФП, n (%)	15 (7.5)	8 (5.4)	7 (13.5)	0.023
LA, mm/ЛП, мм	39.9±0.81	38.9±0.61	42.6±0.82	<0.001
LV EF/ФВ ЛЖ, %	60.4±0.84	62.4±0.68	60.8±1.08	0.001
LV EF <50%/ФВ ЛЖ <50%, n (%)	7 (3.5)	5 (3.4)	2 (3.8)	0.881
Mean HR at AF, min ⁻¹ /Средняя ЧСС при ФП, мин ⁻¹	119±3.61	121±2.06	114±3.80	0.084

Кардиоверсия при возникновении рецидива ФП

Рецидивирующую ФП имели 116 пациентов, у которых за время наблюдения развился 341 рецидив ФП. Всего проведено 235 кардиоверсий (168 амбулаторно и 67 в стационаре). В 106 случаях рецидивов ФП отмечена спонтанная кардиоверсия (самостоятельное купирование аритмии).

Амбулаторно кардиоверсия проведена 33 пациентам, у которых произошло 168 рецидивов аритмии. Пропафенон использовался во время 63 (37,5%) эпизодов ФП, амиодарон – 51 (30,3%). Врачами скорой помощи синусовый ритм восстановлен в/в введением новокаинамида во время 3 (1,8%) рецидивов ФП, в/в введением амиодарона – 10 (5,9%), другими препаратами – 41 (24,4%).

При проведении кардиоверсии в амбулаторных условиях средняя доза амиодарона, потребовавшаяся для восстановления синусового ритма, составила $713,75 \pm 84,62$ мг, средняя доза пропафенона – $450,0 \pm 27,00$ мг (табл. 2). Среднее время от начала пароксизма ФП до приема амиодарона было $1155,0 \pm 434,17$ минут (от 19 часов до 3 суток), пропафенона – $50,00 \pm 17,50$ минуты (от 50 минут до 3 часов). Среднее время восстановления синусового ритма при использовании амиодарона составило $18,9 \pm 3,57$ часов, пропафенона – $4,3 \pm 0,59$ часа. Амиодарон был эффективен в 96,1% случаев, пропафенон – в 98,4%.

Neither outpatient nor inpatient cardioversion caused any proarrhythmic effects (cardiac or non-cardiac), hypotension, or allergic reactions. In one patient first inpatient cardioversion caused conversion of atrial fibrillation to atrial flutter with heart rate acceleration up to 200 beats per minute. Transient hypotension (95/65 mm Hg) also occurred. According to ECG-monitoring data, duration of this episode of atrial flutter was less than a minute, and was followed by sinus rhythm restoration.

Economic efficiency of cardioversion

The cost of inpatient cardioversion with amiodarone made up 61 889.82 rubles (Table 3), of which: the cost of bed-days – 28 000 rubles (45.2%), of examinations by cardiologist – 16 800 rubles (27.1%), of diagnostics – 11 157.02 rubles (18.1%), and the cost of drugs – 5 932.8 rubles (9.6%). The cost of outpatient cardioversion with amiodarone made up 63 643.57 rubles, of which: the cost of examinations by cardiologist – 36 720 rubles (57.7%), of diagnostics – 24 480 rubles (38.5%), and the cost of drugs – 2 443.57 rubles (3.8%).

The cost of inpatient cardioversion with propafenone amounted to 30 980.65 rubles (Table 3), of which: the cost of bed-days – 14 000 rubles (45.3%), of examinations by cardiologist – 8 400 rubles (27.1%), of diagnostics – 6 585.00 rubles (21.2%), and the cost of drugs – 1 995.65 rubles (6.4%). The cost of outpatient cardioversion with propafenone amounted to 800 80.68 rubles, of which: the cost of examinations by cardiologist – 45 360 rubles (56.6%), of diagnostics – 30 240 rubles (37.8%), and the cost of drugs – 4 480.68 rubles (5.6%).

The "cost-effectiveness" rate of outpatient cardioversion (~1300 rubles%) was less than that of inpatient cardioversion both with amiodarone and propafenone (Table 3).

Восстановление синусового ритма в стационаре проведено 15 пациентам во время 67 рецидивов аритмии. Амiodарон в/в использовался в 19 (28,3%) случаев, амiodарон per os в 10 (14,9%), пропafenон – в 5 (7,5%), новокаиnamид – в 5 (7,5%), хинидин – в 4 (6,0%). Другие ААП (верапамил в/в, дигоксин в/в) использовались в 21 (31,3%) случае ФП. Электрическая кардиоверсия проведена в 3 (4,5%) случаях.

Всего из 341 рецидива при 129 рецидивах использовали пероральные формы амiodарона или пропafenона.

При проведении стационарной кардиоверсии доза таблетированного амiodарона, потребовавшаяся для восстановления синусового ритма, составила $960,00 \pm 254,38$ мг, пропafenона – $450,0 \pm 116,19$ мг. Лечение амiodароном начиналось через $2826,00 \pm 1899,35$ мин (от 47,1 до 100,1 часа или на 2–4 сутки; $p=0,029$), пропafenоном – $330,00 \pm 277,56$ мин (от 5,5 до 10,3 часа; $p=0,002$). Среднее время до восстановления синусового ритма на фоне приема амiodарона составило $27,6 \pm 7,62$ (к началу вторых суток; $p=0,488$), пропafenона – $7,8 \pm 2,49$ часа (почти через 8 часов; $p=0,138$). Эффективность амiodарона составила 70%, пропafenона – 80%.

При проведении амбулаторной и стационарной кардиоверсии проаритмогенных эффектов (кардиальных и внекардиальных), гипотонии, аллергических реакций зарегистрировано не было. При проведении первой стационарной кардиоверсии (на момент отбора и включения пациента в исследование) у одной пациентки произошел переход ФП в трепетание предсердий с возрастанием ЧСС до 200 в минуту и транзиторной гипотонией 95/65 мм рт.ст. При этом по данным мониторингирования ЭКГ длительность эпизода трепетания предсердий была менее 1 минуты с последующим восстановлением синусового ритма.

Экономическая эффективность кардиоверсии

Затраты на лечение амiodароном в стационаре (табл. 3) составили 61 889,82 руб., из них: стоимость койко-дней – 28 000 руб. (45,2%), осмотров кардио-

Table 2. Comparison of the indices at cardioversion performance

Таблица 2. Сравнительная оценка показателей при проведении кардиоверсии

Indices/Показатели	Amiodarone/Амiodарон		Propafenone/Пропafenон	
	Outpatient basis/ Амбулаторно (n=51)	Inpatient basis/ Стационар (n=10)	Outpatient basis/ Амбулаторно (n=63)	Inpatient basis/ Стационар (n=5)
Summary loading dose (mg)/Суммарная нагрузочная доза (мг)	713.7±84.62	960.0±254.38	450.0±27.00	450.0±116.19
Mean time interval from beginning of paroxysm to taking drug (min)/ Среднее время от пароксизма ФП до приема препарата (мин)	1155.0±434.17	2826.0±1899.35*	50.0±17.5	330.0±277.56**
Mean time interval from treatment start to rhythm restoration (hours)/ Среднее время от начала лечения до восстановления ритма (час)	18.9±3.57	27.60±24.10	4.3±0.59	7.8±2.49
*— $p<0.05$, **— $p<0.01$ compared with ambulant data/по сравнению с амбулаторными данными				

The overall cost of inpatient treatment made up 92 870.47 rubles, of which the cost of bed-days – 42 000 rubles (45.2%), of examinations by cardiologist – 25 200 rubles (27.1%), of diagnostics – 17 742.02 rubles (19.1%), and the cost of drugs – 7 928.45 rubles (8.6%) (Fig. 1). The mean cost of inpatient cardioversion per one patient amounted to 6 188.98 rubles with amiodarone and to 6 196.13 rubles with propafenone, of which the cost of bed-days was 45.2% and 45.3% respectively.

The total cost of outpatient treatment made up 143 724.25 rubles, of which the cost of examinations by cardiologist – 82 080.0 rubles (57.1%), of diagnostics – 54 720.0 rubles (38.1%), and the cost of drugs – 6 924.25 rubles (4.8%). The mean cost of outpatient cardioversion per one patient amounted to 1 247.91 rubles with amiodarone and to 1 271.12 rubles with propafenone, at that the cost of examinations by cardiologist was 57.7% and 56.6% respectively.

Discussion

Our study showed that inpatient treatment with amiodarone per os started one day later ($p=0.029$) than respective outpatient treatment, and inpatient cardioversion with propafenone – 4.5 hours later ($p=0.002$). Frequency of side effects did not exceed that in similar studies [5,6]. One hundred fourteen hospitalizations were avoided due to outpatient cardioversion. Treatment expenses for 15 patients in hospital are comparable to those for outpatient treatment of 114 patients. At that the cost of outpatient treatment per one patient is five times less than that of treatment per one patient in hospital.

In our study majority of AF relapses were terminated on an outpatient basis (71.5%). Treatment with amiodarone on an outpatient basis was started by patients themselves significantly earlier, on average 19.2 hours after onset of

лога – 16 800 руб. (27,1%), обследования – 11 157,02 руб. (18,1%), стоимость препаратов – 5 932,8 руб. (9,6%). Затраты на лечение амиодароном амбулаторно составили 63 643,57 руб., из них: стоимость осмотров кардиолога – 36 720 руб. (57,7%), обследования – 24 480 руб. (38,5%), стоимость препаратов – 2 443,57 руб. (3,8%).

Затраты на лечение пропafenоном в стационаре (табл. 3) составили 30 980,65 руб., из них: стоимость койко-дней – 14 000 руб. (45,3%), осмотров кардиолога – 8 400 руб. (27,1%), обследования – 6 585,00 руб. (21,2%), стоимость препаратов – 1 995,65 руб. (6,4%). Затраты на лечение пациентов пропafenоном амбулаторно составили 80 080,68 руб., из них: стоимость осмотров кардиолога – 45 360 руб. (56,6%), обследования – 30 240 руб. (37,8%), стоимость препаратов – 4 480,68 руб. (5,6%).

Коэффициент «стоимость/эффективность» был наименьшим при восстановлении синусового ритма в амбулаторных условиях (~1300 руб%) как амиодароном, так и пропafenоном (табл. 3).

Затраты на стационарное лечение в целом составили – 92 870,47 руб., из них стоимость койко-дней – 42 000 руб. (45,2%), осмотров кардиолога – 25 200 руб. (27,1%), обследования – 17 742,02 руб. (19,1%), стоимость препаратов – 7 928,45 руб. (8,6%) (рис. 1). Средняя стоимость лечения одного пациента в стационаре при проведении кардиоверсии амиодароном составила 6 188,98 руб., пропafenоном – 6 196,13 руб., из них 45,2% и 45,3% – стоимость койко-дней, соответственно.

Затраты в целом на амбулаторное лечение составили – 143 724,25 руб., в том числе на осмотры кардиолога – 82 080,0 руб. (57,1%), обследование – 54 720,0 руб. (38,1%), стоимость препаратов – 6 924,25 руб. (4,8%). Средняя стоимость лечения одного пациента в амбулаторных условиях составила 1 247,91 и 1 271,12 руб. при использовании амиодарона и пропafenона, соответственно, при этом 57,7% и 56,6% составили затраты на осмотры кардиолога.

Обсуждение

По результатам нашего исследования оказалось,

Table 3. Calculation of the “cost/effectiveness” rate of inpatient vs outpatient cardioversion

Таблица 3. Расчет показателя «стоимость/эффективность» при проведении кардиоверсии в стационаре и амбулаторно

Indices/Показатели	Amiodarone/Амиодарон		Propafenone/Пропafenон	
	Outpatient basis/ Амбулаторно (n=51)	Inpatient basis/ Стационар (n=10)	Outpatient basis/ Амбулаторно (n=63)	Inpatient basis/ Стационар (n=5)
Total expenses, rubles/Общие затраты, руб.	63 643.57	61 889.82	80 080.68	30 980.65
Mean cost of treatment per patient, rubles/ Средние затраты на 1 больного, руб.	1247.91	6188.98	1271.12	6196.13
Cardioversion efficiency/Эффективность кардиоверсии, %	96.1	70	98.4	80.0
CER (cost of 1% of efficiency), rubles/ CEA (стоимость 1% эффективности), руб.	1298.55	8841.4	1291.78	7745.16



Fig. 1. Structure of expenses to restore sinus rhythm in hospital (A) and on an outpatient basis (B)

Рис. 1. Доля затрат на восстановление синусового ритма в условиях стационара (A) и амбулаторно (B)

symptoms, while the time interval between relapse start and hospital admission was about two days (on average – 47.1 hours, $p=0.029$). The same was true for patients, who received propafenone: outpatient treatment started 50 minutes after beginning of paroxysm and inpatient one – 5.5 hours after it ($p=0.002$).

Larger total dose of amiodarone was needed to restore sinus rhythm in hospital compared with outpatient treatment: 960.0 ± 254.4 mg and 713.7 ± 84.6 mg respectively ($p=0.345$). The mean doses of propafenone were equal: 450.0 ± 116.2 mg and 450.0 ± 27.0 mg respectively ($p=0.729$). In the Italian study, propafenone was used in bigger dosage in hospital (555 ± 81 mg).

Sinus rhythm restored faster on an outpatient basis than in hospital: the mean time of conversion was 8.7 hours less with amiodarone, and 3.5 hours less with propafenone ($p=0.029$ and $p=0.002$, respectively). According to the

что при проведении кардиоверсии амиодароном per os в стационаре лечение начиналось позднее на сутки ($p=0,029$), а пропafenоном – на 4,5 часа позднее ($p=0,002$), чем при кардиоверсии в амбулаторных условиях. Частота побочных эффектов не превышала показатели в аналогичных исследованиях [5,6]. Проведение кардиоверсии в амбулаторных условиях позволило избежать 114 госпитализаций у наших пациентов. Затраты на лечение 15 пациентов в стационаре сопоставимы с амбулаторным лечением 114 пациентов, при этом затраты на амбулаторное лечение одного пациента в 5 раз меньше, чем на стационарное.

В нашем исследовании при развитии рецидива ФП большая часть эпизодов купирована в амбулаторных условиях (71,5%). При проведении амбулаторной кардиоверсии самостоятельно амиодароном пациенты начинали лечение достоверно раньше, в среднем через 19,2 часа от начала симптомов, в то время как от момента рецидива до госпитализации в стационар проходило почти двое суток – в среднем 47,1 часа ($p=0,029$). Такая же тенденция отмечена и у пациентов в группе пропafenона: амбулаторно лечение начиналось в среднем через 50 минут, в стационаре – 5,5 часов ($p=0,002$).

Суммарная доза амиодарона, потребовавшаяся для восстановления синусового ритма, в стационаре была больше и составила $960,0 \pm 254,4$ мг, амбулаторно – $713,7 \pm 84,6$ мг ($p=0,345$). Средняя доза пропafenона была одинаковой – $450,0 \pm 116,2$ мг и $450,0 \pm 27,0$ мг, соответственно ($p=0,729$). В итальянском исследовании в стационарных условиях пропafenон использовался в большей дозировке (555 ± 81 мг).

Среднее время от начала лечения до восстановления синусового ритма при самостоятельной кардиоверсии амиодароном было на 8,7 часа, а пропafenоном – на 3,5 часа меньше в сравнении с восстановлением ритма в стационаре ($p=0,029$ и $p=0,002$, соответственно). По результатам итальянского исследования, на фоне приема пропafenона симптомы исчезали в среднем через 1,8 часа [5], по нашим данным – $4,30 \pm 0,59$ часа.

В амбулаторных условиях эффективность пропafenона составила 98,4%, амиодарона – 96,1%, что согласуется с результатами исследования [5], в котором эффективность пропafenона была 94%. При проведении кардиоверсии в стационаре пропafenон восстанавливал синусовый ритм у 80%, а амиодарон – у 70% пациентов.

Во время восстановления синусового ритма не было отмечено возникновения проаритмогенных и внекардиальных побочных эффектов. Таким образом, проведение кардиоверсии пропafenоном и кордароном per os у пациентов с рецидивирующей ФП в амбулаторных условиях позволяет безопасно восстановить синусовый ритм в первые 5 часов на фоне пропafenона и в течение первых суток аритмии при использовании

Italian research AF symptoms disappeared on average 1.8 hours after beginning of propafenone treatment [5], according to our data – 4.30 ± 0.59 hours after it.

Efficiency of outpatient treatment with propafenone was 98.4%, with amiodarone – 96.1%, which is in line with the results of the Italian study [5], in which efficiency of propafenone was 94%. Inpatient cardioversion with propafenone restored sinus rhythm in 80% of the patients, and with amiodarone – in 70% of the patients. No proarrhythmic or extracardial side effects followed cardioversion. So, outpatient cardioversion with propafenone or oral amiodarone in patients with recurrent AF allows to safely restore sinus rhythm within the first five hours with propafenone and within the first day with amiodarone in 98.4% and 96.1% of the patients respectively. Safety of propafenone in patients with heart organic diseases was proved in a placebo-controlled study [8], moreover spontaneous sinus rhythm restoration was quite rare in patients with ischemic heart disease (IHD), which confirms necessity of drug cardioversion. Efficiency of propafenone was 78% with no significant differences between patients with and without arterial hypertension and IHD [8]. SATE study showed [9], that according to daily ECG monitoring results, frequency of side effects in case of cardioversion with propafenone 450–600 mg did not distinguish significantly compared with that in case of treatment with placebo.

Outpatient cardioversion allows to start treatment earlier. In case of outpatient cardioversion with amiodarone lesser doses are needed, which lowers the risk of thyroid dysfunction in patients with frequent relapses of arrhythmia. First cardioversion with amiodarone or propafenone must be performed in hospital in order to reveal patients with proarrhythmic and extracardial side effects.

High cost of inpatient cardioversion is determined by necessity of bed-day payment (45.2% of expenses). In our study 114 hospitalizations were avoided due to outpatient cardioversion, which decreased treatment cost.

Treatment expenses for 15 patients in hospital are comparable to those for 114 ambulant ones (92 870.5 and 143 724.2 rubles respectively), at that treatment of one ambulant patient is five times cheaper than that of one patient in hospital. The “cost-effectiveness” rate of outpatient cardioversion (~1300 rubles%) was less than that of inpatient cardioversion both with amiodarone and propafenone.

Outpatient cardioversion with propafenone and amiodarone is not only effective and safe, but also economically feasible.

The “pill-in-the-pocket” strategy of sinus rhythm restoration [5] helps to significantly reduce monthly rate of hospitalizations compared with hospital cardioversion (1.6 and 15.0 respectively, $p < 0.001$). Frequency of hos-

кордарона у 98,4% и 96,1% пациентов, соответственно. Безопасность использования пропafenона у пациентов с органической патологией сердца доказана в плацебо-контролируемом исследовании [8], к тому же у пациентов с ИБС реже происходило спонтанное восстановление синусового ритма, что подтверждает необходимость проведения фармакологической кардиоверсии в этой группе. Эффективность пропafenона составила 78%. Эффективность пропafenона у пациентов с АГ и ИБС и без достоверно не отличалась [8]. В исследовании SATE [9] при использовании суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру во время кардиоверсии на фоне приема 450–600 мг пропafenона частота побочных эффектов достоверно не отличалась в сравнении с плацебо.

Проведение кардиоверсии в амбулаторных условиях позволяет раньше начать лечение, а в случае приема амиодарона использовать меньшие дозы препарата, что важно, учитывая риск развития дисфункции щитовидной железы у предрасположенных пациентов с частыми рецидивами аритмии. Обязательным условием должно быть проведение первой кардиоверсии амиодароном или пропafenоном – в условиях стационара, что позволяет выявить пациентов с развитием проаритмий и внекардиальных побочных эффектов.

Необходимость оплаты койко-дня, на которую приходится 45,2% затрат, обуславливает высокую стоимость стационарной кардиоверсии. Проведение амбулаторной кардиоверсии позволило избежать дополнительно 114 госпитализаций в нашем исследовании и тем самым снизить стоимость лечения.

Затраты на лечение 15 пациентов в стационаре сопоставимы с амбулаторным лечением 114 пациентов (92 870,5 и 143 724,2 руб., соответственно), при этом затраты на амбулаторное лечение одного пациента в 5 раз меньше, чем на стационарное. Коэффициент «стоимость/эффективность» был наименьшим (~1300 руб%) при проведении амбулаторной кардиоверсии как пропafenоном, так и амиодароном. Проведение кардиоверсии амиодароном и пропafenоном в амбулаторных условиях не только эффективно и безопасно, но и экономически целесообразно.

При использовании восстановления синусового ритма по методу «пилюля в кармане» [5] количество госпитализаций в месяц было достоверно меньше по сравнению с кардиоверсией в стационаре (1,6 и 15,0 соответственно; $p < 0,001$), также достоверно реже пациенты госпитализировались в палату интенсивной терапии (4,9 и 45,6, соответственно, $p < 0,001$).

Во время части пароксизмов ФП происходило спонтанное восстановление синусового ритма. До включения в исследование частота спонтанного восстановления ритма составила 30,1%, в группе пациентов с амбулаторной кардиоверсией – 69,8%, со стационарной –

pitalizations into emergency unit was also lower (4.9 and 45.6 respectively, $p < 0.001$).

Some AF paroxysms were terminated spontaneously. The rate of spontaneous conversion was 30,1% before inclusion into the study, 69.8% - in the group of outpatient cardioversion and 30.2% - in the group of inpatient cardioversion. This is explained by the fact, that our study mostly included patients with AF episode duration up to 7 days (73.9%), which is likely to recover to sinus rhythm spontaneously [8].

Conclusion

Thus, efficacy of outpatient cardioversion with amiodarone made up 96.1%, with propafenone – 98.4%, and efficacy of cardioversion in hospital made up 70% and 80%, respectively. Outpatient cardioversion with AADs had no severe side effects. The “cost/effectiveness” rate of outpatient cardioversion was less both with propafenone and amiodarone. That is why outpatient cardioversion with propafenone and amiodarone is not only effective and safe, but also economically feasible.

30,2%, что объясняется преобладанием в нашем исследовании пациентов с длительностью эпизода ФП до 7 суток (73,9%), для которой характерно самопроизвольное восстановление синусового ритма [8].

Закключение

Таким образом, эффективность амбулаторной кардиоверсии амиодароном составила 96,1%, пропafenоном (Пропанорм, PRO.MED.CS Praha) – 98,4%, в стационаре – 70% и 80%, соответственно. Серьезных побочных эффектов ААП при проведении кардиоверсии амбулаторно зарегистрировано не было. Коэффициент «стоимость/эффективность» является наименьшим при проведении амбулаторной кардиоверсии как амиодароном, так и пропafenоном, следовательно, проведение кардиоверсии амиодароном и пропafenоном в амбулаторных условиях не только эффективно и безопасно, но и экономически целесообразно.

Литература

1. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulations and Risk factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001;285(18):2370-5.
2. Hagens V.E., Ranchor A.V., Van Sonderen E. et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. J Am Coll Cardiol 2004;43(2):241-7.
3. Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P. et al. A comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patient with Atrial Fibrillation. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. N Engl J Med 2002;347(23):1825-33.
4. Roy D., Talajic M., Dorian P. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med 2000;342(13):913-20.
5. Alboni P., Botto G.L., Baldi N. et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with 'pill-in-the-pocket' approach. N Engl J Med 2004;351(23):2384-91.
6. Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation 2006;114(7):e257-354.
7. Kadyrov F.N. Economic methods of efficacy evaluating of health care facilities. Moscow: Menedzher zdavoookhraneniya; 2007. Russian (Кадыров Ф.Н. Экономические методы оценки эффективности деятельности медицинских учреждений. М.: Менеджер здравоохранения; 2007).
8. Boriani G., Biffi M., Capucci A. et al. Oral Propafenone To Conversion Recent-Onset Atrial Fibrillation with and without Underlying Heart Disease. Ann Intern Med 1997; 126(8): 621–625.
9. Capucci A., Villani G.Q., Aschieri D., Piepoli M. Safety of oral propafenone in the conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo-controlled multicentre study. Int J Cardiol 1999; 68(2): 187–196.

Received/Поступила 10.12.2009
Accepted/Принята в печать 16.08.2010

Пропанорм®

АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ
Ic класса со свойствами β -адрено-
блокаторов и антагонистов кальция

Пропафенона гидрохлорид, табл. 150мг, 300мг

ВОССТАНОВИТ, СОХРАНИТ ПРАВИЛЬНЫЙ СЕРДЕЧНЫЙ РИТМ

Реклама. Рег. уд.: № ЛС 001169 от 20.07.2010



- Препарат первого ряда для купирования и профилактики пароксизмов фибрилляции предсердий

Рекомендации Европейских, Американского и Российского
Кардиологических Обществ - ESC / ACC / ANA / ВНОК.

- Высокоэффективен также при следующих состояниях:
 - Рецидивирующая наджелудочковая тахикардия, в том числе при синдроме WPW
 - Предсердно - желудочковая «re-entry» тахикардия
 - Желудочковая экстрасистолия

- Высокая эффективность доказана ведущими медицинскими центрами России



– **ПРОМЕТЕЙ** – многоцентровое Национальное
Российское исследование – **2005–2007**

– **ПРОСТОР** – многоцентровое Национальное
Российское исследование – **2009–2011**

- Произведен согласно стандартам качества Европейского Союза
(сертификат GMP и ISO)

Подробная информация о препарате на сайте www.propanorm.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Представительство в Москве:
тел./факс: (495) 679-07-03; 679-56-06
e-mail: promedcs@promedcs.ru

- ЛЕСКОЛ® ФОРТЕ – единственный статин, показанный пациентам после оперативных вмешательств на сосудах сердца для профилактики сердечно-сосудистых событий¹**
- ЛЕСКОЛ® ФОРТЕ достоверно замедляет прогрессирование атеросклероза²**
- ЛЕСКОЛ® ФОРТЕ уменьшает ишемию миокарда и предотвращает сердечно-сосудистые осложнения³**



ЛЕСКОЛ® ФОРТЕ / LESCOL® XL

Лекарственная форма

Флувастатин натрия.

Лескол® Форте. Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 80 мг. (Доза дана из расчета на свободную флувастатиновую кислоту.)

Показания

Взрослые (старше 18 лет):

- первичная гиперхолестеринемия и смешанная дислипидемия (тип IIa и IIb по классификации Фредриксона) в сочетании с диетотерапией;
- коронарный атеросклероз у больных ишемической болезнью сердца и первичной гиперхолестеринемией, в том числе незначительно выраженной (для замедления прогрессирования заболевания);
- вторичная профилактика основных серьезных сердечно-сосудистых событий (внезапная сердечная смерть, перенесенный инфаркт миокарда и коронарная реваскуляризация) у пациентов с ишемической болезнью сердца после проведения чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики.

Дети и подростки (старше 9 лет): гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия в сочетании с диетотерапией.

Способ применения и дозы

Перед началом лечения больного следует перевести на стандартную гиполипидемическую диету. Диетотерапию необходимо продолжать и во время лечения. Рекомендуемая начальная доза составляет 80 мг (1 таблетка ретард) 1 раз в сутки.

Рекомендуемая доза для вторичной профилактики основных серьезных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших чрескожную баллонную ангиопластику, – 80 мг в сутки.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к флувастатину или другим компонентам препарата. Активное заболевание печени или стойкое повышение уровней сывороточных трансаминаз неясной этиологии. Беременность, период кормления грудью. Лескол® Форте противопоказан женщинам детородного возраста, не применяющим адекватных методов контрацепции.

Список литературы: 1. Serruys P.W., et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *Jama* 2002; 287: 3215–3222. 2. Anderssen et al. Fluvastatin and lifestyle modification for reduction of carotid intima-media thickness and left ventricular mass progression in drug-treated hypertensives. *Atherosclerosis* 178 (2005) 387–397. 3. Poldermans D., et al. Reducing cardiac risk in non-cardiac surgery: evidence from the DECREASE studies. *European Heart Journal Supplements* (2009) 11 (Supplement A), A9–A14.

Предосторожности

Следует контролировать функцию печени. Следует соблюдать осторожность у больных с заболеванием печени в анамнезе или злоупотребляющих алкоголем, у больных с необъяснимыми диффузными миалгиями, болезненностью или слабостью мышц и выраженным повышением концентрации креатинфосфокиназы (КФК) в крови. Пациентам с предрасположенностью к рабдомиолизу перед началом лечения необходимо определение уровня КФК. Соблюдать осторожность при одновременном приеме фибратов, никотиновой кислоты и циклоспорина. Было изучено применение флувастатина у детей и подростков старше 9 лет только с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Взаимодействия

Фибраты; никотиновая кислота; флуконазол; циклоспорин; секвестранты желчных кислот; рифампицин, фенитоин, пероральные антикоагулянты, глибенкламид, колхицин.

Побочные действия

Часто: диспепсия, боли в животе, тошнота, головная боль, бессонница. В редких случаях: реакции повышенной чувствительности, в основном сыпь и крапивница, анафилактические реакции, миалгия, болезненность или слабость мышц, миопатия. В очень редких случаях: тромбоцитопения, парестезия, дисэстезия, гипестезия, васкулит, гепатит, другие кожные реакции (например, экзема, дерматит, буллезная экзантема), отек лица, ангионевротический отек, рабдомиолиз, миозит, волчаночноподобные реакции, панкреатит. Повышение уровня трансаминаз и КФК.

Формы выпуска

Лескол® Форте. Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 80 мг по 28 шт. в упаковке.

Примечание для врача

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

Регистрационное удостоверение: П № 0113398/01.

Лескол® Форте производится

«НОВАРТИС ФАРМА АГ», ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО «НОВАРТИС ФАРМА-СЬЮТИКА С.А.», ИСПАНИЯ.

Альтернативно вторичную упаковку и выпускающий контроль может осуществлять ЗАО «МФПДК» БИОТЕК», Россия.



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

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Е.М. Хурс*, А.В. Поддубная, М.Г. Евсина, Е.М. Футерман, О.Г. Смоленская

Уральская государственная медицинская академия. 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Новые возможности терапии статинами при артериальной гипертензии

Е.М. Хурс*, А.В. Поддубная, М.Г. Евсина, Е.М. Футерман, О.Г. Смоленская

Уральская государственная медицинская академия. 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

В настоящее время хорошо изучено воздействие статинов на конечные точки сердечно-сосудистых заболеваний. Актуальным представляется исследование влияния статинов на процессы структурно-функциональной перестройки сердца у больных артериальной гипертензией (АГ).

Цель. Изучить влияние статинов на ремоделирование сердца у больных АГ.

Материал и методы. Обследовали 120 пациентов с АГ 1 степени (мужчин 56, женщин 64), возраст $52,4 \pm 10,23$ лет. Пациенты были рандомизированы на 4 группы лечения: А1 (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) + диета), А2 (ингибитор АПФ + флувастатин), Б1 (антагонист рецепторов к ангиотензину II (АРА II) + диета), Б2 (АРА II + флувастатин). Перед началом и через 6 мес лечения проводили трансторакальную ЭХОКГ со стандартными измерениями и расчетом маркеров ремоделирования левого желудочка (ЛЖ).

Результаты. Выявлены наиболее прогностически значимые маркеры ремоделирования, на основании которых выделены 3 типа раннего ремоделирования ЛЖ: 1 тип – компенсированный, 2 тип – адаптивный, 3 тип – дезадаптивный. После терапии в группе А1 статистически значимо уменьшилось количество лиц со 2 типом (на 2%, $p=0,02$) и 3 типом (на 4%, $p=0,04$) ремоделирования ЛЖ, однако в меньшей степени, чем в группе А2, где уменьшение доли лиц со 2 типом составило 14% ($p=0,04$), с 3 типом – 4% ($p=0,04$). Увеличилось количество лиц с первым (компенсированным) типом ремоделирования ЛЖ (в группе А2 на 18% ($p<0,001$), а в группе А1 на 6%, $p=0,03$). В группах Б1 и Б2 после лечения снизилось количество лиц с 3 типом ($p<0,001$) и 2 типом ($p=0,04$) ремоделирования ЛЖ, возросла доля лиц с 1 типом ремоделирования ЛЖ ($p<0,001$). В группе Б2 значимо увеличилась доля лиц с 1 типом ремоделирования ЛЖ ($p=0,03$) и снизилось количество пациентов с 3 типом ремоделирования ЛЖ ($p=0,01$) по сравнению с группой А2.

Заключение. Применение у больных АГ статинов оказало кардиопротективный эффект, не зависящий от базовой антигипертензивной терапии и уровня общего холестерина. Комбинация статинов с АРА II у данной категории пациентов позволила достичь большего кардиопротективного эффекта, чем их комбинация с ингибиторами АПФ.

Ключевые слова: статины, артериальная гипертензия, антагонисты рецепторов к ангиотензину II, ремоделирование сердца.

РФК 2010;6(6):789–795

New possibilities of statin therapy in arterial hypertension

E.M. Khurs*, A.V. Poddubnaya, M.G. Evsina, E.M. Futerman, O.G. Smolenskaya

Ural State Medical Academy. Repina ul. 3, Ekaterinburg, 620028 Russia

Background. Effects of statins on cardiovascular end points are well-known. To study the impact of statins on structural and functional heart remodeling in patients with arterial hypertension (HT) seems to be topical.

Aim. To study the effect of statins on cardiac remodeling in patients with HT.

Materials and methods. 120 patients with HT of I degree were included into the study: 56 men, 64 women, aged 52.4 ± 10.23 . Patients were randomized into 4 treatment groups: Group A1 (angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors + diet), group A2 (ACE inhibitor + fluvastatin), group B1 (angiotensin II receptor antagonist (ARA II) + diet), group B2 (ARA II + fluvastatin). Transthoracic echocardiography with calculation of standard left ventricle (LV) remodeling indices was performed.

Results. The most important prognostic markers of LV remodeling were revealed. They were a basis for definition of 3 types of early LV remodeling: type 1 – compensated, type 2 – adaptive, 3 type – maladaptive. After 6 months of treatment a number of patients in group A1 with type 2 and type 3 of LV remodeling reduced less (2%, $p=0.02$ and 4%, $p=0.04$, respectively) than this in group A2 (14%, $p=0.04$) and 4%, $p=0.04$, respectively). A number of patients with type 1 (compensated) of LV remodeling increased by 18% ($p<0.001$) in group A2, and by 6%, ($p=0.03$) in group A1. After the treatment a number of patients with type 3 and type 2 of LV remodeling decreased ($p<0.001$ and $p=0.04$, respectively) in groups B1 and B2 while a number of patients with type 1 of LV remodeling increased ($p<0.001$).

A number of patients with type 1 of LV remodeling increased and this with type 3 of LV remodeling decreased in group B2 more prominently in comparison with group A2 ($p=0.03$; $p=0.01$, respectively).

Conclusion. Statins in patients with HT have cardioprotective effect that does not depend on basic antihypertensive therapy and total cholesterol level. In these patients combination of statins with ARA II has better cardioprotective effect than this with ACE inhibitors.

Key words: statins, arterial hypertension, angiotensin II receptor antagonists, heart remodeling.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):789–795

*Автор, ответственный за переписку: lmk@olympus.ru

Введение

В настоящее время целесообразность назначения статинов, особенно в качестве средств вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф, очевидна [1, 2]. Эффективность липидснижающей терапии с целью первичной и вторичной профилактики доказана в большом количестве многоцентровых исследований у больных с ИБС и нескольких исследованиях у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [3–6]. Эффективность статинов оценивали на различных этапах сердечно-сосудистого континуума, а результаты этих исследований расширяют возможности применения статинов в клинической практике [7]. Однако по-прежнему

дискутабелен вопрос о назначении статинов пациентам с изолированной умеренной АГ низкого, среднего или высокого риска.

В основном все рандомизированные клинические исследования (РКИ) посвящены изучению влияния статинов на первичные конечные точки и уровень липидов крови [8, 9]. Однако неизученным остается вопрос о возможности влияния статинов на ремоделирование ЛЖ. Органопротекция и влияние на прогноз заболевания являются наиболее важными критериями выбора лечения в современной кардиологии [10]. В связи с этим целесообразна оценка возможностей влияния современных гиполипидемических препаратов на характер ремоделирования сердца при АГ [11, 12], то есть возможности их кардиопротективного действия.

Целесообразным представляется исследовать влияние статинов в составе антигипертензивной терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на ремоделирование сердца у пациентов с АГ.

Цель исследования – изучить влияние дополнительного применения статинов на ремоделирование сердца (РС) у больных АГ.

Сведения об авторах:

Хурс Елена Михайловна – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии УГМА

Поддубная Анна Владимировна – к.м.н., ассистент той же кафедры

Евсина Мария Геннадьевна – ординатор той же кафедры

Футерман Елена Михайловна – к.м.н., ассистент той же кафедры

Смоленская Ольга Георгиевна – д.м.н., заведующая той же кафедрой

Материал и методы

В исследование включены 120 пациентов (56 мужчин и 64 женщины; средний возраст $52,4 \pm 10,2$ лет) с эссенциальной АГ 1 степени с длительностью гипертонического анамнеза 1-2 года. До включения в исследование больные в течение минимум 3-х месяцев не получали систематической антигипертензивной или гиполипидемической терапии по различным причинам (впервые диагностированные заболевания, позднее обращение, самостоятельные перерывы в лечении).

Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия.

Методы исследования

Обследование пациентов проводилось исходно при включении в исследование и через 6 месяцев терапии.

Диагноз артериальной гипертонии (АГ) устанавливался согласно рекомендациям ВНОК [13]. Для верификации АГ всем пациентам проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием монитора CardioTens-01 (Венгрия) по стандартным методикам [14].

Общеклиническое обследование включало оценку антропометрических показателей, в т.ч. индекс массы тела (ИМТ), биохимический анализ крови с определением уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, триглицеридов (ТГ), печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ), креатинина ферментативным методом на биохимическом анализаторе Immunochemistry Systems (Beckman Coulter, США).

Специальные методы обследования. Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Aloka SSD 4000 (Aloka, Япония) по стандартной методике [15]. Исследование левого желудочка (ЛЖ) включало стандартные измерения размеров и объемов, толщины стенок, фракции выброса (ФВ) по методу Teichholz и Simpson. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определяли по формуле Penn Convention [16]. Полученные объемные показатели и ММЛЖ индексировали по отношению к площади поверхности тела (ППТ). Рассчитывался индекс ММЛЖ (ИММЛЖ, г/м²) по формуле G. De Simone et al. [17]; относительная толщина стенки (ОТС) ЛЖ рассчитывалась по формуле:

$ОТС = (ТЗСд + МЖПд) / КДР$; где ТЗСд — толщина задней стенки в диастолу, МЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, КДР — конечно-диастолический размер.

За признак гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) взят стандартный критерий — ИММЛЖ > 115 г/м² для мужчин и >95 г/м² для женщин. Рассчитывали маркеры ремоделирования ЛЖ в систолу и диастолу:

- индекс сферичности ЛЖ в систолу и диастолу: $ИСс = КСР / Нс$ и $ИСд = КДР / Нд$, где Нс,д — высота ЛЖ

в систолу и диастолу, КСР и КДР — конечный систолический и диастолический размер, соответственно;

- интегральный систолический индекс ремоделирования [18]: $ИСИР = ФВ / ИСд$;
- миокардиальный стресс систолический [18]: $МСс = [0,98 * (0,334 * КСР * САД) / ТЗСс * (1 + (ТЗСс / КСР))]$ и миокардиальный стресс диастолический: $МСд = [0,98 * 0,334 * ДАД * КДР / ТЗСд * (1 + (ТЗСд / КДР))]$, дин/см²;
- интегральный диастолический индекс ремоделирования [19]: $ИДИР = ДекТ / ИСд$;
- ФВ/МСс, ФВ/МСд, МСс/КСОИ, МСд/КДОИ [20];
- конечно-диастолическое давление по формуле T. Stork [21]: $КДД = 1,06 + 15,15 * (VA * ETA) / (VE * ETE)$, мм рт.ст.;
- конечно-диастолическое напряжение стенки: $КДНС = КДД * КДР / 4 * ТЗСд$, дин/см².

Для выявления параметров, независимо и наиболее сильно связанных с классическими показателями систолической (ФВ, УО, ФУ) и диастолической (Е/А, время изоволюмического расслабления (IVRT), ДекТ) функции проводился пошаговый многофакторный регрессионный анализ. В модели включались в качестве независимых переменных пол, показатели липидного спектра, глюкозы плазмы крови, ИМТ, ММЛЖ/ППТ, ИСИР, КДД, МСс, МСд, КДНС. В качестве зависимых переменных учитывались показатели систолической (ФВ, УО, ФУ) и диастолической функции (Е/А, IVRT, ДекТ, Ve, Va, ETe, ETa).

После исходного обследования пациенты были рандомизированы методом конвертов на группы лечения:

- группа А — лечение АГ проводилось ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ);
- группа Б — лечение АГ проводилось антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА II).

Затем пациенты каждой из групп были повторно рандомизированы методом конвертов для назначения статинов либо диетотерапии в подгруппы:

- А1 — лечение иАПФ и диетотерапия;
- А2 — лечение иАПФ, статинами и диетотерапия;
- Б1 — лечение АРА II и диетотерапия;
- Б2 — лечение АРА II, статинами и диетотерапия.

В качестве иАПФ был выбран периндоприл (Престариум, Сервье), рамиприл (Тритаце, Авентис) в дозе 5-10 мг/сут в обоих случаях. В качестве АРА II назначался валсартан (Диован, Новартис) в дозе 80-160 мг/сут. В случаях назначения статинов использовался флувастатин (Лескол форте, Новартис) в дозе 80 мг в сутки.

Антигипертензивные препараты назначались с титрованием доз (каждые 2 недели) для достижения целевых значений АД (<135/85 мм рт.ст.) по дневнику самоизмерений АД. Критерием эффективности по данным СМАД считалось снижение среднесуточного диа-

столического АД на 5 мм рт.ст. и более от исходного уровня, а в качестве средних величин целевого АД принимали уровень 135/85 мм рт.ст. — для дневных и 120/70 мм рт.ст. — для ночных часов [14]. Больные, достигшие целевого уровня АД, продолжали прием препаратов в той же дозе, в ином случае разрешалось дополнительное назначение диуретика (гидрохлортиазид в дозе 6,25-25 мг).

Проводилась серия открытых проспективных рандомизированных двойных сравнительных исследований (рис. 1). Результаты оценивались через 6 мес непрерывного лечения в каждом случае.

Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Нормальность распределения данных проверялась критерием Шапиро-Уилкса. Непрерывные величины были представлены в виде медианы и 25 и 75 перцентилей (Me, 25-75%), для статистической их обработки были использованы непараметрические критерии. Достоверность корреляции определялась с помощью рангового коэффициента (r) Спирмена. Определение статистической значимости различий непрерывных величин проводилось с использованием непараметрического теста U-критерия Манна-Уитни. Достоверность различий между тремя группами рассчитывалась по тесту Крускал-Уоллиса с поправкой Бонферрони. При сравнении дискретных переменных (качественных признаков) использовался критерий χ^2 Пирсона с коррекцией по Йетсу. Для определения интенсивности линейной взаимосвязи каждой конкретной независимой и зависимой переменных применялся метод пошаговой множественной линейной регрессии. Достоверность уравнений регрессии оценивалась по значимости критерия Фишера (F). Достоверный уровень определялся при $p < 0,05$.

Результаты

Среднесуточное АД у включенных в исследование пациентов составило $137,46 \pm 9,29/88,34 \pm 4,9$ мм рт.ст., уровень общего холестерина (ОХ) $5,6 \pm 0,04$ ммоль/л.

После двух этапов рандомизации пациенты сфор-

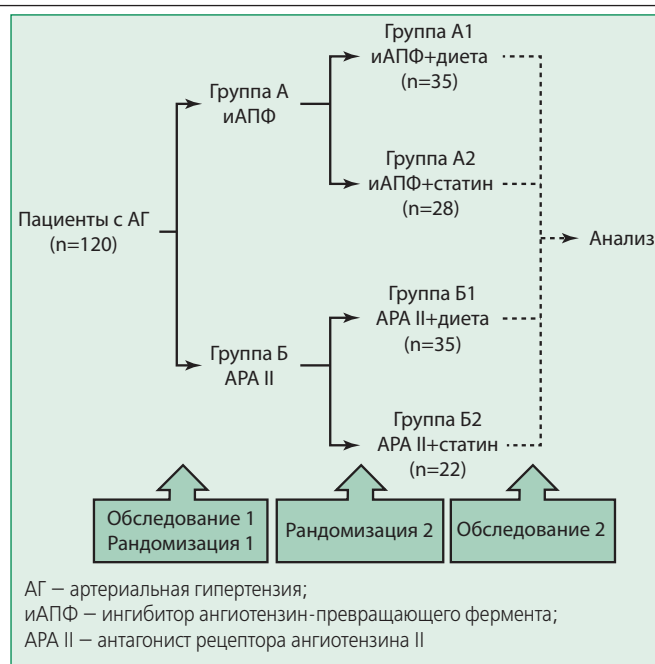


Рисунок 1. Дизайн исследования

мированных подгрупп оказались сравнимы по возрасту, уровню АД, исходным морфофункциональным характеристикам сердца (табл. 1).

Средняя доза рамиприла у пациентов группы А1 составила $7,5 \pm 2,61$ мг, доза периндоприла — $8,69 \pm 0,06$ мг в сутки; в группе А2 средняя доза рамиприла была $6,85 \pm 0,03$ мг в сутки, периндоприла — $7,37 \pm 2,57$ мг. В группе Б1 средняя доза валсартана была $120,49 \pm 52,76$ мг, в группе Б2 — $106,37 \pm 53,7$ мг. В группах А2 и Б2 доза флувастатина составила 80 мг в сутки.

Антигипертензивный и гиполипидемический эффекты в исследуемых группах оказались сравнимы (табл. 2).

В результате построения модели множественного пошагового регрессионного анализа было получено, что ФВ у пациентов с АГ наиболее сильно взаимосвязана со снижением ИСИР ($R^2=0,61$; $\beta=0,37$; $p=0,03$), а Е/А — с увеличением КДД ($R^2=0,54$; $\beta=0,42$; $p=0,01$). Чувствительность и специфичность для КДД составили 92% и 73%, соответственно, для ИСИР — 93% и 72%. Получены точки разделения КДД и ИСИР, на основании

Таблица 1. Исходные клинико-демографические показатели у пациентов с АГ в исследуемых группах

Показатель	А1 (n=35)	А2 (n=28)	Б1 (n=35)	Б2 (n=22)
Возраст, лет	$50 \pm 9,08$	$53,34 \pm 7,12$	$47,29 \pm 11,26$	$51,08 \pm 7,03$
Мужчины/женщины, n	18/17	13/15	19/16	12/10
САД, мм рт.ст.	$137,69 \pm 8,67$	$139,52 \pm 7,22$	$136,81 \pm 8,94$	$132,07 \pm 9,13$
ДАД, мм рт.ст.	$91,5 \pm 8,88$	$90,01 \pm 9,12$	$94,6 \pm 6,23$	$92,14 \pm 8,62$
ЧСС, мин ⁻¹	$68,27 \pm 9,98$	$74,12 \pm 11,72$	$70,09 \pm 12,06$	$69,65 \pm 10,19$

САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление;
ЧСС — частота сердечных сокращений. По всем показателям p Крускал-Уоллис, $\chi^2 > 0,05$

Таблица 2. Динамика уровня АД и показателей липидного обмена у пациентов исследуемых групп

Параметр	Группа А1		Группа А2		Группа Б1		Группа Б2	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
САД, мм рт.ст.	137,69±8,67	124,77±9,21*	139,52±7,22	116,52±10,2*	136,81±8,94	101,5±11,21*	132,07±9,13	113,16±10,7*
ДАД, мм рт.ст.	91,5±8,88	78,21±9,96*	90,01±9,12	69,87±9,64*	94,6±6,23	78,21±9,96*	92,14±8,62	70,07±9,51*
ОХС, ммоль/л	5,2±0,09	4,4±0,04*	5,03±0,11	4,21±0,01*	5,6±0,04	4,05±0,02	5,54±0,08	4,85±0,01*
ЛПНП, ммоль/л	2,56±0,1	2,04±0,06*	2,4±0,11	1,7±0,02*	2,77±0,05	2,24±0,16	2,61±0,01	1,06±0,02*
ЛПВП, ммоль/л	1,11±0,37	1,21±0,04*	1,21±0,55	1,31±0,42*	1,22±0,15	1,27±0,04	1,09±0,55	1,67±0,42*
ТГ, моль/л	1,98±0,01	1,76±0,02	2,01±0,02	1,23±0,01	1,9±0,01	1,34±0,01	1,99±0,02	1,43±0,01

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением; при сравнении по всем аналогичным показателям других групп $p > 0,05$

Таблица 3. Варианты функционального ремоделирования левого желудочка сердца*

Показатель	1 тип	2 тип	3 тип
ИСИР, ед.	Нормальный (≥ 100)	Нормальный (> 100)	Снижен (< 100)
КДД, мм рт.ст.	Нормальный (≤ 8)	Повышен (> 8)	Повышен (> 8)

* При условии сохранной ФВ и отсутствии ДДЛЖ и ГЛЖ. ИСИР – интегральный систолический индекс ремоделирования; КДД – конечно-диастолическое давление; ФВ – фракция выброса; ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

комбинации вариантов их значений получена модель раннего ремоделирования ЛЖ вне дисфункции сердца и его гипертрофии. Выделены 3 типа ремоделирования ЛЖ: 1 тип – компенсированный; 2 тип – адаптивное ремоделирование; 3 тип – дезадаптивное ре-

моделирование (табл.3). Данная классификация использована для оценки динамики структурно-функционального состояния ЛЖ сердца на фоне лечения.

После комбинированной терапии в группе А2 отмечено статистически значимое снижение IVRT (с $87,92 \pm 19,41$ мс до $73,67 \pm 9,64$ мс; $p = 0,02$), а также миокардиального стресса в систолу и диастолу (табл. 4). Это привело к снижению стресс-объемных показателей (МСс/КСОИ, МСд/КДОИ) и повышению ФВ/МС в систолу и диастолу. Данные изменения свидетельствуют о положительном влиянии проводимой терапии на маркеры дезадаптивного ремоделирования ЛЖ.

При сравнении групп А1 и А2 после лечения было выявлено, что в последней значимо больше снижались МСс ($p = 0,04$) и МСд ($p = 0,02$). Это сопровождалось также достоверно более выраженным снижением показателя стресс-объем (МСс/КСОИ, $p = 0,02$;

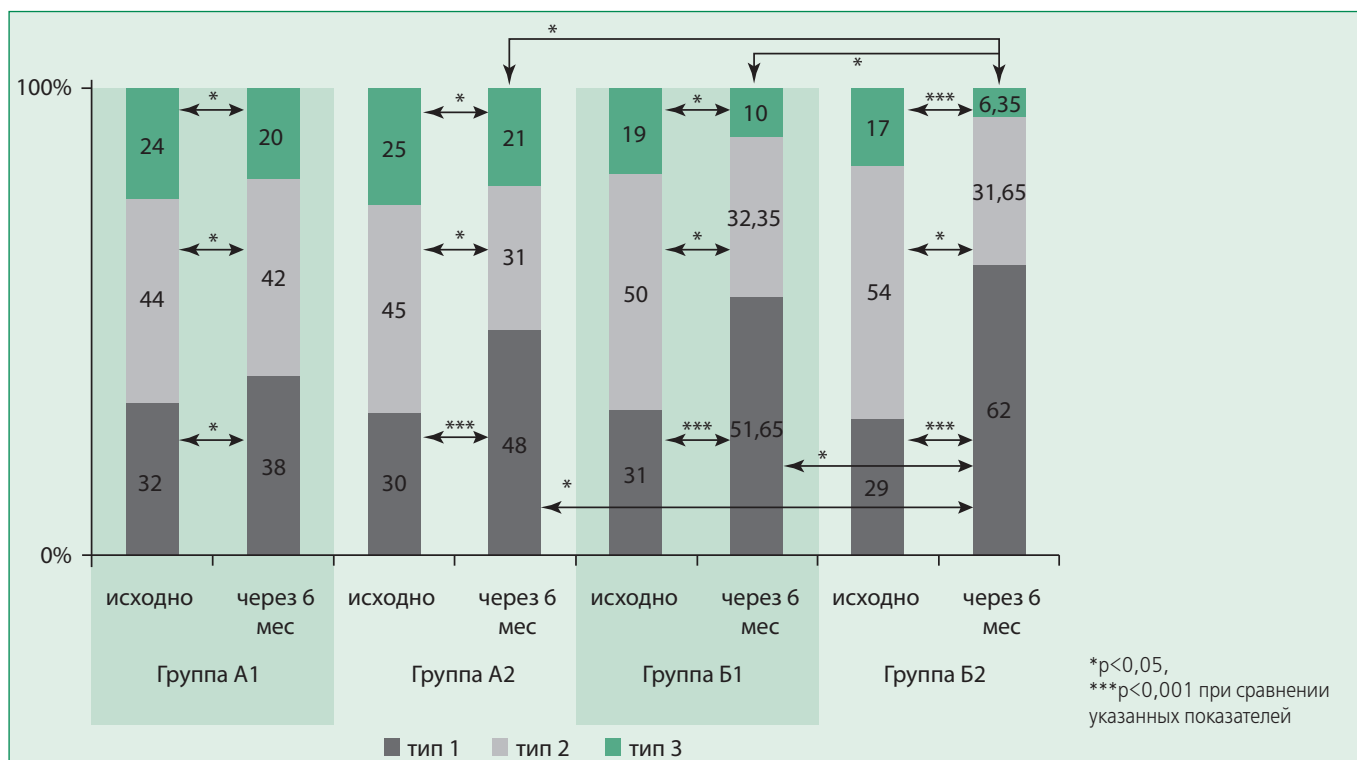


Рисунок 2. Распределение типов ремоделирования сердца у пациентов с артериальной гипертензией исследуемых групп

Таблица 4. Сравнение параметров ремоделирования левого желудочка у пациентов исследуемых групп на фоне проводимого лечения

Параметр	Группа А1		Группа А2		Группа Б1		Группа Б2	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	102,46 (90,24; 114,02)	100,14 (90,52; 113,69)	112,54 (89,56; 121,59)	104,16 (100,55; 112,84)	106,49 (93,29; 126,11)	91,7 (79; 118,69)*	98,44 (77,29; 108,64)	90,63 (76,91; 94,9)*††
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	47,23 (42,12; 53,59)	46,13 (39,85; 51,61)	50,85 (43,75; 63,01)	50 (44,95; 52,08)	48,3 (41,34; 57,51)	43,39 (37,06; 51,64)*	45,09 (34,85; 51,61)	35,95 (34,45; 44,64)*††
МСс, дин/см ²	154,29 (136,66; 182,09)	117,71 (112,19; 131,53)***	147,64 (130,73; 179,32)	101,06 (92,06; 109,35)***†	150,8 (132,83; 168,64)	117,43 (106,24; 129,31)***	159,17 (159,15; 188,8)	94 (86,65; 106,64)*†
МСд, дин/см ²	196,21 (173,79; 226,67)	147,77 (137,65; 153,65)***	184,87 (160,22; 205,41)	139,93 (119,14; 146,2)***†	185,53 (167,17; 210,94)	133,74 (125,23; 167,44)***	195,16 (182,64; 202,28)	126,77 (149,82; 204,76)*
КДД, мм рт.ст.	11,24 (7,75; 12,81)	10,79 (8,77; 11,86)	12,86 (11,13; 15,47)	9,85 (9,6; 16,24)	11,64 (7,96; 14,79)	10,5 (6,54; 14,09)	11,21 (7,69; 11,72)	9,43 (7,35; 12,33)
ИСИР, ед.	102,92 (95,2; 113,56)	109,05 (95,08; 120,64)	112,7 (97,54; 120,53)	119,84 (103,08; 126,8)	108,33 (99,69; 117,68)	115,18 (99,65; 128,72)	104,28 (100,09; 107,88)	109,72 (88,17; 121,95)
ИДИР, ед.	304 (259,93; 368,67)	340,49 (230,79; 406,56)	319,2 (265,41; 340,3)	311,19 (271,05; 315,31)	311,47 (276,9; 369,64)	338,77 (287,69; 384,47)	299,29 (295,24; 371,3)	274,43 (251,36; 284,33)*†
КДОИ, мл/м ²	58,91 (52,97; 64,44)	53,67 (48,61; 60,2)	54,95 (51,32; 68,7)	58,83 (56,85; 62,91)	59,52 (53,15; 66,24)	54,64 (50,97; 61,9)	57,5 (51,68; 70,46)	65,08 (60,33; 76,3)
МСс/КСОИ, ед.	8,08 (7,43; 9,76)	6,81 (6,06; 8,04)***	9,67 (7,95; 10,31)	5,63 (4,97; 6,62)*†	8,2 (6,93; 9,3)	6,8 (5,24; 8,74)*	8,69 (8,1; 9,01)	5,06 (4,34; 5,63)***†
МСд/КДОИ, ед.	3,42 (2,93; 3,78)	2,6 (2,39; 2,89)***	3,3 (2,94; 3,54)	2,16 (2,08; 2,28)***†	3,22 (2,84; 3,65)	2,71 (2,39; 3,05)*	3,52 (2,4; 4,27)	2,85 (2,03; 3,22)***
ФВ/МСс, ед.	0,42 (0,36; 0,51)	0,57 (0,52; 0,62)***	0,45 (0,38; 0,57)	0,69 (0,63; 0,81)*†	0,45 (0,38; 0,54)	0,58 (0,5; 0,66)***	0,39 (0,37; 0,41)	0,73 (0,64; 0,82)*†
ФВ/МСд, ед.	0,35 (0,3; 0,39)	0,5 (0,43; 0,53)***	0,38 (0,37; 0,41)	0,58 (0,48; 0,69)***†	0,36 (0,33; 0,4)	0,45 (0,4; 0,5)***	0,33 (0,32; 0,36)	0,41 (0,37; 0,45)*

* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ при сравнении с исходным значением; † $p < 0,05$ при сравнении с аналогичным показателем противоположной группы (А2-А1; Б2-Б1);
† $p < 0,05$ при сравнении с аналогичным показателем группы А2. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление;
ОХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; ИСс и ИСд – индекс сферичности в систолу и диастолу, соответственно; МСс и МСд – миокардиальный стресс в систолу и диастолу, соответственно; КДД – конечно-диастолическое давление;
КДНС – конечно-диастолическое напряжение стенки левого желудочка; ИСИР и ИДИР – интегральный систолический и диастолический индексы ремоделирования;
ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка; КСОИ и КДОИ – конечно-систолический и конечно-диастолический объемы, индексированные к площади поверхности тела; ФВ – фракция выброса

МСд/КДОИ, $p < 0,001$) и повышением ФВ/МС (в систолу, $p = 0,03$ и диастолу, $p = 0,04$) (табл. 4). Данный эффект реализуется посредством дополнительных эффектов статинов, которые включают в себя улучшение эндотелиальной функции, связанное с индукцией синтазы оксида азота, снижением оксидативного стресса и торможением ингибитора активатора плазмино-

гена, не зависящее от снижения ЛПНП [22].

После терапии в группе А2 статистически значительно уменьшилось количество лиц со 2 и 3 типом ремоделирования ЛЖ по сравнению с пациентами группы А1 (рис. 2). Увеличение пациентов с 1 (компенсированным) типом РС в группе А2 было более выражено, чем в группе А1 (рис. 2). Полученные результаты свидетель-

ствуют о благоприятном влиянии комбинированной терапии иАПФ и статином на маркеры дезадаптивного ремоделирования (ИСИР, КДД).

После 6 месяцев лечения в группе Б2 значимо снизилась ММЛЖ/ППТ, ММЛЖ/рост^{2,7} и ОТС. Изменения геометрии ЛЖ также сопровождались значимым снижением МС в систолу и диастолу, снижением ИДИР и улучшением структурно-функциональных параметров ЛЖ (уменьшением стресс-объемных показателей и увеличением показателей ФВ/МС) (табл. 4).

При сравнении групп Б1 и Б2 после лечения было выявлено, что в последней более значимо уменьшались ММЛЖ/ППТ, ММЛЖ/рост^{2,7}, ОТС, МСс, что сопровождалось снижением МСс/КСОИ и увеличением ФВ/МСс в той же группе (табл. 4). В отличие от группы Б1 в группе Б2 выявлялось снижение ИДИР ($p=0,02$).

В группе Б2 после лечения снизилось количество лиц с 3 ($p<0,001$) и 2 ($p=0,04$) типами ремоделирования ЛЖ и возросла доля лиц с 1 типом ремоделирования ЛЖ ($p<0,001$) (рис. 2). В группе Б2 после лечения произошло более значимое по сравнению с группой Б1 увеличение доли лиц с 1 типом ($p=0,03$) и снижение количества пациентов с 3 типом ремоделирования ЛЖ ($p=0,01$).

В обоих случаях комбинированного лечения блокаторами РААС (иАПФ и АРА II) и статинами показано независимое влияние гиполипидемических средств на ремоделирование сердца и синергизм эффектов с блокаторами РААС (в виде снижения миокардиального стресса, показателей стресс-объем, массы миокарда ЛЖ и увеличения показателей ФВ/МС) (табл. 4).

Таким образом, показано, что при лечении больных АГ статины имеют кардиопротективный эффект, не зависящий от изученной базовой терапии.

Для поиска наиболее эффективной комбинации блокаторов РААС со статином проводилось сравнение эффектов указанных комбинаций после лечения в группах А2 и Б2. Обнаружено, что при неосложненной АГ комбинация АРА II со статином вызывала большее снижение ММЛЖ, индексированной как к ППТ (на 3% в группе А2 и на 9% в группе Б2; $p<0,001$), так и к росту^{2,7} (на 2,5% в группе А2 и на 6% в группе Б2; $p=0,01$) (табл. 4). Таким образом, комбинация АРА II и статинов у больных с изолированной АГ имеет более значимые возможности профилактики гипертрофии ЛЖ.

После лечения выявлен статистически значимо больший прирост доли лиц с 1 типом РС ($p=0,01$) и снижение пациентов с 3 типом РС ($p=0,03$) в группе Б2 по сравнению с группой А2. Это может свидетельствовать о более эффективной кардиопротекции при лечении АРА II и статином, нежели иАПФ и статином.

Обсуждение результатов

В клинической практике нет однозначных подходов к назначению статинов при лечении больных АГ без дис-

липидемии. Значительно чаще назначается антигипертензивная терапия, нежели сочетанное лечение со статинами для больных АГ [23]. Например, по данным Schwartz J.S. et al. [24], у пациентов, одновременно страдающих АГ и дислипидемией, в 36% случаев вообще не назначается ни антигипертензивная, ни гиполипидемическая терапия, а лечение только АГ и только дислипидемии осуществляется в 32% и 9% случаев, соответственно. При этом лишь у 23% больных осуществлялось воздействие на два ФР одновременно. Более того, даже если больным АГ и дислипидемией одновременно будет назначена антигипертензивная и гиполипидемическая терапия, в дальнейшем возникает проблема приверженности длительному лечению этими препаратами. Так, по данным Law M. et al. [5], из 8406 больных, находящихся на двух режимах лечения, через 6 месяцев только 36% больных остаются на антигипертензивной и гиполипидемической терапии ЛЖ, что и послужило поводом для исследования в данном направлении.

Нельзя не отметить тот факт, что изучение синергизма антигипертензивной и гиполипидемической терапии уже становилось предметом ряда клинических исследований (основное внимание в этих работах уделялось контролю АД) [25]. Например, по данным R.H. Chapman et al. [26], трехмесячная терапия правастатином и симвастатином больных АГ и гиперхолестеринемией, находящихся на диете и принимающих антигипертензивные средства, обеспечивает достоверно большее снижение САД и ДАД ($-11,3\pm 3/-10,6\pm 2\%$) по сравнению с пациентами, не получающими статины ($-6,6\pm 2/-6,1\pm 2\%$, $p<0,05$). Примечательно, что статины усиливали антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ и антагонистов кальция, но не бета-адреноблокаторов (в основном атенолола) и диуретиков [26].

Для того чтобы выяснить, имеются ли дополнительные эффекты при комбинированной терапии АРА II и статином при АГ, мы исследовали влияние комбинированной терапии на параметры ремоделирования ЛЖ.

Во многих экспериментальных работах было показано, что статины могут способствовать регрессу гипертрофии миокарда и его фиброза путем воздействия на механизмы, участвующие в возникновении и прогрессировании ремоделирования сердечной мышцы, например воздействием на сигнальные молекулы, осуществляющие контроль за функцией сократительных белков [9] и принимающие участие в процессе ремоделирования сердца посредством влияния на коллаген I типа, а также на тяжелоцепочечные ферменты фатального миозина [27], или снижением эффекта накопления внутриклеточного Ca^{2+} , связанного с аноксией [28].

В нашем исследовании эффект лечения статинами оказался выражен во влиянии на маркеры ремоделирования: снижение ИДИР, IVRT, уменьшения индексов

массы миокарда ЛЖ, миокардиального стресса в систолу и диастолу, оптимизации соотношения ФВ/МС.

Полученные данные о синергизме эффектов антигипертензивной и гиполипидемической терапии в очередной раз подтверждают возможность использования данной комбинации для достижения основной цели лечения больных АГ, а именно — максимального снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Комбинация АРА II со статинами у больных с АГ пациентов позволяет достичь большего кардиопротективного эффекта, что согласуется с данными иных исследований [26].

Заключение

Таким образом, подключение к блокаторам РААС гиполипидемической терапии статином (Лескол-форте, Новартис) у больных с АГ вне зависимости от наличия

дислипидемии может оказывать значимое влияние на факторы дезадаптивного ремоделирования ЛЖ, улучшая структурно-функциональное состояние ЛЖ. Это позволяет предположить о наличии кардиопротективного эффекта у статинов и может расширить перечень показаний к их применению.

Полученные данные о синергизме эффектов антигипертензивной и гиполипидемической терапии подтверждают возможность использования данной комбинации для достижения основной цели лечения больных АГ, а именно — максимального снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Применение комбинации АРА II со статинами у больных АГ в нашем исследовании позволила достичь большего кардиопротективного эффекта, чем комбинация иАПФ со статинами.

Литература

- Aronov D.M. Profilaktika i lechenie ateroskleroza. M.: Triada-X; 2000. Russian (Аронов Д.М. Профилактика и лечение атеросклероза. М.: Триада-Х; 2000).
- Dupuis J., Tardif J.C., Cernacek P., Thérioux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: the RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation* 1999;99(25):3227-33.
- Buchwald H., Varco R.L., Matts J.P. et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia: report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med* 1990;323(14):946-55.
- Halcox J.P., Deanfield J.E. Beyond the laboratory: clinical implications for statin pleiotropy // J.P. Halcox, J.E. Deanfield. *Circulation* 2004;109(21 Suppl 1):II42-8.
- Law M., Wald N.J. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment. *Lancet* 2006;367(9509):469-70.
- Gao L., Wang W., Li Y.L. et al. Simvastatin therapy normalizes sympathetic neural control in experimental heart failure: roles of angiotensin II type 1 receptors and NAD(P)H oxidase. *Circulation* 2005;112(12):1763-70.
- Kannel W.B. Left ventricular hypertrophy by Electrocardiogram: prevalence, incidence and mortality in the Framingham Heart Study // W.B. Kannel, I. Gordon, D. Offett // *Ann Intern Med.* — 1969. — Vol. 71. — P. 89-112.
- Crisby M. Modulation of the inflammatory process by statins. *Timely Top Med Cardiovasc Dis* 2005;9:E3.
- 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.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Lancet* 1994;344(8934):1383-9.
- Brunner H.R. Experimental and clinical evidence that angiotensin II is an independent risk factor for cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;87(8A):3C-9C.
- Teplova N.V. Clinical efficacy of angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2004; 12(9): 523-527. Russian (Теплова Н.В. Клиническая эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении артериальной гипертензии. *Русский медицинский журнал* 2004; 12(9): 523-527).
- National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7(6) suppl 2:1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7(6) Приложение 2:1-32).
- Rogoz A.N. Ambulatory blood pressure monitoring. *Serdtshe* 2002;1(5):240-242. Russian (Порога А.Н. Суточное мониторирование артериального давления. *Сердце* 2002;1(5):240-242).
- Cheitlin M.D., Alpert J.S., Armstrong W.F. et al. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1997;95(6):1686-744.
- Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55(4):613-8.
- de Simone G., Daniels S.R., Devereux R.B. et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(5):1251-60.
- Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Orlova Ya.A. Magnetic resonance imaging in the evaluation of left ventricular remodeling in patients with heart failure. *Kardiologiya* 1996;4:15-23. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. Магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью. *Кардиология* 1996;4:15-23).
- Vasyuk Yu.A. Capabilities and limitations of echocardiography in the assessment of left ventricular remodeling in CHF. *Serdechnaya nedostatochnost'* 2003;4(2):107-110. Russian (Васюк Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН. *Сердечная недостаточность* 2003;4(2):107-110).
- Kuznetsov G.E. Evaluation of left ventricular function with position changes to its geometry in patients with heart failure against a background of coronary heart disease. *Serdechnaya nedostatochnost'* 2002;3(6):292-294. Russian (Кузнецов Г.Э. Оценка функции левого желудочка с позиции изменений его геометрии у больных сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца. *Сердечная недостаточность* 2002;3(6):292-294).
- Störk T.V., Müller R.M., Piske G.J. et al. Noninvasive measurement of left ventricular filling pressures by means of transmitral pulsed Doppler ultrasound. *Am J Cardiol* 1989;64(10):655-60.
- Sorrentino S., Landmesser U. Nonlipid-lowering Effects of Statins. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2005;7(6):459-66.
- Ashida T. Treatment of hypertension with dyslipidemia. *Nippon Rinsho* 2001;59(5):978-82.
- Schwartz J.S., McLaughlin T., Griffin D. et al. Adherence to chronic therapy among patients treated for hypertension, dyslipidemia, or both. Abstracts of 52th Annual Scientific Session of American College of cardiology. Chicago: ACC; 2003. P. 1.
- Pitt B. Potential role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of atherosclerosis. *Eur Heart J* 1995;16 Suppl K:49-54.
- Chapman R.H., Benner J.S., Pettrilla A.A. et al. Adherence with concomitant antihypertensive and lipid-lowering therapy. Abstracts of 9th Annual International Meeting of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; 2004. P.2.
- Bauersachs J., Galuppo P., Fracarrolo D. et al. Improvement of left ventricular remodeling and function by hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibition with cerivastatin in rats with heart failure after myocardial infarction. *Circulation* 2001;104(9):982-5.
- Bastiaanse E.M., Atsma D.E., Kuijpers M.M. et al. Simvastatin-sodium delays cell death of anoxic cardiomyocytes by inhibition of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger. *FEBS Lett* 1994;343(2):151-4.

Поступила 29.11.2010
Принята в печать 03.12.2010

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ДЕЗАГРЕГАНТНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО И ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ПРЕПАРАТА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В КИШЕЧНО-РАСТВОРИМОЙ ФОРМЕ У ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ. ПРОСТОЕ СЛЕПОЕ ПЕРЕКРЕСТНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (ИКАР)

С.Ю. Марцевич¹, С.Н. Толпыгина^{1*}, Е.С. Бойченко², Р.Э. Дубинская², Ю.В. Лукина¹, В.П. Воронина¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.

101990 Москва, Петроверигский переулок, 10

² Поликлиника № 2 Медико-санитарной части Главного управления внутренних дел по г. Москве.

115054 Москва, ул. Зацепы, 40

Сравнительное изучение дезагрегантной эффективности оригинального и воспроизведенного препарата ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой форме у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Простое слепое перекрестное рандомизированное контролируемое исследование (ИКАР)

С.Ю. Марцевич¹, С.Н. Толпыгина^{1*}, Е.С. Бойченко², Р.Э. Дубинская², Ю.В. Лукина¹, В.П. Воронина¹

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

² Поликлиника № 2 Медико-санитарной части Главного управления внутренних дел по г. Москве. 115054 Москва, ул. Зацепы, 40

Цель. Сравнить дезагрегантную способность оригинального и воспроизведенного препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК), выпускаемых в виде таблеток в кишечнорастворимой оболочке, у больных высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы. В исследование включены 30 пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и показаниями к применению препаратов АСК. До начала активного лечения больным, продолжавшим обычную для них терапию, на 3 нед отменяли антиагреганты. На следующем визите пациенту выдавали один из исследуемых препаратов согласно схеме рандомизации. Изучаемые препараты принимались утром в одно и то же время. Контрольный визит проводился через 3 нед. Через 21 день после отмены первого изучаемого препарата проводили второй аналогичный курс терапии с другим изучаемым препаратом. На каждом визите перед приемом препарата отбирали пробы крови для определения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов; измеряли артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Дезагрегантную эффективность препаратов АСК оценивали по влиянию на спонтанную и АДФ-индуцированную агрегационную способность тромбоцитов. Агрегационную способность тромбоцитов определяли турбидиметрическим методом по изменению светопропускающей способности образца крови при образовании агрегатов после 2-х мин экспозиции. В качестве индуктора агрегации использовали раствор АДФ в трех концентрациях (0,5; 1 и 2 мкмоль).

Результаты. Достоверных различий между сравниваемыми препаратами при ежедневном приеме по влиянию на агрегационную способность тромбоцитов, АД, ЧСС не выявили. Признаки дезагрегации после 3 нед терапии выявлены у 65, 34,5 и 31% больных при индукции АДФ в дозе 0,5, 1 и 2 мкмоль на фоне приема тестируемого и 65,4, 42,3 и 31% больных на фоне приема оригинального препаратов АСК ($p > 0,05$). Нежелательных явлений, связанных с приемом изучаемых препаратов, не было.

Заключение. Джентерический препарат АСК Тромбопол® 75 мг (Фармацевтический завод Польфарма АО, Польша) и оригинальный препарат Аспирин® Кардио (Bayer AG, Германия) эквивалентны по дезагрегантному действию и переносимости.

Ключевые слова: сравнительное исследование, оригинальный препарат, дженерик, агрегация тромбоцитов, ацетилсалициловая кислота.

РФК 2010;6(6):796-802

Comparison of antiplatelet efficacy of original and generic enterosoluble acetylsalicylic acid in patients with high cardiovascular risk. Simple blind crossed randomized controlled study (IKAR)

S.Yu. Martsevich¹, S.N. Tolpygina^{1*}, E. S. Boychenko², R.E. Dubinskaya², Yu.V. Lukina¹, V.P. Voronina¹

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

² Polyclinic № 2 of the Central Internal Affairs Directorate for Moscow. Zatspe ul.40, Moscow, 115054 Russia

Aim. To compare the antiplatelet efficacy of the original and generic enterosoluble tableted acetylsalicylic acid (ASA) in patients with high cardiovascular risk.

Material and methods. Patients ($n=30$) with high cardiovascular risk and indications for the ASA therapy were included in the study. Antiplatelet agents were withdrawn 3 weeks before study start (wash-out period). Study drugs were distributed at the start visit according to the randomization scheme. The first study drug course was 3 weeks, then next wash-out period lasting 3 weeks, and at last the second study drug course during 3 weeks occurred. Blood samples were taken; blood pressure and heart rate were recorded before and after therapies. ASA antiplatelet effect was evaluated by spontaneous and ADP-induced platelet aggregation assessment. Platelet aggregation was determined by the change turbidimetric translucent ability of the blood sample during the formation of aggregates after 2 minutes of exposure. ADP solution of three concentrations (0.5, 1 and 2 μ Mol) was used as an inductor of aggregation.

Results. Significant differences between the compared drugs in effect on platelet aggregation, blood pressure and heart rate were not found. Signs of platelet desaggregation after 3 weeks of generic ASA therapy were found in 65, 34.5 and 31% of patients when aggregation was tested with ADP 0.5, 1 and 2 μ Mol respectively. Desaggregation was revealed in 65.4, 42.3 and 31% of patients treated with original ASA ($p > 0.05$) in the same test and the same ADP inducing concentration. Adverse events associated with study drugs were not registered.

Conclusion. ASA generic Trombopol® 75 mg (Pharmaceutical Factory Polpharma SA, Poland) and ASA original Aspirin® Cardio (Bayer AG, Germany) are equivalent in antiplatelet effect and tolerability.

Key words: comparative study, the original drug, generic, platelet aggregation, acetylsalicylic acid.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):796-802

*Автор, ответственный за переписку (corresponding author): stolpygina@gnicpm.ru

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Толпыгина Светлана Николаевна — к.м.н., в.н.с. того же отдела

Лукина Юлия Владимировна — к.м.н., с.н.с. того же отдела

Воронина Виктория Петровна — к.м.н., с.н.с. того же отдела

Бойченко Елена Степановна — врач-терапевт поликлиники №2

МСЧ ГУВД по г. Москве

Дубинская Римма Эдуардовна — к.м.н., врач-терапевт той же поликлиники

Введение

Различные клинические проявления атеротромбоза являются лидирующими причинами смертности населения в экономически развитых странах. По данным ВОЗ, в 2000 году доля смертей от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний составила 52% в структуре общей смертности, превосходя онкологические (24%) и инфекционные заболевания (19%) [1]. Нарушения свертываемости крови играют важную роль в патогенезе атеросклероза, инфаркта миокарда, ухудшении микроциркуляции и других патологических состояний. Тесная взаимосвязь процессов атерогенеза и тромбообразования делает патогенетически оправданным проведение долговременной антитромботической терапии с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Известно, что тромбоциты первыми реагируют на разрыв атеросклеротической бляшки и составляют основу для формирования артериального тромба [2,3]. Таким образом, ведущая роль в профилактике осложнений атеросклероза принадлежит препаратам, ингибирующим агрегацию тромбоцитов [4-7]. Одним из самых распространенных дезагрегантов является ацетилсалициловая кислота (АСК), механизм действия которой связан с угнетением циклооксигеназы (ЦОГ) — основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты, являющейся предшественником простагландинов. Последние играют ведущую роль в патогенезе воспаления, боли, лихорадки и тромбоза А2, вызывающего агрегацию тромбоцитов. Снижение риска развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта обеспечивает применение кишечнорастворимых форм АСК [8]. Однако стоимость таких форм АСК существенно превосходит обычную. В силу необходимости длительного приема с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) стоимость лечения препаратами АСК, как и безопасность, приобретают существенное значение. Облегчить финансовое бремя пациентов может более широкое использование менее дорогих дженерических лекарственных препаратов. С учетом экономической целесообразности ВОЗ в последние 20-25 лет настоятельно рекомендует странам с ограниченными ресурсами ориентировать свое лекарственное снабжение преимущественно на закупки дженериков [9]. Количество дженериков для некоторых препаратов исчисляется десятками (например, для эналаприла их известно более 70) и обычно прямо пропорционально длительности и успешности использования препарата. Доля дженерических препаратов на российском фармацевтическом рынке (по различным данным) составляет от 78 до 95% [10].

Главным преимуществом дженерика является меньшая стоимость по сравнению с оригинальным препаратом, а потенциальным недостатком — неполное со-

ответствие по клиническим свойствам. Производители дженериков по своему техническому уровню очень неоднородны, соответственно, и эффективность, безопасность и фармацевтические свойства (например, стабильность) дженериков колеблются в значительных пределах. Только при точном соблюдении технологии производства и подтверждении его качества в исследованиях биоэквивалентности и клинических исследованиях можно быть уверенным в том, что препарат-дженерик обеспечивает тот же терапевтический эффект, что и оригинальный препарат, и является безопасным и эффективным [4]. В российской практике достаточно редко проводятся исследования, комплексно оценивающие клиническую эквивалентность под контролем концентрации, и даже просто сравнительные исследования клинического эффекта оригинального и дженерического препаратов. Эквивалентность дженерика оригинальному препарату доказывают с помощью исследований по фармакокинетической эквивалентности (биоэквивалентности). Немногочисленные клинические исследования демонстрируют весьма неоднозначную картину соответствия дженерика оригинальному препарату. Если в ряде случаев наблюдалось полное или почти полное соответствие эффективности оригинального препарата и дженерика [11-13], то в других случаях такого соответствия выявить не удалось [14-16].

Оригинальный препарат АСК в кишечнорастворимой оболочке Аспирин® Кардио давно известен и пользуется заслуженной популярностью. Недавно на российском рынке появился новый дженерический препарат АСК — Тромбопол®, выпускаемый Фармацевтическим заводом Польшфарма АО, Польша.

Изучение клинической эквивалентности этих препаратов представляет значительный практический интерес, поскольку позволяет оценить их сравнительную клиническую эффективность, а также безопасность терапии этими препаратами.

Цель исследования — сравнительное изучение дезагрегантной способности таблетированных препаратов АСК в кишечнорастворимой оболочке — Тромбопол® 75 мг (Фармацевтический завод Польшфарма АО, Польша) и Аспирин® Кардио 100 мг (Bayer AG, Германия) — у больных высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы

Дизайн исследования

Исследование выполнено простым слепым рандомизированным перекрестным методом у больных высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Схема проведения исследования и процедуры, выполнявшиеся в процессе исследования, представлены в табл. 1.

Таблица 1. Расписание процедур исследования ИКАР

Визиты	Визит T ₋₁	Первый курс		Второй курс	
		Визит T ₀	Визит T ₁	Визит T' ₀	Визит T' ₁
Процедуры визита	Скрининг и начало 1-го отмывочного периода*	Рандомизация	Начало 2-го отмывочного периода	Начало 2-го курса	Завершение исследования
Период исследования	-3 недели	0	3 недели	6 недель	9 недель
Подписание информированного согласия	х				
Анамнез	х				
Учет антиагрегантной терапии	х				
Учет сопутствующей терапии	х	х	х	х	х
Физикальный осмотр	х	х	х	х	х
Измерение роста, веса	х				
Измерение АД и ЧСС	х	х	х	х	х
Анализ крови на агрегацию тромбоцитов		х	х	х	х
ЭКГ	х				
Выдача исследуемых препаратов		х		х	
Возврат исследуемых препаратов			х		х
Учет нежелательных явлений		х	х	х	х

*Если пациент не принимал антиагрегантную терапию в течение 3-х недель перед визитом, то визит скрининга и рандомизации мог быть совмещен

Отбор пациентов

В исследование были включены 30 пациентов (14 мужчин и 16 женщин). Все пациенты на момент включения получали плановую терапию по лечению имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний.

Критерии включения в исследование:

- возраст не менее 18 лет;
- наличие показаний к применению препаратов АСК (ИБС, СД, мерцательная аритмия, перенесенный инсульт, церебральный и периферический атеросклероз и др.);
- для женщин — отрицательный тест на беременность и согласие придерживаться адекватных методов контрацепции (в случае использования гормональных контрацептивов они должны быть отменены не менее чем за 2 месяца до начала исследования);
- наличие письменного согласия пациента на включение в исследование.

Критерии невключения в исследование:

- тяжелая артериальная гипертония (систолическое АД ≥ 180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД ≥ 110 мм рт.ст.), не контролируемая приемом антигипертензивных препаратов;
- серьезные сопутствующие заболевания, требующие медикаментозного лечения;
- эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в анамнезе;

• клинически значимые нарушения функции почек и печени;

- аспиринная бронхиальная астма;
- геморрагический синдром;
- авитаминоз К;
- отягощенный аллергологический анамнез, лекарственная непереносимость, повышенная чувствительность к компонентам изучаемых препаратов;
- прием более чем 10 ед. алкоголя в неделю или анамнестические сведения о злоупотреблении психоактивными веществами или лекарственными препаратами;
- участие в любых клинических испытаниях лекарственных препаратов за последние 30 дней;
- любые другие медицинские или хирургические состояния, которые, по мнению исследователя, противоречат критериям включения, увеличивают степень риска для больного, могут стать причиной досрочного прекращения его участия в исследовании или затруднят трактовку результатов последнего;
- беременность и период лактации.

Изучаемые препараты

Международное непатентованное название: ацетилсалициловая кислота.

Препарат тестируемый: Тромбопол® (фармацевтический завод Польша АО, Польша), таблетки по 75 мг.

Препарат сравнения: Аспирин® Кардио (Bayer AG, Германия), таблетки по 100 мг.

Рандомизация пациентов

Последовательность назначения курсов тестируемого и референсного препарата для каждого больного определялась путем рандомизации методом случайных чисел. Исследуемые препараты выдавались в одинаковых немаркированных полиэтиленовых пакетиках объемом 50 мл с пластиковой кулиской в количестве, достаточном до следующего визита.

Оценка показателей эффективности

Агрегационная способность тромбоцитов определялась по изменению светопропускающей способности образца крови при образовании агрегатов после 2-х минут экспозиции. В качестве индуктора агрегации использовался раствор АДФ в трех концентрациях (0,5; 1 и 2 мкм). Агрегация тромбоцитов определялась турбидиметрическим методом Born/O'Brien (Born G., 1962) на автоматическом двуканальном лазерном компьютеризированном агрегометре модели 220LA производства НПФ «Биола» Россия с применением программы «AGGR, версия 2.01»). Принцип регистрации агрегации тромбоцитов данным методом заключается в том, что при образовании агрегатов происходит изменение светопропускания образца. Если до добавления индуктора суспензия тромбоцитов более мутная, чем среда без тромбоцитов, то при агрегации наблюдается типичная картина увеличения светопропускания. Кривая изменения интенсивности прошедшего через образец света записывается регистратором, и по ней делают выводы о «степени» агрегации тромбоцитов. Уровень светопропускания богатой тромбоцитами плазмы принимают за 0%, а обедненной тромбоцитами плазмы — за 100%. Регистрация изменений среднего радиуса агрегатов основывается на анализе флуктуаций светопропускания, вызванных хаотическим изменением количества тромбоцитов и их агрегатов в оптическом канале устройства.

Оценка достаточности антиагрегантного эффекта АСК проводилась по следующим показателям агрегации тромбоцитов: снижению АДФ-индуцированной (0,5, 1 и 2 мкг/мл) агрегации тромбоцитов; стабильному отсутствию второй фазы (волны) агрегации с малой дозой АДФ 0,5 мкг/мл; возможным признакам дезагрегации. Отсутствие этих признаков свидетельствует о неэффективном действии АСК.

Протокол проведения исследования

Перед включением в исследование пациенту, соответствующему критериям отбора, предоставлялась полная информация об изучаемых препаратах, цели, задачах и методах исследования, после чего он подписывал Информированное согласие на участие в исследовании. До начала исследования все пациенты проходили предварительное обследование (визит T_0),

включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, измерение параметров гемодинамики (АД, ЧСС), регистрацию ЭКГ в 12-ти отведениях. До начала активного лечения у больных, продолжающих прием обычной сердечно-сосудистой терапии, на 2-3 недели отменялась антиагрегантная терапия («период отмывания»). Через 3 недели пациенту выдавался один из исследуемых препаратов согласно схеме рандомизации с рекомендацией принимать 1 таблетку утром в одно и то же время. Первый прием препарата осуществлялся в клинике в присутствии врача (визит T_0). Непосредственно перед приемом отбирались пробы крови для определения агрегации тромбоцитов; измерялись АД и ЧСС. Следующий визит (T_1) назначался через 3 недели, натошак, не принимая исследуемые препараты, через 24 ± 1 час после приема очередной таблетки. На визите T_1 проводились те же исследования, что и на визите T_0 .

Через 21 день после отмены первого изучаемого препарата проводился второй аналогичный курс терапии с другим изучаемым препаратом. Визиты в клинику (T'_0 и T'_1) и процедуры проводились по той же схеме.

Для исключения влияния препаратов АСК на течение АГ измеряли АД в покое на доминантной руке в положении сидя после 5 минут отдыха с помощью прибора для измерения АД производства MediTech (США). ЧСС отсчитывали в течение 1 мин.

Длительность исследования для каждого пациента составила 9-12 недель: два курса активного лечения каждым препаратом продолжительностью 3 недели и два 2-3-недельных периода отмены антиагрегантной терапии перед началом каждого курса на фоне продолжающейся базовой терапии. В табл. 1 представлены все процедуры, выполнявшиеся в процессе исследования.

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc.) с использованием как стандартных методов описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т.д.), так и известных критериев значимости (t-критерий Стьюдента, Фишера, Манна-Уитни и т.д.) методом параметрической статистики, т.к. количество пациентов и правильность распределения позволяли это. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение среднего.

Результаты исследования

В исследование включены 30 пациентов, полностью завершили исследование — 26 пациентов, исключены из исследования — 4 пациента (все из-за нарушения протокола в виде отклонения от графика визитов). Исходная клиническая характеристика пациентов и факторы риска представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2. Исходная клиническая характеристика больных ($M \pm SD$, $n=30$)

Параметр	Значение
Возраст, лет	$57,7 \pm 11,3$
Рост, см	$170,2 \pm 7,4$
Вес, кг	$91 \pm 16,1$
ЧСС, уд/мин	$71,5 \pm 8,2$
САД, мм рт.ст.	$141,8 \pm 19,0$
ДАД, мм рт.ст.	$85,7 \pm 9,9$

Таблица 3. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний ($n=30$)

Фактор риска	N (%)
Основные	
Возраст >55 лет для мужчин и >65 лет для женщин	17 (56,6)
Курение	9 (30)
Гиперлипидемия ($ОХС > 6,5$ ммоль/л)	27 (90)
Сахарный диабет	12 (40)
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (>55 лет для мужчин и >65 лет для женщин)	18 (33,3)
Дополнительные	
ХС ЛПВП <1 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин	5 (17)
ХС ЛПНП >5 ммоль/л	10 (30)
Нарушение толерантности к глюкозе	15 (50)
Гиподинамия	24 (80)
Ожирение	23 (80)
Социально-экономические факторы	8 (27)
Поражение органов-мишеней	
Гипертрофия левого желудочка	20 (67)
Протеинурия	1 (3)
Креатинин сыворотки >114 мкмоль/л для мужчин и >97 мкмоль/л для женщин	2 (6)
Ультразвуковые или рентгенологические признаки атеросклеротических бляшек на магистральных артериях	13 (43)
10-летний риск развития сердечно-сосудистых осложнений по SCORE	
Высокий	6 (20)
Очень высокий	24 (80)

Исходно антигипертензивную терапию получали 27 (90%) больных, гиполипидемическую (статины) — 13 (43%), антиагрегантную (аспирин) — 2 (7%), сахароснижающую — 9 (30%). В качестве антигипер-

тензивной и/или антиангинальной терапии 16 (53%) больных получали бета-блокаторы, 4 (13,3%) — антагонисты кальция, 21 (70%) — ингибиторы АПФ, 15 (50%) — диуретики в виде монотерапии или в комбинации. В среднем пациенты принимали 3 препарата для лечения ССЗ.

У 15 (50%) пациентов имелась ишемическая болезнь сердца (ИБС), 10 (33%) из них перенесли в прошлом инфаркт миокарда, у 27 (90%) пациентов имелась артериальная гипертензия 1-2 ст., у 12 (40%) больных — сахарный диабет 2 типа, у 2 (6,6%) — мерцательная аритмия, у 14 (46,6%) — цереброваскулярная болезнь, а 1 (3,3%) пациент имел в анамнезе перенесенный инсульт. Все пациенты с ИБС были в стабильном состоянии, 2 (6%) из них эпизодически принимали сублингвально нитроглицерин для купирования эпизодов стенокардии.

Влияние изучаемых препаратов АСК на агрегацию тромбоцитов

Антиагрегантную эффективность изучаемых препаратов АСК оценивали по влиянию на АДФ-индуцированную агрегационную способность тромбоцитов (табл. 4).

Трехнедельный прием обоих препаратов приводил к достоверному снижению агрегации тромбоцитов, индуцированную как низкими (0,5 и 1,0 мкмоль), так и высокими концентрациями АДФ (2,0 мкмоль). Также достоверно возрастал процент выявления элементов дезагрегации на фоне приема обоих препаратов АСК. При этом достоверных межгрупповых различий не выявлено.

На фоне приема обоих препаратов АСК также были выявлены признаки дезагрегации, появившиеся после трех недель терапии: у 65, 34,5 и 31% больных при индукции АДФ в дозе 0,5, 1 и 2 мкмоль на фоне приема Тромбопола® и 65,4, 42,3 и 31% больных на фоне приема оригинального препарата АСК (межгрупповые различия статистически недостоверны).

Поскольку в нашем исследовании изучалась только АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, то критерий Баркагана для оценки аспиринорезистентности, основанный на оценке адреналин-индуцированной агрегации, не применялся.

Таким образом, проведенный анализ не выявил достоверных различий в дезагрегантной активности сравниваемых препаратов АСК (оригинального и дженерического), выпускаемых в кишечнорастворимой форме несмотря на различия в дозе АСК.

Анализ побочных эффектов

Трехнедельный прием обоих препаратов не оказывал достоверного влияния на параметры гемодинамики (АД и ЧСС) у больных, получающих антигипертензив-

Таблица 4. Влияние изучаемых препаратов АСК на агрегацию тромбоцитов $M \pm SD$ ($n=26$)

Параметр	Тестируемый препарат		Препарат сравнения	
	Исходно	Через 3 нед	Исходно	Через 3 нед
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	242,5 $\pm$ 45	255,4 $\pm$ 55,7	249,5 $\pm$ 52	259 $\pm$ 53,8
Индукцированная агрегация 0,5 мкМ АДФ	58,8 $\pm$ 17,9	46,5 $\pm$ 16,3**	60,5 $\pm$ 18,8	44 $\pm$ 14,1**
(max светопропускание 1 мкМ АДФ)	66,8 $\pm$ 13,2	55 $\pm$ 9,9**	66 $\pm$ 12,4	54,5 $\pm$ 13,1**
на 2 мин, %) 2 мкМ АДФ	67,9 $\pm$ 10,9	59,9 $\pm$ 10**	68 $\pm$ 10,8	60,7 $\pm$ 11,5*

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ – в сравнении с исходным значением до начала лечения. По всем показателям при сравнении с противоположной группой $p > 0,05$

ную терапию, что согласуется с данными литературы.

Побочных эффектов, связанных с приемом исследуемого препарата, ни при приеме оригинального, ни при приеме дженерика АСК зарегистрировано не было. Два пациента за время участия в исследовании перенесли острые респираторные заболевания, не связанные с приемом исследуемых препаратов и не потребовавшие перерыва в приеме исследуемых препаратов и приема дополнительной терапии.

Обсуждение

Полученные нами результаты сравнительного исследования в целом соответствуют литературным данным об эффективности и безопасности применения препаратов АСК у пациентов высокого риска ССО с целью первичной и вторичной профилактики. Достоверное снижение индуцированной высокими дозами АДФ агрегационной способности тромбоцитов через 3 недели приема кишечнорастворимой формы АСК подтверждает заявленную для данной формы выпуска терапевтическую эффективность. Это свидетельствует о достижении стабильного антиагрегантного эффекта, достаточного для подавления гиперкоагуляции, характерной для острых ситуаций, угрожающих развитием атеротромбоза, что соответствует литературным данным [17–22].

Отсутствие достоверных различий во влиянии исследуемых препаратов на АДФ индуцированную агрегацию тромбоцитов свидетельствует об эквивалентности их антитромботического действия, а также о высоком качестве производства дженерического препарата АСК. Однако следует иметь в виду, что данное исследование выполнено на небольшом количестве пациентов и длительность лечения ограничивалась тремя неделями для каждого препарата. АГ часто рассматривается как противопоказание к приему АСК [23], так как считается, что в этом случае его назначение связано с повышенным риском церебральных кровотечений. С другой стороны, основной причиной смерти больных артериальной гипертонией являются атеротромботические осложнения — инсульт и инфаркт миокарда. Результаты исследования HOT показали, что применение малых доз АСК у больных АГ в

условиях подобранной антигипертензивной терапии приводит к снижению риска развития ИМ без повышения риска развития геморрагического инсульта [24]. При мета-анализе 142 клинических исследований, в которых изучалась эффективность вторичной профилактики у 100 000 пациентов, страдавших и не страдавших АГ, антитромбоцитарная терапия по сравнению с плацебо привела к достоверному снижению общей смертности, риска нефатального инфаркта миокарда и инсульта, а также суммарного риска основных ССО [25]. В подгруппе пациентов с АГ (29 исследований; $n=10600$) применение антитромбоцитарных препаратов сопровождалось еще более выраженным снижением риска основных сердечно-сосудистых исходов [25]. Если у всех пациентов, включенных в мета-анализ, снижение абсолютного риска составило 2,4%, то у больных с повышенным АД — 4,1% [25]. Таким образом, АГ является лишним доводом в пользу назначения АСК с целью длительной вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. В нашем исследовании не было выявлено влияния 3-недельного приема средних терапевтических доз АСК на уровень АД, что свидетельствует о безопасности применения препаратов данной группы у пациентов АГ, получающих плановую антигипертензивную терапию. В последних Европейских рекомендациях по АГ указано, что всем пациентам с АГ, имеющим повышенный риск ССО, следует назначать низкие дозы АСК при отсутствии противопоказаний и адекватном контроле АД (ДАД ниже 90 мм рт.ст.) [26].

Наиболее частой причиной прекращения приема АСК в повседневной практике является развитие побочных эффектов, связанных с негативным влиянием на желудочно-кишечный тракт. Следует лишь отметить, что, по данным многоцентровых контролируемых исследований, тяжелые поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта при приеме АСК встречаются относительно редко и связаны прежде всего с дозой препарата. Так, согласно проведенному мета-анализу 31 рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, частота больших кровотечений составила: у принимавших низкие (30–81 мг/сут) дозы АСК — менее 1%, средние (100–200 мг/сут) — 1,56% и высо-

кие (283–1300 мг/сут) — более 5% [27]. Частота развития диспепсических явлений (дискомфорт в эпигастрии, тошнота, рвота, изжога) варьирует от 5,2% до 40% [27]. В нашем исследовании случаев диспепсии не зарегистрировано, несмотря на наличие в анамнезе гастродуоденита у 30% больных.

Литература

- Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. 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 Rehabil. 2007 Sep; 14 Suppl 2:S1–113.
- Oganov R.G., Lepakhin V.K., Fitilev S.B. et al. Features of diagnosis and therapy of stable angina in the Russian Federation (International Study ATP-Angina Treatment Pattern). Kardiologiya 2003; 5: 9–15. Russian (Оганов Р.Г., Лепакхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP-Angina Treatment Pattern). Кардиология 2003; 5: 9–15).
- Komarov A.L., Panchenko E.L. The role of antithrombotic therapy for prevention of atherosclerosis. Russkiy meditsinskiy zhurnal 2003; 11(19): 1102–1106. Russian (Комаров А.Л., Панченко Е.Л. Значение антитромботической терапии для профилактики атеросклероза. РМЖ 2003; 11(19): 1102–1106).
- National guidelines for diagnosis and correction of disorders of lipid metabolism in order to prevent and treat atherosclerosis. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2007; 6(6) prilozhenie 3:1–32. Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6(6) приложение 3:1–32.
- Simoons M.L. Cardio-vascular disease in Europe: challenges for the medical profession. Opening address of the 2002 Congress European Society of Cardiology. Eur Heart J 2003; 24(1): 8–12.
- Harrington R.A., Becker R.C., Ezekowitz M. et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (3 Suppl): 513S–548S.
- Tran H., Anand S. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. JAMA 2004; 292 (15): 1867–1874.
- Aronov D.M., Lupanov V.P. Secondary prevention of chronic ischemic heart disease. Lechashchiy vrach 2004; 7: 66–70. Russian (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Вторичная профилактика хронической ишемической болезни сердца. Лечащий врач 2004; 7: 66–70).
- How to develop and implement a national drug policy. Second edition. Geneva: World Health Organization; 2001. Available on: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2283e/s2283e.pdf>. Date last accessed: November 31 2010.
- Maksimkina E. Original drug or generic: an analysis of consumer preferences. Remedium 2000; 1–2: 74–75. Russian (Максимкина Е. Оригинальный препарат или дженерик: анализ потребительских предпочтений. Ремедиум 2000; 1–2: 74–75).
- Ross-Lee L.M., Elms M.J., Cham B.E. et al. Plasma levels of aspirin following effervescent and enteric coated tablets, and their effect on platelet function. Eur J Clin Pharmacol 1982; 23(6): 545–51.
- Lukina J.V., Deev A.D., Dmitrieva N.A. et al. Comparative study of new drug of long acting metoprolol tartrate — Egilok retard and original drug of metoprolol succinate — Betaloc ZOK in patients with mild to moderate arterial hypertension. Rational Pharmacother Card 2005; 3:35–40. Russian (Лукина Ю.В., Деев А.Д., Дмитриева Н.А. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия эгилора ретард и оригинального препарата метопролола сукцината беталока ЗОК у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. РФК 2005; 1(3):35–40).
- Meshkovskiy A.P. Place of a generic in drug provision. Farmateka 2003; 3: 103–108. Russian (Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. Фарматека 2003; 3: 103–108).
- Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. et al. The study of the therapeutic equivalence of two drugs amlodipine (the original and reproduced) in hypertensive patients. The results of a randomized double-blind crossover study. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal 2004; 4:53–57. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования. РКЖ 2004; 4:53–57.

Заключение

Дженерический препарат АСК Тромбопол® (фармацевтический завод Польшфарма АО, Польша) и препарат Аспирин® Кардио (Bayer AG, Германия) эквивалентны по дезагрегантному действию и переносимости.

- Nedogoda S.V., Marchenko I.V., Chalyabi T.A. Comparative antihypertensive efficacy of generic ACE inhibitor enalapril - Renitek (Enap, Ednit, Invoril, Envas and Enam) and the cost of treatment in patients with hypertension. Arterial'naya gipertenziya 2000; 1:52–54. Russian (Недогода С.В., Марченко И.В., Чалыби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность дженериков ингибитора ангиотензин-превращающего фермента эналаприла-ренитека (энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. Артериальная гипертензия 2000; 1:52–54).
- Carter B.L., Noyes M.A., Demmler R.W. Differences in serum concentrations and response to generic verapamil in the elderly. Pharmacotherapy 1993; 13(4):359–368.
- Martsevich S.Y., Lukina J.V., Deev A.D. et al. Comparative study of combined drugs of enalapril maleate and hydrochlorothiazide: «Renipril HT» and «Co-renitek» in patients with mild to moderate arterial hypertension. Rational Pharmacother Card 2005; 3:29–34. Russian (Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазида: «рениприла ГТ» и «ко-ренитека» у больных мягкой и умеренной АГ. РФК 2005; 1(3):29–34).
- Ruda M.Ya., ed. Antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid. Pharmacokinetics. M.: Meditsina; 1998. Russian (Руда М.Я., редактор. Антитромбоцитарная терапия ацетилсалициловой кислотой. Фармакокинетика. М.: Медицина; 1998).
- Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—1: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ 1994; 308(6921): 81–106.
- Cham B.E., Ross-Lee L., Bochner F., Imhoff D.M. Measurement and pharmacokinetics of acetylsalicylic acid by a novel high performance liquid chromatographic assay. Ther Drug Monit 1980; 2(4):365–371.
- Dubovská D., Piotrovskij V.K., Gajdos M. et al. Pharmacokinetics of acetylsalicylic acid and its metabolites at low doses: a compartmental modeling. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1995; 17(1):67–77.
- Edgar B., Bogentoft C., Lagerström P.O. Comparison of two enteric-coated acetylsalicylic acid preparations by monitoring steady-state levels of salicylic acid and its metabolites in plasma and urine. Biopharm Drug Dispos 1984; 5(3):251–60.
- 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):1105–1187.
- Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1988; 351(9118): 1762–66.
- Peto R., Buring J., Hennekens C. et al. Antiplatelet Trialists (ATT) Collaboration. Aspirin in primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. Lancet 2009; 373(9678):1849–1860.
- Cerletti C., Dell'Elba G., Manarini S. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic differences between two low dosages of aspirin may affect therapeutic outcomes. Clin Pharmacokinet 2003; 42(12):1059–70.
- Taylor D.W., Barnett H.J., Haynes R.B. et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: randomized controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Lancet 1999; 353:2179–84.

Поступила 10.09.2010

Принята в печать 20.10.2010

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФОЗИНОПРИЛА И АТЕНОЛОЛА НА СИНХРОНИЗАЦИЮ КОЛЕБАНИЙ С ЧАСТОТОЙ ОКОЛО 0,1 ГЦ В РИТМЕ СЕРДЦА И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

А.Р. Киселев^{1*}, В.И. Гриднев¹, А.С. Караваев², О.М. Посненкова¹, В.И. Пономаренко³, М.Д. Прохоров³, Б.П. Безручко²

¹ Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии. 410028, Саратов, ул. Чернышевского, 141

² Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского. 410012, Саратов, ул. Астраханская, 83

³ Саратовский филиал Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова. 410019, Саратов, ул. Зеленая, 38

Сравнительная оценка влияния фозиноприла и ателолола на синхронизацию колебаний с частотой около 0,1 Гц в ритме сердца и микроциркуляции крови у больных артериальной гипертонией

А.Р. Киселев^{1*}, В.И. Гриднев¹, А.С. Караваев², О.М. Посненкова¹, В.И. Пономаренко³, М.Д. Прохоров³, Б.П. Безручко²

¹ Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии. 410028, Саратов, ул. Чернышевского, 141

² Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского. 410012, Саратов, ул. Астраханская, 83

³ Саратовский филиал Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова. 410019, Саратов, ул. Зеленая, 38

Цель. Сравнительная оценка влияния фозиноприла и ателолола на синхронизацию механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и микроциркуляции крови.

Материал и методы. В исследование включены 63 больных артериальной гипертонией (АГ) 1-2 степени в возрасте 47±8 лет. Регистрацию 0,1 Гц-колебаний в вариабельности ритма сердца (ВРСР) и микроциркуляции крови производили в ходе пассивной ортостатической пробы при спонтанном дыхании, продолжительностью каждого этапа пробы 10 мин. Синхронизацию 0,1 Гц-колебаний оценивали вычислением разности фаз и численной меры синхронизации. Дополнительно получали частотные оценки спектра ВРСР в HF- и LF-диапазонах.

Результаты. Фозиноприл и ателолол оказывали сопоставимый антигипертензивный эффект, при этом ателолол достоверно снижал частоту сердечных сокращений (ЧСС). У больных АГ с выраженной вегетативной дисфункцией прием обоих препаратов способствовал восстановлению функционального взаимодействия 0,1 Гц-регуляции сердца и микроциркуляции крови. У больных АГ с исходно достаточным взаимодействием 0,1 Гц-механизмов регуляции на фоне лечения и ателололом, и фозиноприлом наблюдалось их функциональное разобщение.

Заключение. Фозиноприл и ателолол у больных АГ оказывают сходное воздействие на 0,1 Гц-механизмы вегетативной регуляции сердца и микроциркуляции крови, при этом ателолол является препаратом выбора у пациентов с симпатикотонией. Данные препараты у больных АГ необходимо назначать с учетом индивидуального уровня синхронизации 0,1 Гц-колебаний до начала лечения.

Ключевые слова: вегетативная регуляция, синхронизация, фозиноприл, ателолол.

РФК 2010;6(6):803-811

Comparison of fosinopril and atenolol effect on heart 0.1 Hz-rhythms synchronization and blood microcirculation in patients with arterial hypertension

A.R. Kiselev^{1*}, V.I. Gridnev¹, A.S. Karavaev², O.M. Posnenkova¹, V.I. Ponomarenko³, M.D. Prochorov³, B.P. Bezruchko²

¹ Saratov Research Institute of Cardiology. Chernyshevskogo ul. 141, Saratov, 410028 Russia

² Saratov State University named after N.G. Chernyshevsky. Astrachanskaya ul. 83, Saratov, 410012 Russia

³ Saratov branch of the Kotelnikov Institute of Radio Engineering and Electronic, Zelenaya ul. 38, Saratov, 410019 Russia

Aim. To compare the effect of fosinopril and atenolol on synchronization of heart 0.1 Hz-rhythms and blood microcirculatory.

Material and methods. 63 patients at the age of 47±8 with hypertension (HT) of grade 1-2 were enrolled in the study. 0.1 Hz-oscillations in heart rate variability (HRV) and in filling of microcirculatory bed were registered during passive tilt test under spontaneous breathing. The duration of each stage of test was 10 min. Synchronization was estimated as a phase difference between 0.1 Hz-rhythms of heart rate and filling of microcirculatory bed. Frequency values of HRV spectrum in LF- and HF-ranges were also assessed.

Results. Fosinopril and atenolol showed comparable effect on blood pressure (BP) reduction. Atenolol decreased in heart rate significantly. Treatment with either fosinopril or atenolol in patients with significant vegetative dysfunction resulted in repair of functional interaction between heart 0.1 Hz-regulation and microcirculatory bed. Functional dissociation of 0.1 Hz-regulation mechanisms was observed under the treatment with fosinopril or atenolol in patients with initially sufficient interaction.

Conclusions. Fosinopril and atenolol influenced similarly on heart 0.1 Hz-mechanisms and microcirculation autonomic regulation in patients with HT. Atenolol is a drug of choice in patients with sympathicotony. Both drugs should be administered in accordance with an individual level of 0.1-Hz rhythms synchronization assessed before start of the treatment.

Key words: autonomic regulation, synchronization, fosinopril, atenolol.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):803-811

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

Сведения об авторах:

Киселев Антон Робертович — к.м.н., с.н.с. Центра продвижения новых кардиологических информационных технологий, Саратовский НИИ кардиологии

Гриднев Владимир Иванович — к.м.н., руководитель того же центра

Караваев Анатолий Сергеевич — к.ф.-м.н., доцент базовой кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии факультета нано- и биомедицинских технологий, СГУ им. Н.Г. Чернышевского

Посненкова Ольга Михайловна — к.м.н., с.н.с. Центра продвижения новых кардиологических информационных технологий, Саратовский НИИ кардиологии

Пономаренко Владимир Иванович — д.ф.-м.н. в.н.с. Саратовского филиала ИРЭ им. В.А. Котельникова

Прохоров Михаил Дмитриевич — д.ф.-м.н., в.н.с. того же института

Безручко Борис Петрович — д.ф.-м.н., профессор базовой кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии факультета нано- и биомедицинских технологий, СГУ им. Н.Г. Чернышевского

Введение

Низкочастотные колебания в вариабельности сердечного ритма (BCP) и изменениях артериального давления характеризуют свойства центрального звена вегетативной регуляции [1-4]. Данные колебания (с характерной для человека частотой около 0,1 Гц) являются в ритме сердца, динамике давления крови в аорте, кровенаполнении сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) [1-3,5,6]. Указанные 0,1 Гц-ритмы могут быть синхронизованы между собой [6,7]. Под синхронизацией понимается процесс подстройки частот и фаз колебательных процессов компонентов сердечно-сосудистой системы (ССС) при их динамическом взаимодействии [8,9]. Обнаружение синхронизации является результатом адекватного взаимодействия отделов ССС при адаптации к изменяющимся условиям функционирования.

Дисфункция механизмов вегетативной регуляции артериального давления играет важную роль в патогенезе артериальной гипертензии (АГ). Одними из рекомендованных для лечения больных АГ препаратов являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и кардиоселективные бета-адреноблокаторы (БАБ) [10]. Особенности механизмов действия иАПФ и кардиоселективных БАБ могут обуславливать различия в их влиянии на вегетативную регуляцию ССС. Точки приложения действия данных препаратов находятся в разных отделах ССС: БАБ действуют преимущественно на уровне сердца, иАПФ — на уровне сосудистого русла. В нашей предыдущей работе [11] было показано, что фозиноприл (иАПФ) и атенолол (кардиоселективный БАБ) у больных АГ оказывают сходное влияние на BCP, в частности на 0,1 Гц-колебания в вегетативной регуляции сердца. При этом атенолол более эффективно воздействовал на вегетативный баланс у пациентов с выраженным преобладанием симпатической активности. Однако анализ BCP позволяет изучать состояние вегетативной регуляции только функции сердца, тогда как взаимодействие механизмов регуляции сердца и микроциркуляции крови, проявляющееся в синхронизации соответствующих 0,1 Гц-колебаний, важно для обеспечения адаптационных возможностей ССС.

Целью данной работы являлась сравнительная оценка влияния фозиноприла и атенолола на вегетативную регуляцию отделов ССС у больных АГ на основе синхронизации низкочастотных (около 0,1 Гц) колебаний в BCP и кровенаполнения сосудов МЦР.

Материал и методы

В исследование включены 63 пациента (65% женщин) в возрасте 47 ± 8 лет с ранее не леченной или неадекватно леченной АГ без признаков поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических со-

стояний [10]. Все пациенты дали добровольное согласие на включение их в данное исследование.

Критерии включения: возраст 35-60 лет, АГ 1-2 степени, отсутствие антигипертензивной терапии в течение 7 дней до включения в исследование.

Критерии исключения: ишемическая болезнь сердца; мозговые инсульты и транзиторные ишемические атаки в анамнезе; двусторонний стеноз почечных артерий; вторичные гипертензии; микроальбуминурия (>150 мг/л); гипертрофия левого желудочка; гипертоническая ретинопатия (Салюс II-III); выраженный атеросклероз периферических артерий; хроническая сердечная недостаточность; клапанные пороки сердца; кардиомиопатии; сахарный диабет; бронхиальная астма; нарушения сердечного ритма и проводимости, препятствующие анализу BCP. Введение микроальбуминурии (>150 мг/л), являющейся одним из ранних признаков поражения почек у больных АГ [10,12], в критерии исключения позволяет устранить влияние почечной дисфункции на результаты исследования.

Указанные критерии включения и исключения из исследования позволяют утверждать, что исследуемая группа больных АГ характеризуется функциональными нарушениями вегетативной регуляции сердца, не имеющими в своей основе значимых органических изменений.

Всем больным проводились синхронная регистрация электрокардиограмм (ЭКГ), фотоплетизмограмм (ФПГ) в проходящем свете с дистальной фаланги указательного пальца и механической записи дыхания с частотой 250 Гц при 12-разрядном разрешении (многоканальный электроэнцефалограф-анализатор ЭЭГА-21/26 "Энцефалан-131-03", модель 10 с комплектом стандартных датчиков, НПКФ «Медиком-МТД», Россия), доплер-эхокардиография (Sonoline Si-450, Siemens), определение степени микроальбуминурии с помощью тест-полосок Urine Reagent Strips - IP (США), определение глюкозы в плазме крови с помощью глюкометра (Accu-Chek Active, Roche), биохимический анализ крови (общий холестерин, креатинин), общий анализ мочи (определение протеинурии), офтальмоскопия (для выявления гипертонической ретинопатии).

При помощи механической записи дыхания контролировались спонтанность дыхания, отсутствие форсированных вдохов и задержек дыхания во время регистрации записей, тем самым исключались произвольные влияния на ССС со стороны дыхания. Для дальнейшего анализа отбирались записи сигналов ЭКГ и ФПГ, не содержащие помех, экстрасистол, заметного линейного тренда и переходных процессов. Из сигнала ЭКГ производилось построение ряда R-R интервалов.

Регистрация изучаемых сигналов (ЭКГ и ФПГ), из-

мерение уровня АД, согласно протоколу исследования, производились в ходе пассивной ортостатической пробы при спонтанном дыхании со следующей периодичностью:

1. перед началом приема фозиноприла;
2. в конце третьей недели приема фозиноприла перед его отменой;
3. на второй неделе отсутствия медикаментозной терапии перед началом приема атенолола;
4. в конце третьей недели приема атенолола.

Пассивная ортостатическая проба проводилась в два этапа (по 15 минут каждый): 1) горизонтальное положение при спонтанном дыхании; 2) вертикальное положение при спонтанном дыхании (угол наклона около 80°). Перед началом функциональной пробы пациент находился в состоянии покоя в горизонтальном положении тела в течение 10 минут. Регистрация изучаемых сигналов производилась через 1,5 минуты после начала каждого этапа функциональной пробы, тем самым исключались из записи переходные процессы. Длительность записи сигналов (ЭКГ, ФПГ и дыхания) на каждом этапе составляла 10 минут. Все пробы проводились в утренние часы (9.00–10.00).

Лекарственные препараты для исследования выбирались согласно Российским рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии [10] с кратностью приема 1 раз/сут. Из иАПФ в исследовании применялся фозиноприл в дозе 20 мг/сут, из БАБ — атенолол в дозе 100 мг/сут. Прием препаратов производился под контролем уровня АД. Длительность этапа терапии фозиноприлом — 3 недели, длительность этапа отсутствия антигипертензивной терапии — 2 недели, длительность этапа терапии атенололом — 3 недели. Общая продолжительность наблюдения — 8 недель. Наличие в протоколе исследования двухнедельного перерыва в лечении необходимо для исключения эффекта на вегетативную регуляцию сердца проведенного лечения фозиноприлом при моделировании ситуации стартовой терапии атенололом.

На период исследования всем пациентам дополнительно назначался гидрохлортиазид (за 5 дней до начала приема фозиноприла) в дозе 12,5 мг/сут, прием которого продолжался и в период отмены препаратов. Это позволяло удерживать уровень АД в среднем ниже 140/90 мм рт.ст. С учетом постоянного низкодозового приема гидрохлортиазида нами условно было принято, что его влияние на результаты данного сравнительного исследования незначимо.

Для изучения синхронизации 0,1 Гц-колебаний в ВСР и микроциркуляции крови использовался метод изучения функционального состояния ССС на основе анализа синхронизованности 0,1 Гц-ритмов (Патент на изобретение № 2374986 от 10.12.2008). При выде-

лении периодики в ВСР с частотой 0,1 Гц мы проводили полосовую фильтрацию последовательности R-R интервалов, устраняя высокочастотные колебания — HF (> 0,15 Гц) и очень низкочастотные колебания — ULF (< 0,05 Гц). После полосовой фильтрации мы вычисляли фазу ϕ_1 периодических колебаний на частоте 0,1 Гц в ВСР, используя преобразование Гильберта [13]. При обработке сигнала ФПГ также выделялись колебания с частотой 0,1 Гц, при этом сигнал ФПГ подвергался аналогичной фильтрации, как и сигнал ВСР, — устранялись HF-, и ULF-колебания. Затем преобразованием Гильберта вычислялась фаза ϕ_2 периодических 0,1 Гц-колебаний в ФПГ. Наличие синхронизации между 0,1 Гц-колебаниями, выделенными из последовательности R-R интервалов и из ФПГ, определяли, вычисляя разность фаз: $\phi = \phi_1 - \phi_2$ где ϕ — обобщенная разность фаз или относительная фаза [14]. При этом на графике зависимости относительной фазы от времени имеется участок, на котором ϕ колеблется около некоторого постоянного значения, т.е. можно считать, что имеет место фазовая синхронизация. Далее подсчитывалась общая длительность всех участков синхронизации и выражалась в процентах от длительности всей записи, т.е. определялся **суммарный процент синхронизации S**. Данный показатель характеризовал относительное время синхронизации между 0,1 Гц-колебаниями в сигнале ФПГ и ВСР.

В качестве «порогового» значения показателя S, выше которого можно считать качество функционального взаимодействия 0,1 Гц-механизмов регуляции сердца и микроциркуляции крови удовлетворительным, было принято 25%. Данное значение обосновано тем, что для обеспечения адекватных адаптационных способностей ССС наравне с механизмами местной и гуморальной регуляции необходимо участие центральных 0,1 Гц-механизмов вегетативной регуляции в течение не менее 25% общего времени функционирования системы кровообращения [9].

Для получения частотных оценок ВСР использовался параметрический метод построения спектра временного ряда R-R интервалов на основе авторегрессионной модели до 14 порядка (Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 980656 от 12.11.1998). Для дальнейшего анализа выделялись два диапазона: высокочастотный (HF: 0,15–0,4 Гц) и низкочастотный (LF: 0,04–0,15 Гц) [15], в которых вычислялась спектральная мощность (в мс²).

Для изучения индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции общая группа больных АГ была разделена на 4 подгруппы в зависимости от влияния каждого из изучаемых препаратов на индивидуальную динамику синхронизации 0,1 Гц-колебаний в ВСР и микроциркуляции крови:

1. по влиянию фозиноприла:
 - а. «положительное» влияние (44% общей группы),
 - б. «отрицательное» влияние (56% общей группы);
2. по влиянию атенолола:
 - а. «положительное» влияние (48% общей группы),
 - б. «отрицательное» влияние (52% общей группы).

Для выполнения указанного разделения на подгруппы использовались условные критерии оценки динамики качества функционального взаимодействия механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и сосудов МЦР на основе изучения показателя синхронизации S на этапах ортостатической пробы (лежа и стоя) и его ортостатической динамики ($\Delta S, \pm\%$). «Положительным» влиянием исследуемого гипотензивного препарата условно считалось, когда динамика значений $S_{\text{лежа}}$ и $S_{\text{стоя}}$ была положительной на фоне приема препарата, т.е. выполнялось условие $(S_{\text{лежа после лечения}} - S_{\text{лежа до лечения}}) \geq 0$ и $(S_{\text{стоя после лечения}} - S_{\text{стоя до лечения}}) \geq 0$. Во всех других случаях влияние изучаемого препарата на вегетативную регуляцию ССС считалось «отрицательным».

Выделенные подгруппы больных АГ были сопоставимы по основным клиничко-анамнестическим характеристикам — пол, возраст, фракция выброса левого желудочка, биохимические показатели крови и др.

Статистический анализ результатов включал в себя следующее. Сравнение переменных выполнялось при помощи критерия парных сравнений Вилкоксона. Сравнение групп проводилось с использованием критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me) и значений квартильного диапазона [25%, 75%]. Надежность используемых статистических оценок принималась не менее 95%. Статистические расчеты выполнялись при помощи программного пакета Statistica 6.1 (Statsoft).

Результаты

Результаты клинического обследования больных АГ в общей группе представлены в таблице 1. АГ 1 степени наблюдалась у 43 пациентов, 2 степени — у 20. До включения в исследование 47,7% пациентов принимали БАБ, 68,4% — иАПФ, 8,8% — блокаторы кальциевых каналов, 47,7% — диуретики, 31,6% — препараты из категории «прочее».

Сравнение антигипертензивного эффекта фозиноприла и атенолола

На фоне приема фозиноприла и атенолола отмечалось достоверное ($p < 0,05$) и сопоставимое снижение значений САД и ДАД относительно исходного уровня (до начала приема каждого из препаратов) как

Таблица 1. Клиничко-анамнестическая характеристика больных АГ в общей группе ($n=63$)

Признак	Значение
Женщины, %	65
Возраст, лет	46 ± 7
Курение, %	10
Длительность АГ, лет	5 (2; 8)
Офисное измерение САД до включения в исследование (до начала приема гидрохлортиазид), мм рт.ст.	150 (145; 160)
Офисное измерение ДАД до включения в исследование (до начала приема гидрохлортиазид), мм рт.ст.	85 (80; 93)
Частота гипертонических кризов, в год	3 (0; 10)
Холестерин общий, мг/дл	181 (164; 205)
Триглицериды, мг/дл	88 (82; 99)
Креатинин, мг/дл	0,75 (0,74; 0,78)
ФВ ЛЖ, %	65 (61; 67)
Данные представлены в виде $M \pm \sigma$ (при нормальном распределении) или Me (25%; 75%)	

в горизонтальном, так и в вертикальном положениях тела. В частности, уровень САД в положении лежа на фоне приема фозиноприла снизился со 130 [125; 138] до 115 [105; 120] мм рт.ст. ($p < 0,05$), а ДАД — с 85 [80; 90] до 75 [70; 85] мм рт.ст. ($p < 0,05$). На фоне приема атенолола САД снизилось со 130 [120; 133] до 115 [105; 125] мм рт.ст. ($p < 0,05$), а ДАД — с 83 [75; 85] до 75 [70; 83] мм рт.ст. ($p < 0,05$).

Выделенные подгруппы больных АГ также были сопоставимы по антигипертензивному эффекту изучаемых препаратов. Это свидетельствует, что выявленные особенности влияния фозиноприла и атенолола на вегетативную регуляцию не связаны непосредственно с их влиянием на системный уровень АД.

Динамика синхронизации 0,1 Гц-колебаний в ВСР и микроциркуляции крови на фоне фозиноприла

Подгруппа больных АГ с «положительным» эффектом фозиноприла на 0,1 Гц-регуляцию отделов ССС характеризовалась достоверным ($p < 0,05$) повышением значений показателя синхронизации S в положении лежа и стоя и его ортостатической динамики ΔS на фоне лечения фозиноприлом ($p < 0,05$) (рис. 1).

В подгруппе больных АГ с «отрицательным» эффектом фозиноприла отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение значений показателя синхронизации S в положении стоя и его ортостатической динамики ΔS на фоне лечения фозиноприлом. Относительно значений $S_{\text{лежа}}$ значимой динамики в целом по подгруппе не выявлено ($p > 0,05$), однако отмечалась тенденция к снижению

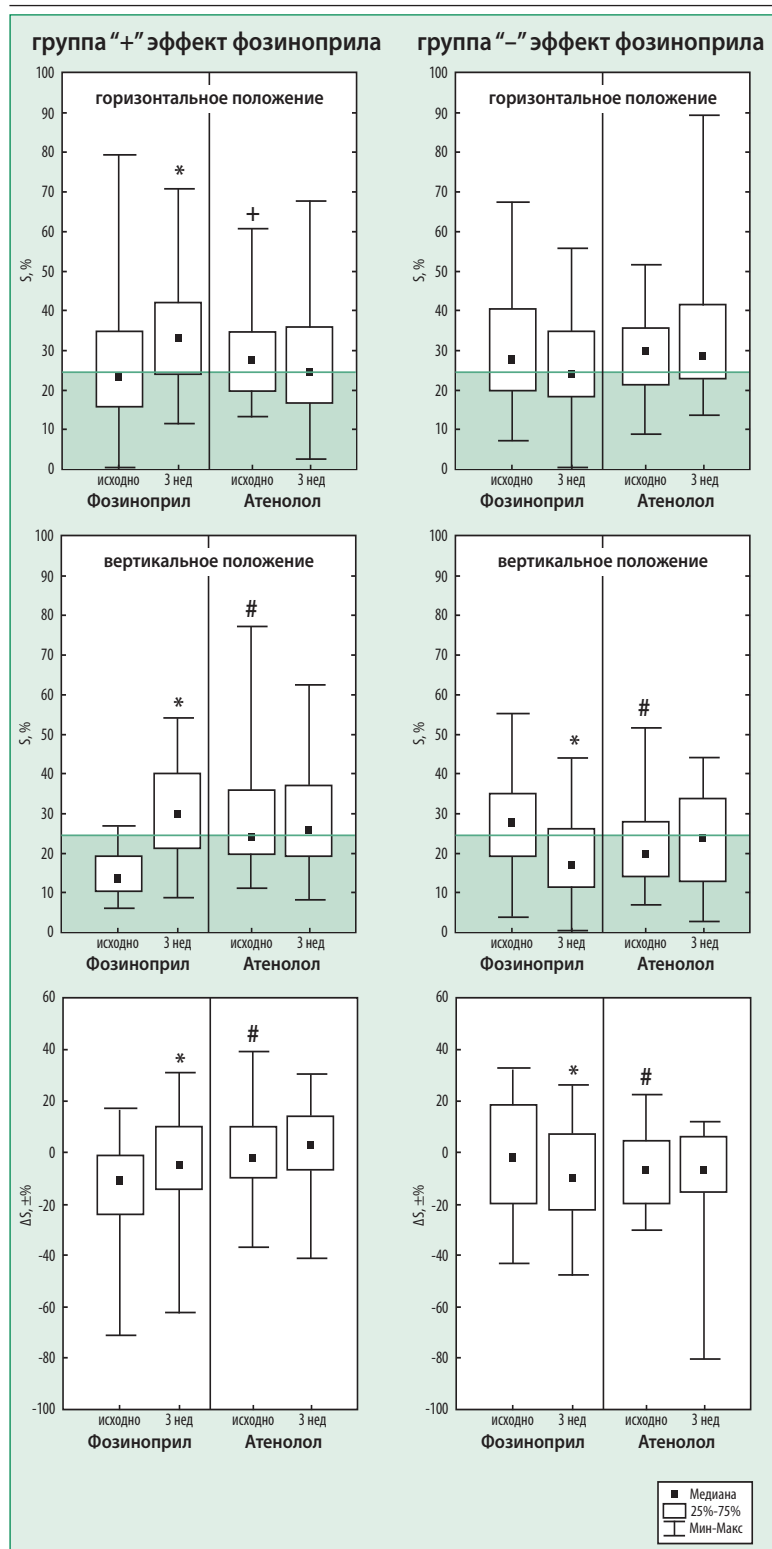


Рис. 1. Динамика значений суммарного процента синхронизации S на фоне лечения фозиноприлом и атенололом в группах больных АГ с «положительным» и «отрицательным» влиянием фозиноприла на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов в сердце и микроциркуляции крови

* – достоверные ($p < 0,05$) отличия от значения показателя до лечения препаратом; + – достоверные ($p < 0,05$) отличия от значения показателя после 3-ей недели лечения фозиноприлом; # – достоверные ($p < 0,05$) отличия от значения показателя исходно до включения в исследование (перед этапом лечения фозиноприлом); серым цветом выделена область значений $S_{\text{лежа}} < 25\%$ и $S_{\text{стоя}} < 25\%$

доли больных АГ с $S_{\text{лежа}} > 25\%$ с 55% до 45% (рис. 1).

Подгруппа больных АГ с «отрицательным» эффектом фозиноприла исходно характеризовалась достоверно ($p < 0,05$) более высокими относительно группы с «положительным» эффектом значениями показателей $S_{\text{стоя}}$ (доля больных АГ с $S_{\text{стоя}} > 25\%$ 55% относительно 5%) и ΔS (доля больных АГ с $\Delta S > 0$ 50% относительно 25%). Также отмечается тенденция к более высоким значениям $S_{\text{лежа}}$ (доля больных АГ с $S_{\text{лежа}} > 25\%$ 55% относительно 45%) (рис. 1).

После периода «отмыва» в обеих подгруппах больных АГ не наблюдалось достоверной динамики по показателям $S_{\text{стоя}}$ и ΔS , при этом конечные значения данных показателей (перед началом этапа лечения атенололом) отличались ($p < 0,05$) от исходных до начала лечения фозиноприлом. Значения показателя $S_{\text{лежа}}$ в конце периода «отмыва» были сопоставимы с таковыми до начала лечения фозиноприлом (рис. 1).

На фоне последующего этапа лечения атенололом достоверной динамики показателей синхронизации ($S_{\text{лежа}}$, $S_{\text{стоя}}$, ΔS) в данных подгруппах больных АГ не выявлено ($p > 0,05$), при этом подгруппы сохранили все отличительные особенности на момент начала лечения атенололом (после периода «отмыва») (рис. 1).

Динамика синхронизации 0,1 Гц-колебаний в ВСР и микроциркуляции крови на фоне приема атенолола

Подгруппа больных АГ с «положительным» эффектом атенолола на синхронизацию 0,1 Гц-колебаний характеризовалась достоверным ($p < 0,05$) повышением значений показателя синхронизации S в положении лежа и стоя на фоне лечения атенололом. Статистически значимой внутригрупповой динамики показателя ΔS на фоне лечения атенололом выявлено не было (рис. 2).

В подгруппе больных АГ с «отрицательным» эффектом атенолола выявлено достоверное ($p < 0,05$) снижение значений показателя синхронизации S в положении лежа и стоя, а также его ортостатической динамики ΔS на фоне лечения атенололом (рис. 2).

Подгруппа больных АГ с «отрицательным» эффектом атенолола исходно до начала приема атенолола характеризовалась достоверно ($p < 0,05$) более высокими относительно под-

группы с «положительным» эффектом значениями показателей $S_{\text{лежа}}$ (доля больных АГ с $S_{\text{лежа}} > 25\%$ 75% относительно 45%) и $S_{\text{стоя}}$ (доля больных АГ с $S_{\text{стоя}} > 25\%$ 50% относительно 30%). Особенностей ортостатической динамики показателя синхронизации S в данных подгруппах до начала этапа лечения атенололом не выявлено (рис. 2).

В подгруппе больных АГ с «положительным» эффектом атенолола наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение значений показателя синхронизации S в положении лежа. В положении стоя отмечалась тенденция к увеличению показателя синхронизации S (доля больных АГ с $S_{\text{стоя}} > 25\%$ увеличилась с 35% до 45%; $p > 0,05$). Значимой динамики по показателю ΔS не выявлено (рис. 2).

В подгруппе больных АГ с «отрицательным» эффектом атенолола на фоне лечения фозиноприлом статистически значимой динамики показателей $S_{\text{лежа}}$ и $S_{\text{стоя}}$ не выявлено, при этом отмечалось достоверное увеличение показателя ΔS (рис. 2).

Отметим, что исходно больные АГ с «отрицательным» эффектом атенолола по сравнению с больными с «положительным» эффектом имели достоверно ($p < 0,05$) более высокие значения суммарного процента синхронизации S в положении лежа (доля больных АГ с $S_{\text{лежа}} > 25\%$ – 60% относительно 45%) и стоя (доля больных АГ с $S_{\text{стоя}} > 25\%$ – 45% относительно 35%) (рис. 2).

Во время периода «отмыва» (после лечения фозиноприлом) у больных с «положительным» эффектом атенолола отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение показателей $S_{\text{лежа}}$, $S_{\text{стоя}}$ и ΔS , тогда как в подгруппе больных АГ с «отрицательным» эффектом статистически значимой динамики данных показателей в течение периода «отмыва» выявлено не было (рис. 2). Таким образом, «положительный» эффект атенолола был ассоциирован с предшествующей тенденцией к повышению уровня синхронизации 0,1 Гц-колебаний на фоне предшествующего лечения фозиноприлом и значимым снижением уровня синхронизации во время периода «отмыва».

Динамика спектральных показателей ВСП и частоты сердечных сокращений на фоне приема фозиноприла и атенолола

Во всех исследуемых подгруппах больных

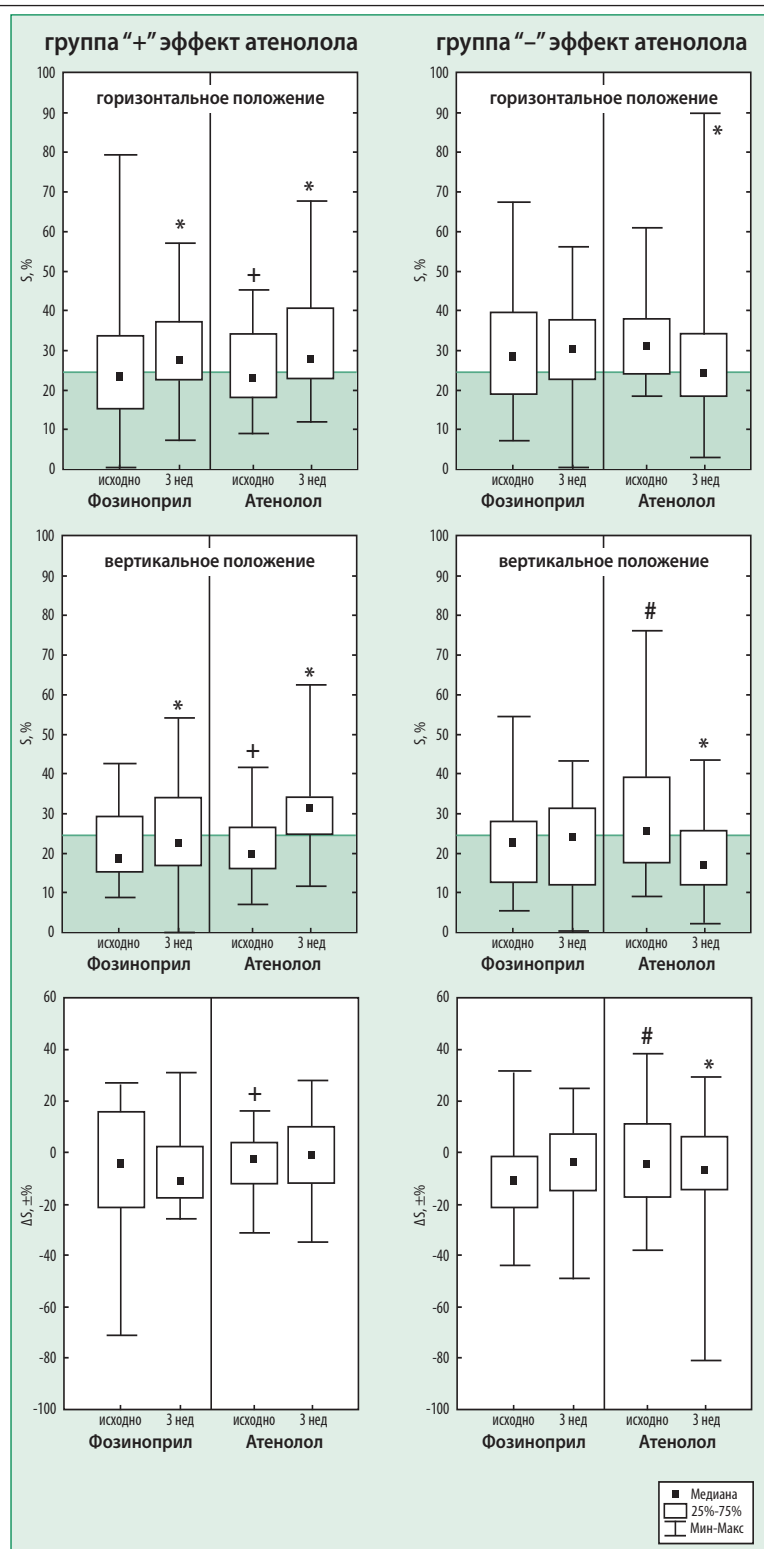


Рис. 2. Динамика значений суммарного процента синхронизации S на фоне лечения фозиноприлом и атенололом в группах больных АГ с «положительным» и «отрицательным» влиянием атенолола на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов в сердце и микроциркуляции крови

* – достоверные ($p < 0,05$) отличия от значения показателя до лечения препаратом; + – достоверные ($p < 0,05$) отличия от значения показателя после 3-ей недели лечения фозиноприлом; # – достоверные ($p < 0,05$) отличия от значения показателя исходно до включения в исследование (перед этапом лечения фозиноприлом); серым цветом выделена область значений $S_{\text{лежа}} < 25\%$ и $S_{\text{стоя}} < 25\%$

Таблица 2. Значения мощности низкочастотного (LF, мс²) диапазона спектра ВСР и ее ортостатической динамики (Δ LF, $\pm$ мс²) на этапах исследования в подгруппах больных АГ

Этап исследования	Группы по эффекту фозиноприла на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов		Группы по эффекту атенолола на синхронизацию 0,1 Гц-ритмов	
	«+» эффект	«-» эффект	«+» эффект	«-» эффект
Горизонтальное положение				
Исходно, перед назначением фозиноприла	437 (181; 614)	212 (123; 424) ^c	426 (175; 521)	244 (123; 499)
После 3-х недель лечения фозиноприлом	348 (119; 521)	245 (106; 364) ^c	329 (136; 394)	226 (107; 375)
Исходно, перед назначением атенолола (после «отмыва» от фозиноприла)	234 (123; 461)	178 (103; 423) ^c	225 (103; 459)	187 (104; 423)
После 3-х недель лечения атенололом	267 (165; 431)	271 (175; 339)	280 (222; 369)	228 (167; 374)
Вертикальное положение				
Исходно, перед назначением фозиноприла	395 (169; 760)	296 (169; 436) ^c	349 (218; 436)	301 (163; 571)
После 3-х недель лечения фозиноприлом	329 (148; 582)	204 (104; 257) ^{bc}	230 (152; 467)	214 (145; 486)
Исходно, перед назначением атенолола (после «отмыва» от фозиноприла)	304 (93; 423)	241 (175; 395) ^a	241 (143; 339)	290 (170; 550)
После 3-х недель лечения атенололом	254 (154; 411)	184 (135; 340) ^c	263 (160; 404)	173 (135; 332) ^{bc}
Ортостатическая динамика				
Исходно, перед назначением фозиноприла	-20 (-127; +312)	+23 (-64; +136)	+4 (-148; +72)	+10 (-75; +349) ^c
После 3-х недель лечения фозиноприлом	+6 (-104; +71)	-20 (-110; +89)	-62 (-170; +41)	+18 (-76; +99) ^c
Исходно, перед назначением атенолола (после «отмыва» от фозиноприла)	-6 (-78; +169)	-3 (-32; +137)	-16 (-78; +114)	+70 (-64; +169) ^c
После 3-х недель лечения атенололом	-8 (-113; +108)	-45 (-180; -14) ^c	-43 (-133; +50)	-24 (-129; +10) ^b

Данные представлены в виде Ме (25%; 75%); а – $p < 0,05$ (отличия от аналогичного показателя в горизонтальном положении); b – достоверные ($p < 0,05$) отличия от такового показателя до лечения препаратом; c – достоверные ($p < 0,05$) отличия от такового показателя в подгруппе с «положительным» эффектом препарата.

АГ наблюдалось сопоставимое достоверное ($p < 0,05$) повышение среднего уровня ЧСС в положении лежа и стоя и значений его ортостатической динамики (Δ ЧСС) на фоне приема фозиноприла. На фоне последующего приема атенолола также выявлено сопоставимое достоверное ($p < 0,05$) снижение указанных показателей (сходные данные приводятся в [11]). Отметим, что в период «отмыва» статистически значимой динамики уровня средней ЧСС и Δ ЧСС выявлено не было.

Показатели мощности низкочастотного (LF) диапазона спектра ВСР в положении лежа и стоя и ее ортостатическая динамика в изучаемых подгруппах на фоне приема фозиноприла и атенолола статистически значимо не менялись, кроме подгруппы с «отрицательным» эффектом фозиноприла (табл. 2). Подгруппа с «положительным» эффектом фозиноприла по сравнению с другими характеризовалась достоверно ($p < 0,05$) большими значениями мощности LF-диапазона спектра ВСР на всех этапах исследования.

Подгруппа пациентов с «отрицательным» эффектом атенолола характеризовалась достоверным ($p < 0,05$) снижением мощности LF-диапазона спектра ВСР в положении стоя и показателя ортостатической динамики мощности LF-диапазона (Δ LF), тогда как в подгруппе с «положительным» эффектом атенолола этого не отмечено

(табл. 2). Также подгруппа с «отрицательным» влиянием атенолола характеризовалась достоверно ($p < 0,05$) большими значениями показателя Δ LF до начала приема атенолола (в течение этапа приема фозиноприла и периода «отмыва»). Значения мощности LF-диапазона (лежа и стоя) в указанных подгруппах не менялись на фоне лечения фозиноприлом (табл. 2).

Показатели мощности высокочастотного (HF) диапазона спектра ВСР в положении лежа во всех исследуемых подгруппах не изменялись на фоне лечения фозиноприлом и достоверно ($p < 0,05$) повышались на фоне приема атенолола. Мощность HF-диапазона в положении стоя на фоне лечения фозиноприлом достоверно ($p < 0,05$) снижается во всех исследуемых подгруппах и характеризуется относительной постоянностью на фоне приема атенолола (сходные данные приводятся в [11]). Подгруппа с «отрицательным» эффектом фозиноприла характеризовалась достоверно ($p < 0,05$) более низкими значениями мощности HF-диапазона спектра ВСР на всех этапах исследования относительно подгруппы с «положительным» эффектом данного препарата. Подгруппы больных АГ, выделенные по влиянию атенолола на синхронизацию 0,1 Гц-колебаний, были сопоставимы по мощности HF-диапазона на этапах исследования.

Обсуждение

Динамика синхронизации 0,1 Гц-колебаний в ВСР и микроциркуляции крови (характеризующих свойства центральной вегетативной регуляции) в ходе пассивной ортостатической пробы характеризует адаптационные возможности ССС и выраженность вегетативной дисфункции. Для обеспечения адекватных адаптационных реакций необходим достаточный уровень взаимодействия механизмов регуляции отделов системы кровообращения, в частности сердца и МЦР.

В целом, оба препарата (фозиноприл и атенолол) оказывают сходное влияние на состояние вегетативной регуляции ССС, в частности на качество функционального взаимодействия механизмов 0,1 Гц-регуляции сердца и микроциркуляции крови, при условии сопоставимого гемодинамического эффекта. И фозиноприл, и атенолол оказывают однозначно «положительный» эффект на взаимодействие механизмов вегетативной регуляции отделов ССС (сердца и МЦР) у больных АГ с исходно выраженной системной вегетативной дисфункцией, т.е. при значениях Слежа и Сстоя менее 25%. При этом прекращение лечения («отмыв») у данной категории больных АГ способствует быстрому повторному разобщению вегетативной регуляции отделов системы кровообращения. В случае же, когда исходно взаимодействие механизмов регуляции сердца и микроциркуляции крови находится на удовлетворительном уровне ($S > 25\%$), прием фозиноприла или атенолола способствует их функциональному разобщению. Таким образом, влияние фозиноприла и атенолола на функциональную целостность ССС определяется, прежде всего, исходным уровнем функционального разобщения механизмов вегетативной 0,1 Гц-регуляции ее отделов (сердца и МЦР). При этом ассоциации типа влияния на вегетативную регуляцию («положительное» или «отрицательное») с каждым из изучаемых препаратов не выявлено, о чем свидетельствует представленное в таблице 3 перераспределение состава выделяемых подгрупп больных АГ.

Фозиноприл в целом по группе способствовал устойчивому изменению параметров взаимодействия механизмов 0,1 Гц-регуляции отделов ССС, при этом наблюдаемые изменения (как «положительные», так и «отрицательные») сохранялись и после его отмены в период «отмыва». Данное наблюдение может быть обусловлено тем, что влияние иАПФ на регуляцию системного кровообращения опосредовано в большей

мере через механизмы гуморальной регуляции. Отметим, что особенности дизайна исследования (в частности, последовательное применение фозиноприла и атенолола) не позволяют исключить влияние фозиноприла на результаты изучения динамики показателей вегетативной регуляции ССС на фоне последующего приема атенолола. Данный факт необходимо рассматривать как некоторое ограничение интерпретации результатов исследования.

Положительное влияние фозиноприла на синхронизацию изучаемых 0,1 Гц-колебаний было ассоциировано с исходно достаточным уровнем 0,1 Гц-регуляции функции сердца (оцениваемой по мощности LF-диапазона спектра ВСР), т.е. когда низкий уровень синхронизации 0,1 Гц-колебаний обусловлен преимущественно дисфункцией вегетативной регуляции микроциркуляции крови.

Особенности влияния фозиноприла и атенолола на уровень ЧСС и выраженность дыхательно-парасимпатических влияний на функцию сердца у больных АГ 1-2 степени обсуждались в ранее проведенном нами исследовании [11]. Была показана предпочтительность применения атенолола у пациентов с выраженной симпатикотонией. Отметим только, что атенолол у данной категории больных АГ на фоне снижения симпатикотонии всегда повышал уровень синхронизации изучаемых 0,1 Гц-колебаний.

Полученные результаты создают теоретическую основу для разработки новых алгоритмов назначения иАПФ и БАБ. Полученные в данном исследовании результаты дополняют существующие алгоритмы выбора антигипертензивных препаратов, основанные на наличии дополнительных показаний и противопоказаний к его назначению [10]. Однако результаты исследования применимы только при назначении фозиноприла и атенолола больным АГ 1-2 степени без значимых поражений органов мишеней и ассоциированных состояний. Применимость результатов исследования к другим категориям больных АГ, а также другим представителям иАПФ и БАБ требует дополнительного изучения.

Предлагается в качестве дополнительного критерия оценки возможности назначения иАПФ и БАБ использовать показатель синхронизации 0,1 Гц-колебаний в ритме сердца и микроциркуляции крови, косвенно отражающий выраженность системной вегетативной дисфункции. При низком уровне синхронизации ($S < 25\%$) предлагается назначать или иАПФ (фозиноприл), или БАБ (атенолол), в зависимости от дополнительных показаний или противопоказаний. Когда же у больного АГ синхронизация 0,1 Гц-колебаний в системе кровообращения находится на удовлетворительном уровне ($S > 25\%$), предпочтительнее назначать более нейтральные в отношении вегетативной регуля-

Таблица 3. Движение больных АГ в группах

	«+» эффект атенолола	«-» эффект атенолола
«+» эффект фозиноприла	52%	48%
«-» эффект фозиноприла	44%	56%

ции препараты, например из группы диуретиков (гидрохлортиазид).

Заключение

Данные препараты имеют разные точки приложения своего действия в ССС, но при этом оказывают сходное влияние на состояние вегетативной регуляции в целом

при условии сопоставимого гемодинамического эффекта и способствуют восстановлению функциональной целостности системы регуляции кровообращения. Полученные результаты имеют значение для расширения представлений об основах влияния фозиноприла и атенолола на вегетативную регуляцию ССС у больных АГ.

Литература

1. De Boer R.W., Karemaker J.M., Strackee J. Relationships between short-term blood pressure fluctuations and heart variability in resting subjects. I: A spectral analysis approach. *Med Biol Eng Comput* 1985; 23(4): 352-358.
2. De Boer R.W., Karemaker J.M., Strackee J. Relationships between short-term blood pressure fluctuations and heart variability in resting subjects. II: A simple model. *Med Biol Eng Comput* 1985; 23(4): 359-364.
3. Ringwood J.V., Malpas S.C. Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280(4): R1105-15.
4. Whittam A.M., Claytont R.H., Lord S.W. et al. Heart rate and blood pressure variability in normal subjects compared with data from beat-to-beat models developed from de Boer's model of the cardiovascular system. *Physiol Meas* 2000; 21(2): 305-318.
5. Madwed J.B., Albrecht P., Mark R.G., Cohen R.J. Low-frequency oscillation in arterial pressure and heart-rate: a simple computer model. *Am J Physiol* 1989; 256(6 Pt 2): H1573-9.
6. Kiselev A.R., Posnenkova O.M., Gridnev V.I. et al. Internal synchronization of the main 0.1-hz rhythms in the autonomic control of the cardiovascular system. *Human Physiology* 2007; 33(2): 188-193. Russian (Киселев А.Р., Посненкова О.М., Гриднев В.И. и соавт. Внутренняя синхронизация основных 0,1 Гц-частотных ритмов в системе вегетативного управления сердечно-сосудистой системой. *Физиология человека* 2007; 33(2): 188-193).
7. Janson N.B., Balanov A.G., Anishchenko V.S., McClintock P.V. Phase relationships between two or more interacting processes from one-dimensional time series. II. Application to heart-rate-variability data. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2002; 65(3 Pt 2A): 036212.
8. Glass L. Synchronization and rhythmic processes in physiology. *Nature* 2001; 410(6825): 277-284.
9. Karavaev A.S., Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I. et al. Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system. *Chaos* 2009; 19(3): 033112.
10. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. The Experts Committee of RMSAH and RSSC. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7(6) приложение 2: 1-32. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации экспертов ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) приложение 2: 1-32).
11. Kiselyov A.R., Gridnev V.I., Shevchenko O.V. et al. Comparison of ACE inhibitor (fosinopril) and β -adrenoblocker (atenolol) effects on autonomic regulation of the heart in patients with arterial hypertension. *Rational Pharmacother Card* 2008; 1: 10-13. Russian (Киселев А.Р., Гриднев В.И., Шевченко О.В. и соавт. Сравнительная оценка влияния иАПФ (фозиноприл) и β -адреноблокатора (атенолол) на вегетативную регуляцию сердца у больных артериальной гипертензией. *РФК* 2008; 1: 10-13).
12. Preobrazhenskiy D.V., Marenich A.V., Romanova N.E. et al. Microalbuminuria: diagnostic, clinical and prognostic significance (Part I). *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2000; 3: 56-59. Russian (Преображенский Д.В., Маренич А.В., Романова Н.Е. и соавт. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение (часть первая). *Российский кардиологический журнал* 2000; 3: 56-59).
13. Pikovsky A.S., Rosenblum M.G., Osipov G.V., Kurths J. Phase synchronization of chaotic oscillators by external driving. *Physica D* 1997; 104(3-4): 219-238.
14. Tass P., Rosenblum M.G., Weule J. et al. Detection of n:m phase locking from noisy data: Application to magnetoencephalography. *Phys Rev Lett* 1998; 81: 3291-3294.
15. Baevskiy R.M., Ivanov G.G., Chireykin L.V. et al. Analysis of heart rate variability using different ECG systems (guidelines). *Vestnik aritmologii* 2002; 24: 65-86. Russian (Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и соавт. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестник аритмологии* 2002; 24: 65-86).

Поступила 02.04.2010

Принята в печать 03.08.2010

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БЛИЖАЙШЕГО И ОТДАЛЕННОГО ПРОГНОЗА БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ И ВРЕМЕНИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗУБЦА Q

В.А. Шульман¹, С.Е. Головенкин^{1*}, В.Н. Симулин², В.В. Радионов², Г.В. Матюшин¹

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

² Городская клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона. 660014, Красноярск, ул. Инструментальная, 12

Сравнительная оценка ближайшего и отдаленного прогноза больных инфарктом миокарда в зависимости от наличия и времени возникновения патологического зубца Q

В.А. Шульман¹, С.Е. Головенкин^{1*}, В.Н. Симулин², В.В. Радионов², Г.В. Матюшин¹

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

² Городская клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона. 660014, Красноярск, ул. Инструментальная, 12

Цель. Оценить ближайший и отдаленный прогноз инфаркта миокарда (ИМ) в зависимости от наличия или отсутствия патологического зубца Q на ЭКГ, а также от времени возникновения этого зубца.

Материал и методы. В исследование включены 616 больных первичным ИМ с подъемом сегмента ST. Женщин было 254, мужчин — 362. Возраст больных составлял $62,1 \pm 11,9$ лет. Больные были распределены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 311 больных с ранним (до 6 ч) возникновением патологического зубца Q (ранний Q-ИМ). 2-я группа состояла из 120 больных ИМ с поздним (6–24 ч) возникновением зубца Q (поздний Q-ИМ), 3-ю группу составили 185 больных ИМ без зубца Q (не Q-ИМ).

Результаты. Госпитальная летальность больных с ранним Q-ИМ достоверно превосходила летальность не только больных с не Q-ИМ, но и пациентов с поздним Q-ИМ. В то же время, летальность больных с поздним Q-ИМ достоверно не отличалась от летальности больных с не Q-ИМ. За два года наблюдения не было достоверных различий в частоте случаев госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и повторных нефатальных ИМ в рассматриваемых группах больных. Однако частота случаев коронарной смерти (сумма случаев внезапной смерти и фатального ИМ) в группе больных с ранним Q-ИМ оказалась достоверно большей по сравнению с группой не Q-ИМ.

Заключение. При оценке ближайшего и отдаленного прогноза больных ИМ необходимо учитывать не только наличие (или отсутствие) на ЭКГ патологического зубца Q, но также и время возникновения этого зубца.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, патологический зубец Q, прогноз.

РФК 2010;6(6):812–817

Prognostic value of pathologic Q-wave and time of its appearance in patients with myocardial infarction: comparison study

V.A. Shulman¹, S.E. Golovenkin^{1*}, V.N. Simulin², V.V. Radionov², G.V. Matyushin¹

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

² City Clinical Hospital №20 named after I.S. Berzon. Instrumentalnaya ul 12, Krasnoyarsk, 660014 Russia

Aim. To evaluate short- and long-term prognosis of myocardial infarction (MI) depending on occurrence of pathologic Q-wave on ECG and time of its appearance.

Material and methods. 616 patients with initial ST-elevated MI were included into the study — 254 women and 362 men, aged 62.1 ± 11.2 . All patients were split up three groups depending on occurrence of pathologic Q-wave on ECG and time of its appearance. First group consisted of 311 patients with early Q-wave (during first 6 hours from onset of MI symptoms). Second group consisted of 120 patients with late Q-wave (from 6 to 24 hours from onset of MI symptoms). Third group consisted of 185 patients with non-Q-wave MI.

Results. The hospital lethality in the patients with early Q-wave was significantly higher than this in patients of the second and the third groups. However, we didn't reveal significant differences between patients with late Q-wave and patients without Q-wave on ECG. The incidences of cardiac death (sudden death and fatal MI), non-fatal MI and hospitalization because of unstable angina was assessed during next two years. During the follow-up period patients of three groups had similar incidences of the non-fatal MI and hospitalization because of unstable angina. However, incidence of cardiac death was significantly higher in early Q-wave group in comparison with non-Q-wave group.

Conclusion. Occurrence of pathologic Q-wave on ECG and time of its appearance should be taken into account to assessed short- and long-term prognosis of MI.

Key words: myocardial infarction, pathologic Q-wave, prognosis.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):812–817

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): gse2008@mail.ru

Разделение больных инфарктом миокарда (ИМ) на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия патологического зубца Q на ЭКГ применяется уже на протяжении последних 30 лет. Теоретическим основанием для подобного подразделения послужили работы М. Prinzmetal et al. [1], в которых было показано, что патологический зубец Q возникает при трансмуральном ИМ, в то время как при субэндокардиальном ИМ патологический зубец Q не возникает. И хотя данные, по-

лученные М. Prinzmetal et al., в последующем опровергались, подразделение ИМ на 2 формы в зависимости от наличия или отсутствия патологического зубца Q сохранилось. Практическая значимость такого подразделения связывалась с двумя обстоятельствами. Во-первых, многие авторы отмечали, что краткосрочная летальность больных с Q-ИМ достоверно выше по сравнению с больными с не Q-ИМ [2–13]. С другой стороны, широко распространено мнение, что не Q-ИМ является как бы незавершенным ИМ с высокой вероятностью ишемической катастрофы в постинфарктном периоде [7, 14–20]. В совместных рекомендациях АСС/АНА в 1988 году указывалось, что всем больным с не Q-ИМ необходимо проводить ангиографическое исследование с последующей реваскуляризацией при необходимости. Уровень доказательности такой рекомендации определялся классом Ia [21]. Правда, в рекомендациях АСС/АНА 1996 года предложена более осторожная тактика ведения больных с не Q-ИМ и показания для инвазивной терапии переведены в категорию IIb [22].

Сведения об авторах:

Шульман Владимир Абрамович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1 КрасГМУ

Головёнкин Сергей Евгеньевич — к.м.н., доцент той же кафедры

Симулин Владислав Николаевич — к.м.н., врач отделения реанимации и интенсивной терапии Городского кардиологического центра ГКБ № 20

Радионов Владимир Викторович — к.м.н., заведующий тем же отделением

Матюшин Геннадий Васильевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики КрасГМУ

Дискуссия о целесообразности подразделения ИМ в зависимости от наличия или отсутствия патологического зубца Q на ЭКГ, продолжающаяся и на рубеже столетий, приобрела эмоциональный характер. Достаточно привести некоторые заголовки статей, посвященных этому вопросу: «Q-волновой инфаркт миокарда — феномен или химера» [23], «Увековечивание мифа о Q-волновом против не Q-волнового инфаркта миокарда» [24] и др. Основанием против такого подразделения, по мнению В. Phibbs et al. [25], является то, что наличие или отсутствие патологического зубца Q при ИМ не оказывает никакого влияния на прогноз. Противоположные результаты, полученные другими авторами, В. Phibbs et al., объясняют методическими ошибками, в частности тем, что группы больных с Q-ИМ и не Q-ИМ не были идентичны по возрасту, соотношению первичных и повторных ИМ.

В последнее время появились работы, в которых приводятся новые данные о том, что присутствие патологической волны Q отражает большие размеры ИМ по сравнению с не Q-ИМ, но необязательно связано с его глубиной [26, 27]. В работе J. Moon et al. [26] это мнение подтверждается данными магниторезонансной томографии. В этих же работах приводятся данные, согласно которым краткосрочный (госпитальный) прогноз больных с Q-ИМ достоверно хуже по сравнению с не Q-ИМ. Гораздо менее изучался в последнее время сравнительный отдаленный прогноз при этих вариантах ИМ, данные по этому вопросу противоречивы. В частности, по данным T. LaBounty et al. [28], постгоспитальная 6-месячная летальность больных с Q-ИМ достоверно не отличалась от летальности больных с не Q-ИМ. В то же время, по данным A. Halkin et al. [29], опубликованным уже в 2009 году, годовая летальность больных с Q-ИМ почти в 3 раза выше у больных с не Q-ИМ. Данные о более продолжительных наблюдениях за этими категориями больных в доступной литературе мы не встретили. Таким образом, в последнее время складывается определенный консенсус в оценке краткосрочного прогноза больных с Q-ИМ по сравнению с не Q-ИМ. Гораздо менее изучен отдаленный прогноз при этих вариантах ИМ. Практически отсутствуют сведения о ближайшем и отдаленном прогнозе больных ИМ в зависимости от времени возникновения патологического зубца Q.

В связи с вышеизложенным целью исследования была оценка ближайшего и отдаленного прогноза при инфаркте миокарда в зависимости от наличия или отсутствия патологического зубца Q на ЭКГ, а также от времени возникновения зубца Q.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 616 пациентов (254 женщины, 362 мужчины) в возрасте от

30 до 96 лет (средний возраст $62,1 \pm 11,9$ лет), госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии Городской клинической больницы № 20 им. И.С. Берзона г. Красноярск по поводу первичного ИМ с подъемом сегмента ST.

Критерии включения:

- инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST не позднее 24 часов от начала ангинозного приступа;
- лабораторное подтверждение некроза миокарда (положительный тест тропонина Т и/или повышение уровня МВ-КФК);
- возраст от 20 до 96 лет.

Критерии не включения:

- инфаркт миокарда в анамнезе;
- наличие на ЭКГ полной блокады левой ножки пучка Гиса.

Всем пациентам проводилось стандартное клиническое обследование: электрокардиография, биохимическое исследование крови (включавшее анализ уровня тропонина Т, МВ фракции креатинфосфокиназы), общий анализ крови, доплер-эхокардиография. Коронароангиография и ангиопластика на госпитальном этапе больным не проводились. Для проведения тромболитической терапии (ТЛТ) у всех больных использовался препарат стрептокиназа.

Все больные были распределены на 3 группы в зависимости от динамики ЭКГ-признаков ИМ. В 1-ю группу вошли 185 больных ИМ без зубца Q (не Q-ИМ), 2-я группа состояла из 120 больных ИМ с поздним (6-24 часа от начала ИМ) возникновением зубца Q (поздний Q-ИМ), 3-ю группу составили 311 больных с ранним (до 6 часов от начала ИМ) возникновением патологического зубца Q (ранний Q-ИМ).

Тяжесть больных ИМ при поступлении оценивалась по TIMI RISK INDEX (TRI). Анализировались госпитальная летальность (в том числе причины её возникновения); суммарная (2 года) летальность; случаи возникновения атеротромботических осложнений (эпизоды нестабильной стенокардии, рецидивы/повторные ИМ, сердечно-сосудистая смерть).

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

Результаты

Клиническая характеристика пациентов изучаемых групп представлена в таблице 1. Исходно наиболее тяжелой по индексу TRI была группа больных с ранним

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Группа		
	1 (n=185)	2 (n=120)	3 (n=311)
Возраст, лет	61,8±11,2	61,7±12,3	62,3±12,2
Тяжесть по TRI, баллы	22,98±14,97	22,89±11,94	27,47±19,0 ^{ab}
Артериальная гипертензия, n (%)	143 (77,3)	92 (76,7)	228(73,3)
Стабильная стенокардия, n (%)	102 (55,1)	57 (47,5)	142(45,7)
Клиника нестабильной стенокардии перед поступлением в стационар, n (%)	100 (54,1)	70 (58,3)	139(44,7) ^b
Сахарный диабет, n (%)	20 (10,8)	10 (8,3)	43 (13,8)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	36 (19,5)	30 (25)	82 (26,4)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	18 (9,7)	9 (7,5)	29 (9,3)
Хроническая почечная недостаточность, n (%)	3(1,6)	2 (1,7)	7(2,3)

a – p<0,05 по сравнению с группой 1; b – 1 p<0,05 по сравнению с группой 2

Q-ИМ. Обращает на себя внимание высокая частота нестабильной стенокардии, предшествующей возникновению ИМ, среди больных, у которых развился так называемый поздний Q-ИМ.

Лечение больных ИМ в госпитальный период представлено в таблице 2, где показаны достоверные различия между группами при проведении ТЛТ. Реже всего эта терапия назначалась больным не Q-ИМ (таблица 3). Достоверных различий при проведении других видов медикаментозной терапии в рассматриваемых группах больных обнаружено не было. Статистически достоверного снижения госпитальной летальности после проведения ТЛТ в рассматриваемых группах больных ИМ не наблюдалось. Однако частота развития острой сердечной недостаточности после проведения ТЛТ во всех рассматриваемых группах больных была достоверно ниже по сравнению с больными ИМ без ТЛТ.

Лечение выписанных больных ИМ в постгоспитальный период наблюдения (2 года) представлено в таблице 4. Достоверных различий в лекарственной терапии больных ИМ в постгоспитальный период наблюдения не наблюдалось. Частота проведения инва-

зивных вмешательств (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) или ЧТКА+стентирование) в сравниваемых группах также достоверно не различалась.

Госпитальная летальность больных с не Q-ИМ (1 группа) составила 2,2%, летальность больных с поздним Q-ИМ (2-я группа) – 4,2%, летальность больных с ранним Q-ИМ (3-я группа) – 15,1%, $P_{1-2}>0,05$, $P_{1-3}<0,001$, $P_{2-3}<0,05$. Как видно из приведенных данных, госпитальная летальность больных с ранним Q-ИМ существенно превосходила летальность не только больных с не Q-ИМ, но и пациентов с поздним Q-ИМ. В то же время, летальность больных с поздним Q-ИМ достоверно не отличалась от летальности больных с не Q-ИМ (рисунок 1).

Причины госпитальной летальности в рассматриваемых группах больных представлены в таблице 5. Наиболее частыми причинами госпитальной летальности были кардиогенный шок и наружные разрывы миокарда. Кардиогенный шок как причина смерти имел место у 1 (0,5%) пациента с не Q-ИМ (1 группа), 2 (1,7%) пациентов с поздним Q-ИМ (2-я группа) и 16(5,2%)

Таблица 2. Лечение больных ИМ в госпитальный период

Медикаментозная терапия	Группа		
	1 (n=185)	2 (n=120)	3 (n=311)
Тромболитическая терапия, n (%)	45 (24,3) ^b	68 (56,7)	138(44,4) ^a
Антикоагулянтная терапия, n (%)	166 (89,7)	102 (85,0)	270 (86,8)
Дезагрегантная терапия, n (%)	174 (94,1)	110 (91,7)	297 (95,5)
Нитраты, n (%)	183 (98,9)	118 (98,3)	302 (97,1)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	122 (66,0)	74 (61,7)	190 (61,1)
Ингибиторы АПФ, n (%)	136 (73,5)	90 (75,0)	201 (64,6)
Статины, n (%)	34 (18,4)	21 (17,5)	60 (19,3)

a – p<0,05 по сравнению с группой 1; b – p<0,05 по сравнению с группой 2

Таблица 3. Частота изучаемых событий в подгруппах больных ИМ

Параметр	Группа					
	1		2		3	
	Без ТЛТ (n=140)	С ТЛТ (n=45)	Без ТЛТ (n=52)	С ТЛТ (n=68)	Без ТЛТ (n=173)	С ТЛТ (n=138)
Госпитальная летальность, n (%)	3 (2,1)	1 (2,2)	3 (5,8)	2 (2,9)	30 (17,3)	17 (12,3)
Общая летальность за 2 года, n (%)	17 (12,1)	3 (6,7)	9 (17,3)	10 (14,7)	54 (31,2)	35 (25,4)
Острая сердечная недостаточность в стационаре, n (%)	50(35,7)	9 (20)*	27 (51,9)	20 (29,4)*	98 (56,7)	49 (35,5)***

*-p<0,05; ***-p<0,001 по сравнению с аналогичным показателем противоположной подгруппы

Таблица 4. Лечение пациентов в постгоспитальном периоде

Медикаментозная терапия	Группа		
	1 (n=160)	2 (n=102)	3 (n=233)
Нитраты, n (%)	93 (58,1)	62 (60,8)	134 (57,5)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	102 (63,8)	66 (64,7)	153 (65,7)
Ингибиторы АПФ, n (%)	93 (58,1)	63 (61,8)	139 (59,7)
Дезагрегантная терапия, n (%)	129 (80,6)	84 (82,4)	196 (84,1)
Статины, n (%)	20 (12,5)	14 (13,7)	34 (14,6)
Проведение ЧТКА/ЧТКА+стентирование, n (%)	41 (25,6)	27 (26,5)	66 (28,3)

Таблица 5. Причины госпитальной летальности у больных с ранним Q-ИМ, поздним Q-ИМ и не Q-ИМ

Причина летального исхода	Группа		
	1 (n=185)	2 (n=120)	3 (n=311)
Кардиогенный шок, n (%)	1 (0,5)	2 (1,7)	16 (5,2) ^a
Наружный разрыв сердца, n (%)	1 (0,5)	1 (0,8)	15 (4,8) ^{ab}
Декомпенсация сердечной недостаточности, n (%)	0	2 (1,7)	6 (1,9)
Асистолия, n (%)	1 (0,5)	0	2 (0,6)
Фибрилляция желудочков, n (%)	0	0	6 (1,9)
Отек легких, n (%)	0	0	1 (0,3)
Нарушение мозгового кровообращения, n (%)	1 (0,5)	0	1 (0,3)

a – p<0,05 по сравнению с группой 1; b – p<0,05 по сравнению с группой 2

больных с ранним Q-ИМ (3-я группа), $P_{1-3}<0,02$. Наружный разрыв миокарда как причина смерти нами зафиксирован у 1 (0,5%) пациента с не Q-ИМ (1 группа), 1 (0,8%) больного с поздним Q-ИМ (2-я группа) и 15 (4,8%) пациентов с ранним Q-ИМ (3-я группа), $P_{1-3}<0,02$, $P_{2-3}<0,05$. По нашим данным, разрыв возникает достоверно чаще у пациентов, патологический зубец Q которых возник в первые 6 часов от начала ангинозного приступа (ранний Q-ИМ) в сравнении с пациентами, у которых этот зубец появился в более поздние часы (поздний Q-ИМ).

Суммарная летальность за двухлетний период наблюдения после ИМ оказалась также наиболее высокой у больных с ранним Q-ИМ. В то же время, у больных с поздним Q-ИМ и не Q-ИМ суммарная летальность за рассматриваемый период времени существенно не различалась (рисунок 1).

Нами был проанализирован ближайший и отдаленный прогноз больных ИМ в зависимости от возраста (рисунок 2). Среди больных моложе 60 лет госпитальная летальность в рассматриваемых группах больных достоверно не различалась из-за относительно малого количества летальных исходов в госпитальный период во всех группах. Суммарная 2-годовая летальность у больных с не Q-ИМ моложе 60 лет оказалась достоверно меньшей как по сравнению с поздним Q-ИМ, так и по сравнению с ранним Q-ИМ. Как госпитальная, так и суммарная 2-годовая летальность больных 60 лет и старше оказалась достоверно большей в группе больных с ранним Q-ИМ по сравнению с больными поздним Q-ИМ и не Q-ИМ. В то же время, частота летальных исходов в группах больных с поздним Q-ИМ и с не Q-ИМ достоверно не различалась ни в одном из выделенных временных периодов.

Таблица 6. Частота различных коронарных событий у выписанных больных ИМ за двухлетний период наблюдения

Коронарные события	Группа		
	1 (n=160)	2 (n=102)	3 (n=233)
Нестабильная стенокардия, n (%)	27 (16,9)	21 (20,8)	35 (15)
Повторные нефатальные ИМ, n (%)	17 (10,6)	16 (15,8)	34 (14,6)
Коронарная смерть, n (%)	12 (7,5)	11 (10,8)	36 (15,5) ^a

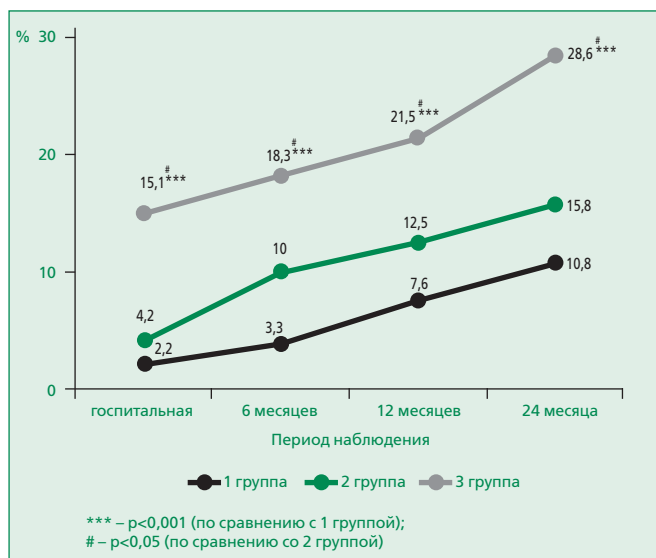


Рисунок 1. Летальность больных инфарктом миокарда в исследуемых группах

Нами изучена частота коронарных событий (госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, повторные нефатальные ИМ, коронарная смерть (внезапная смерть+фатальный повторный ИМ)) у 495 выписанных больных ИМ. Наблюдение за выписанными больными ИМ мы продолжали на протяжении двух лет. Эти данные представлены в таблице 6. Достоверных различий в частоте случаев госпитализации по поводу не-

стабильной стенокардии в рассматриваемых группах больных ИМ за два года наблюдения не было. Частота повторных нефатальных ИМ также существенно не различалась в рассматриваемых группах больных. Однако частота случаев коронарной смерти (внезапная смерть+фатальный повторный ИМ) в группе больных с ранним Q-ИМ оказалась достоверно большей по сравнению с группой не Q-ИМ.

Обсуждение результатов

В доступной нам литературе мы не встретили дифференцированной оценки ближайшего и отдаленного прогнозов больных ИМ в зависимости от времени формирования патологического зубца Q. Между тем, полученные нами данные показывают целесообразность такого подразделения. Обусловлено это выявленным различием по частоте госпитальной летальности и случаев коронарной смерти (внезапная смерть+фатальные повторные Q-ИМ) в отдаленном постинфарктном периоде в зависимости от времени появления Q-зубца. Данные события достоверно чаще встречались у больных с ранним Q-ИМ, по сравнению с больными с поздним Q-ИМ. В то же время, госпитальная летальность и отдаленный прогноз больных с поздним Q-ИМ сопоставимы с аналогичными показателями больных с не Q-ИМ.

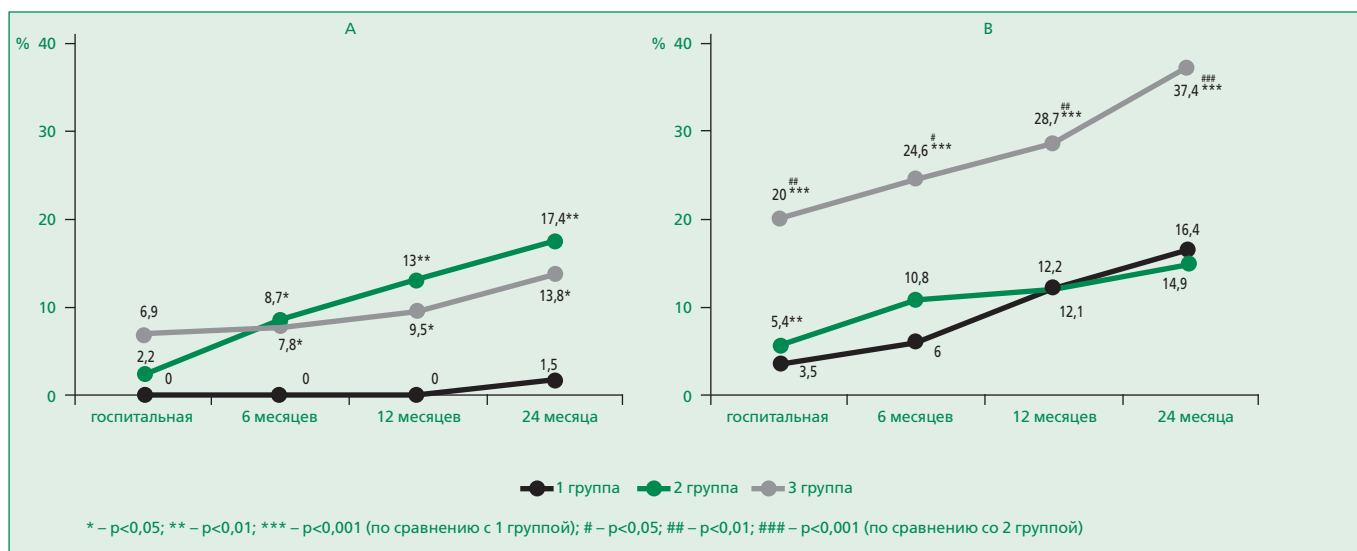


Рисунок 2. Госпитальная и отдаленная летальность в исследуемых группах в зависимости от возраста (А – 30-59 лет; В – ≥ 60 лет)

Полученные нами данные не подтверждают мнение ряда авторов [7, 14–20] о более нестабильном течении ИБС у больных не Q-ИМ по сравнению с Q-ИМ. Частота случаев нестабильной стенокардии, повторных ИМ во всех рассматриваемых группах больных ИМ в ближайшем и отдаленном постинфарктных периодах оказалась одинаковой.

Основными причинами смерти в рассматриваемых группах больных были кардиогенный шок и наружные разрывы миокарда. При этом наружные разрывы миокарда у больных ранним Q-ИМ встречались достоверно чаще по сравнению с больными с поздним Q-ИМ и не Q-ИМ. В связи с этим раннее (до 6 часов) возникновение патологического зубца Q у больных ИМ

можно рассматривать как один из прогностических маркеров возникновения разрыва сердца.

Заключение

Таким образом, раннее (до 6 часов от начала ИМ) возникновение патологического зубца Q ассоциировано с наихудшим прогнозом как в ближайший (госпитальный), так и в отдаленный период после ИМ. Позднее возникновение патологического зубца Q, а также случаи не Q-ИМ прогностически более благоприятны. В связи с этим мы полагаем, что при оценке прогноза больных ИМ необходимо учитывать не только наличие (или отсутствие) на ЭКГ патологического зубца Q, но также и время возникновения этого зубца.

Литература

1. Prinzmetal M., Shaw C.M. Jr., Maxwell M.H. et al. Studies on the mechanism of ventricular activity. VI. The depolarization complex in pure subendocardial infarction: role of the subendocardial region in the normal electrocardiogram. *Am J Med* 1954;16(4):469–488.
2. Herlitz J., Hjalmarson A., Bengtsson A., Sillfors L. Long-term prognosis in relation to ECG findings in acute myocardial infarction. *Acta Cardiol* 1987;42(2):79–89.
3. Goldberg R.J., Gore J.M., Alpert J.S., Dalen J.E. Non-Q wave myocardial infarction: recent changes in occurrence and prognosis—a community-wide perspective. *Am Heart J* 1987;113(2 Pt 1):273–279.
4. Goodman S.G., Barr A., Langer A. et al. Development and prognosis of non-Q-wave myocardial infarction in the thrombolytic era. *Am Heart J* 2002;144(2):243–250.
5. Barbagelata A., Califf R.M., Sgarbossa E.B. et al. Use of resources, quality of life, and clinical outcomes in patients with and without new Q waves after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction (from the GUSTO-I trial). *Am J Cardiol* 2000;86(1):24–29.
6. Tomoda H., Aoki N. Pathophysiology of early coronary angioplasty with stenting on non-Q-wave vs Q-wave myocardial infarction. *Angiology* 2001;52(10):671–679.
7. Gibson R.S. Non-Q-wave myocardial infarction: pathophysiology, prognosis, and therapeutic strategy. *Annu Rev Med* 1989;40:395–410.
8. Goodman S.G., Langer A., Ross A.M. et al. Non-Q-wave versus Q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy: angiographic and prognostic insights from the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries-I angiographic substudy. GUSTO-I Angiographic Investigators. *Circulation* 1998;97(5):444–450.
9. Edlavitch S.A., Crow R., Burke G.L., Baxter J. Secular trends in Q wave and non-Q wave acute myocardial infarction. The Minnesota Heart Survey. *Circulation* 1991;83(2):492–503.
10. Behar S., Haim M., Hod H. et al. Long-term prognosis of patients after a Q wave compared with a non-Q wave first acute myocardial infarction. Data from the SPRINT Registry. *Eur Heart J* 1996;17(10):1532–1537.
11. Andrews J., French J.K., Manda S.O., White H.D. New Q waves on the presenting electrocardiogram independently predict increased cardiac mortality following a first ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21(8):647–653.
12. Barbagelata A., Califf R.M., Sgarbossa E.B. et al. Thrombolysis and Q wave versus non-Q wave first acute myocardial infarction: a GUSTO-I substudy. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(4):770–777.
13. Furman M.I., Dauerman H.L., Goldberg R.J. et al. Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(6):1571–1580.
14. Qian Y.J., Wang J.H., Tao H.L. et al. Acute non-Q-wave myocardial infarction and its clinicopathological correlation. A long-term follow-up of 21 cases. *Chin Med J (Engl)* 1990;103(12):995–997.
15. Gibson R.S. Clinical, functional, and angiographic distinctions between Q wave and non-Q wave myocardial infarction: evidence of spontaneous reperfusion and implications for intervention trials. *Circulation* 1987;75(6 Pt 2):V128–138.
16. Herlitz J., Hjalmarson A., Karlson B.W. Prognosis during one year for patients with myocardial infarction in relation to the development of Q waves: experiences from the Miami trial. *Clin Cardiol* 1990;13(4):261–264.
17. Karlson B.W., Herlitz J., Richter A., Hjalmarson A. Prognosis in acute myocardial infarction in relation to development of Q waves. *Clin Cardiol* 1991;14(11):875–880.
18. Matetzky S., Barabash G.I., Rabinowitz B. et al. Q wave and Non-Q wave myocardial infarction after thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(6):1445–1451.
19. Berger C.J., Murabito J.M., Evans J.C. et al. Prognosis after first myocardial infarction. Comparison of Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction in the Framingham Heart Study. *JAMA* 1992;268(12):1545–1551.
20. Caires G., Pereira D., Freitas A.D. et al. Survival analysis within one year of first acute myocardial infarction: comparison between non-Q and Q wave myocardial infarction. *Rev Port Cardiol* 2000;19(12):1223–1238.
21. Gunnar R.M., Bourdillon P.D., Dixon D.W. et al. ACC/AHA guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (subcommittee to develop guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction). *Circulation* 1990;82(2):664–707.
22. Ryan T.J., Anderson J.L., Antman E.M. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1996;28(5):1328–419.
23. Phibbs B.P. The Q wave infarct; phenomenon or chimera? *Eur Heart J* 2001;22(12):980–982.
24. Phibbs B., Marcus F.I. Perpetuation of the myth of the Q-wave versus the non-Q-wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(3):556–557.
25. Phibbs B., Marcus F., Marriott H.J. et al. Q-wave versus non-Q wave myocardial infarction: a meaningless distinction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(2):576–582.
26. Moon J.C., De Arenaza D.P., Elkington A.G. et al. The pathologic basis of Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(3):554–560.
27. Kaandorp T.A., Bax J.J., Lamb H.J. et al. Which parameters on magnetic resonance imaging determine Q waves on the electrocardiogram? *Am J Cardiol* 2005;95(8):925–929.
28. LaBounty T., Gurm H.S., Goodman S.G. et al. Predictors and Implications of Q-Waves in ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Am J Med* 2009;122(2):144–151.
29. Halkin A., Fourey D., Roth A. et al. Incidence and prognosis of non-Q-wave vs. Q-wave myocardial infarction following catheter-based reperfusion therapy. *QJM* 2009;102(6):401–406.

Поступила 24.05.2010

Принята в печать 06.08.2010

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ И ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

В.В. Мазур*, А.М. Калинин, Е.С. Мазур

Тверская государственная медицинская академия. 170100, Тверь, ул. Советская, 4

Особенности ремоделирования сердца на разных стадиях хронической сердечной недостаточности у больных постинфарктным кардиосклерозом и дилатационной кардиомиопатией
В.В. Мазур*, А.М. Калинин, Е.С. Мазур
Тверская государственная медицинская академия. 170100, Тверь, ул. Советская, 4

Цель. Изучить особенности ремоделирования сердца у больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), которые могут быть использованы для дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Материал и методы. Обследованы 32 больных ДКМП (27 мужчин и 5 женщин; возраст $43,1 \pm 2,3$ года) и 62 больных ПИКС (все мужчины, возраст $56,4 \pm 1,1$ года) с признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН). Диагноз ДКМП устанавливался на основании комплексного клинико-инструментального обследования, включавшего также проведение коронароангиографии. У 19 больных диагноз ДКМП подтвержден результатами патологоанатомического исследования. Диагноз ПИКС устанавливался при наличии документально подтвержденного перенесенного инфаркта миокарда, выявлении на ЭКГ признаков очагового поражения миокарда, а при эхокардиографическом исследовании – нарушении локальной сократимости в 2-х и более сегментах. Эхокардиографическое исследование проведено у всех больных и 14 здоровых лиц.

Результаты. Систолическая длина левого желудочка у больных ДКМП и ПИКС на I стадии ХСН ($7,60 \pm 0,17$ и $7,94 \pm 0,18$ см), IIA ($7,66 \pm 0,28$ и $8,64 \pm 0,30$ см) и IIB стадиях ($8,26 \pm 0,28$ и $8,94 \pm 0,15$ см) существенно больше, чем у здоровых лиц ($6,36 \pm 0,16$, все $p < 0,01$). У больных ДКМП на перечисленных стадиях ХСН систолическая длина правого желудочка ($7,21 \pm 0,22$, $7,40 \pm 0,27$ и $8,23 \pm 0,27$ см) также превышает показатель у здоровых лиц ($5,95 \pm 0,17$, все $p < 0,01$). У больных ПИКС систолическая длина правого желудочка на I ($5,40 \pm 0,11$ см) и IIA ($5,80 \pm 0,26$ см) стадиях ХСН не отличается от показателя здоровых лиц, а на IIB стадии возрастает в среднем до $6,62 \pm 0,21$ см, но при этом остается меньше, чем у больных ДКМП. На любой стадии ХСН отношение систолической длины левого желудочка к систолической длине правого у больных ПИКС достоверно больше, чем у больных ДКМП ($1,48 \pm 0,04$ и $1,06 \pm 0,02$, $1,50 \pm 0,05$ и $1,04 \pm 0,02$, $1,37 \pm 0,06$ и $1,00 \pm 0,01$, соответственно).

Заключение. Отношение систолических длин левого и правого желудочков сердца может быть использовано для дифференциальной диагностики дилатации, связанной с ДКМП, и ПИКС.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, постинфарктный кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность, ремоделирование сердца, правый желудочек.

РФК 2010;6(6):818–822

Heart remodeling at different stages of chronic heart failure in patients with postinfarction cardiosclerosis and dilated cardiomyopathy

V.V. Mazur*, A.M. Kalinkin, E.S. Mazur
Tver State Medical Academy, ul. Sovetskaya 4, Tver, 170100 Russia

Aim. To study the features of cardiac remodeling in patients with dilated cardiomyopathy (DCM) and postinfarction cardiosclerosis (PICS), that can be used for differential diagnosis of these diseases.

Material and methods. Patients with DCM (27 men and 5 women; aged 43.1 ± 2.3) and patients with PICS (62 men; aged 56.4 ± 1.1) and chronic heart failure (CHF) were included in the study. The diagnosis of DCM was based on clinical investigation, which also includes coronary angiography. The diagnosis of DCM in 19 patients was proven by the results of postmortem investigation. The diagnosis of PICS was based on documented history of myocardial infarction, ECG and echocardiographic signs. Echocardiography was performed in all patients and 14 healthy volunteers.

Results. End-systolic size (ESS) of left ventricular (LV) in patients with DCM and PICS at I (respectively 7.60 ± 0.17 and 7.94 ± 0.18 cm), IIA (7.66 ± 0.28 and 8.64 ± 0.30 cm) and IIB stages of CHF (8.26 ± 0.28 and 8.94 ± 0.15 cm) was significantly more than this in healthy volunteers (6.36 ± 0.16 , all $p < 0.01$). ESS of right ventricular (RV) in DCM patients of the same CHF stages (respectively 7.21 ± 0.22 , 7.40 ± 0.27 and 8.23 ± 0.27 cm) is also more than this in healthy volunteers (5.95 ± 0.17 , all $p < 0.01$). ESS RV in PICS patients at I (5.40 ± 0.11 cm) and IIA (5.80 ± 0.26 cm) CHF stages did not differ from healthy volunteers, and this index risen to IIB stage (6.62 ± 0.21 cm), but was lower than in DCM patients. The ESS LV/ESS RV ratio at any CHF stage in PICS patients was significantly higher than this in DCM patients (1.48 ± 0.04 and 1.06 ± 0.02 , 1.50 ± 0.05 and 1.04 ± 0.02 , 1.37 ± 0.06 and 1.00 ± 0.01 , respectively).

Conclusion. The ESS LV/ESS RV ratio can be used for differential diagnosis of dilatation in DCM and PICS patients.

Key words: dilated cardiomyopathy, myocardial infarction, congestive heart failure, remodeling of the heart, right ventricle.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):818–822

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vmazur@pochta.ru

Ключевым звеном патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН) служит ремоделирование сердца [1–3], на характер которого, по крайней мере на начальных стадиях развития ХСН, не могут не наложить отпечаток особенности первичного поражения миокарда. В связи с этим представляет интерес изучение закономерностей ремоделирования желудочков сердца при прогрессировании ХСН у больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС). Для ДКМП характерно диффузное поражение миокарда обоих желудочков серд-

ца [4–6], а при ПИКС – очаговое поражение миокарда левого желудочка. Эхокардиография не всегда позволяет разграничить дилатацию сердца, обусловленную диффузным и очаговым поражением миокарда, что придает актуальность поиску новых критериев дифференциальной диагностики дилатационной кардиомиопатии и постинфарктного кардиосклероза.

В настоящей работе ставилась цель выявить особенности ремоделирования сердца у больных ДКМП и ПИКС, которые могут быть использованы для дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Материал и методы

Обследованы 32 больных ДКМП (27 мужчин и 5 женщин; средний возраст $43,1 \pm 2,3$ года) и 62 больных ПИКС (все мужчины, средний возраст $56,4 \pm 1,1$ года) с признаками ХСН. Диагноз ДКМП устанавливался на основании комплексного клинико-инструменталь-

Сведения об авторах:

Мазур Вера Вячеславовна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Тверская ГМА

Калинкин Александр Михайлович — аспирант той же кафедры

Мазур Евгений Станиславович — д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

ного исследования, включавшего также проведение коронароангиографии. У 19 больных диагноз ДКМП подтвержден результатами патологоанатомического исследования. Диагноз ПИКС устанавливался при наличии документально подтвержденного перенесенного инфаркта миокарда, выявлении на ЭКГ признаков очагового поражения миокарда, а при эхокардиографическом исследовании — нарушении локальной сократимости в 2-х и более сегментах. В зависимости от диагноза и стадии ХСН больные были распределены на шесть групп. Группу сравнения составили 14 практически здоровых мужчин (средний возраст $46,6 \pm 1,6$ года).

При проведении эхокардиографического исследования (аппарат HP Sonos 2000, датчик 3,5 МГц) в четырехкамерной позиции измерялись систолическая и диастолическая длина левого ($СД_{лж}$ и $ДД_{лж}$) и правого желудочков ($СД_{пж}$ и $ДД_{пж}$), которые принимались равными расстоянию от верхушки соответствующего желудочка до центра плоскости фиброзного кольца в период систолы и диастолы. В той же позиции измерялись систолическая и диастолическая ширина левого желудочка ($СШ_{лж}$ и $ДШ_{лж}$), которые принимались равными наибольшему расстоянию между межжелудочковой перегородкой и свободной стенкой левого желудочка в соответствующую фазу сердечного цикла. Систолический и диастолический индексы сферичности левого желудочка ($СИС_{лж}$ и $ДИС_{лж}$) рассчитывались как отношение ширины левого желудочка к его длине в период систолы и диастолы. Конечный диастолический ($КДО_{лж}$) и конечный систолический объемы левого желудочка ($КСО_{лж}$) определялись по модифицированной формуле Симпсона [7]. Конечный диастолический ($КДО_{пж}$) и конечный систолический объемы правого желудочка ($КСО_{пж}$) рассчитывались как разница между полным объемом обеих камер и объединенным объемом полости левого желудочка и межжелудочковой перегородки в соответствующую фазу сердечного цикла [8]. Для сравнительной оценки структурного состояния левого и правого желудочков сердца рассчитывалось отношение $СД_{лж}/СД_{пж}$, $ДД_{лж}/ДД_{пж}$, $КСО_{лж}/КСО_{пж}$ и $КДО_{лж}/КДО_{пж}$.

Для всех учитываемых показателей рассчитывались средние величины (M) и ошибки репрезентативности (m). Достоверность межгрупповых различий оценивалась по t -критерию Стьюдента для несвязанных вариантов.

Результаты

Представленные в таблице 1 данные свидетельствуют, что у больных ДКМП на I, IIA и IIB стадиях ХСН средние величины $КДО_{лж}$ превышают показатель контрольной группы, соответственно, на 51, 86 и 104%, а средние величины $КДО_{пж}$ — на 19, 37 и 63%. Иначе говоря, прогрессирование ХСН у больных ДКМП сопровождается

нарастанием конечного диастолического объема как левого, так и правого желудочков, однако дилатация левого желудочка развивается быстрее, чем правого. Вследствие этого на любой стадии ХСН отношение $КДО_{лж}/КДО_{пж}$ у больных ДКМП достоверно (на 28-41%) больше, чем у здоровых лиц.

Нарастание $КДО_{лж}$ при прогрессировании ХСН у больных ПИКС происходит в том же темпе, что и у больных ДКМП. На I, IIA и IIB стадиях ХСН средние величины $КДО_{лж}$ у больных ПИКС превышают показатель контрольной группы, соответственно, на 51, 82 и 117%. Однако $КДО_{пж}$ у больных ПИКС на I и IIA стадиях ХСН практически не отличается от показателя здоровых лиц и лишь на IIB стадии возрастает в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой. Поэтому на любой стадии ХСН отношение $КДО_{лж}/КДО_{пж}$ у больных ПИКС на 46-71% превышает показатель здоровых лиц и на 14-21% — показатели больных ДКМП. Следует отметить, что различия между больными ПИКС и ДКМП по этим показателям статистически незначимы.

У больных ДКМП средние величины $КСО_{лж}$ и $КСО_{пж}$ на I стадии ХСН превышают показатели контрольной группы, соответственно, в 2,3 и 2,1 раза, на IIA стадии — в 3,5 и 2,5 раза, на IIB — в 3,9 и 4,2 раза. Вследствие почти пропорционального увеличения $КСО_{лж}$ и $КСО_{пж}$ отношение этих показателей при прогрессировании ХСН у больных ДКМП практически не меняется и достоверно не отличается от показателя контрольной группы.

У больных ПИКС средняя величина $КСО_{лж}$ на I, IIA и IIB стадиях ХСН превышает аналогичный показатель контрольной группы, соответственно, в 2, 3 и 4 раза. В то же время, средняя величина $КСО_{пж}$ на I и IIA стадиях ХСН практически не отличается от показателя здоровых лиц, но на IIB стадии возрастает по сравнению с ним более чем в 3 раза. В результате отношение $КСО_{лж}/КСО_{пж}$ у больных ПИКС на I и IIA стадиях ХСН в среднем в 2,1–2,9 раза больше, чем у здоровых лиц и у больных ДКМП. Однако на IIB стадии ХСН величина отношения $КСО_{лж}/КСО_{пж}$ у больных ПИКС резко снижается и перестает отличаться от показателей здоровых лиц и больных ДКМП.

Как у больных ПИКС, так и у больных ДКМП нарастание дилатации левого желудочка сопровождается увеличением диастолического и особенно систолического индекса сферичности. При этом на любой стадии ХСН средние величины $ДИС_{лж}$ и $СИС_{лж}$ у больных ДКМП несколько больше, чем у больных ПИКС, хотя уровня статистической значимости эти различия достигают только для $ДИС_{лж}$ на I стадии ХСН.

Средняя величина $ДД_{лж}$ у больных ДКМП на I и IIA стадиях ХСН практически не отличается от показателя контрольной группы, на IIB стадии — возрастает и на 11% превышает показатель здоровых лиц. Средняя величина $ДД_{пж}$ у больных ДКМП на I и IIA стадиях ХСН пре-

Таблица 1. Результаты эхокардиографического исследования у больных ДКМП и ПИКС на разных стадиях ХСН (М±m)

Показатель	Контроль (n=14)	ДКМП			ПИКС		
		I (n=20)	IIA (n=17)	IIБ (n=25)	I (n=12)	IIA (n=7)	IIБ (n=13)
Возраст, лет	46,6±1,6	37,2±3,6 ^к	52,6±5,3 ^к	43,0±3,1	54,6±1,3 ^{ккдд}	56,0±3,1 ^{кк}	61,6±2,4 ^{ккдд}
КДО _{лж} , мл	99,1±2,8	149,5±9,8 ^{кк}	184,3±8,8 ^{кк}	202,4±17,2 ^{кк}	149,6±7,1 ^{кк}	180,0±9,6 ^{кк}	214,9±9,2 ^{кк}
КДО _{пж} , мл	76,7±1,9	91,3±5,4 ^к	104,9±9,5 ^{кк}	124,9±9,3 ^{кк}	78,3±1,4 ^{дд}	81,3±2,6 ^д	115,8±5,7 ^{кк}
КСО _{лж} , мл	38,3±1,2	88,2±7,5 ^{кк}	132,0±11,2 ^{кк}	150,1±15,8 ^{кк}	85,6±5,8 ^{кк}	113,9±7,8 ^{кк}	151,7±10,6 ^{кк}
КСО _{пж} , мл	17,3±2,0	36,0±3,7 ^{кк}	43,2±6,9 ^{кк}	73,6±9,8 ^{кк}	19,1±1,8 ^{кк}	18,1±2,4 ^{кк}	56,8±7,3 ^{кк}
КДО _{лж} /КДО _{пж}	1,30±0,04	1,68±0,12 ^{кк}	1,83±0,16 ^{кк}	1,66±0,13 ^к	1,92±0,09 ^{кк}	2,22±0,12 ^{кк}	1,90±0,11 ^{кк}
КСО _{лж} /КСО _{пж}	2,71±0,40	2,72±0,36	3,15±0,42	2,44±0,35	5,64±0,60 ^{ккдд}	7,82±1,53 ^{ккдд}	3,12±0,39
ДИС _{лж}	0,59±0,01	0,70±0,02 ^{кк}	0,74±0,03 ^{кк}	0,72±0,02 ^{кк}	0,63±0,01 ^{ккдд}	0,67±0,03 ^{кк}	0,69±0,02 ^{кк}
СИС _{лж}	0,75±0,01	0,84±0,02 ^{кк}	0,89±0,03 ^{кк}	0,91±0,01 ^{кк}	0,83±0,01 ^{кк}	0,85±0,02 ^{кк}	0,90±0,01 ^{кк}
ДД _{лж} , см	7,84±0,14	8,27±0,17	8,10±0,23	8,72±0,21 ^{кк}	8,48±0,13 ^{кк}	8,93±0,28 ^{кк}	9,20±0,15 ^{кк}
ДД _{пж} , см	7,30±0,16	7,86±0,18 ^к	7,87±0,23	8,62±0,21 ^{кк}	6,64±0,11 ^{ккдд}	6,84±0,27 ^д	7,24±0,22 ^{дд}
СД _{лж} , см	6,36±0,16	7,60±0,17 ^{кк}	7,66±0,28 ^{кк}	8,26±0,28 ^{кк}	7,94±0,18 ^{кк}	8,64±0,30 ^{ккдд}	8,94±0,15 ^{ккдд}
СД _{пж} , см	5,95±0,17	7,21±0,22 ^{кк}	7,40±0,27 ^{кк}	8,23±0,27 ^{кк}	5,40±0,11 ^{кдд}	5,80±0,26 ^{дд}	6,62±0,21 ^{кдд}
ДД _{лж} /ДД _{пж}	1,08±0,01	1,05±0,01	1,03±0,02	1,01±0,01 ^{кк}	1,29±0,03 ^{ккдд}	1,31±0,04 ^{ккдд}	1,28±0,04 ^{ккдд}
СД _{лж} /СД _{пж}	1,07±0,01	1,06±0,02	1,04±0,02	1,00±0,01 ^{кк}	1,48±0,04 ^{ккдд}	1,50±0,05 ^{ккдд}	1,37±0,06 ^{ккдд}

К – p<0,05; КК – p<0,01 – достоверность различий по сравнению с контрольной группой;
Д – p<0,05; ДД – p<0,01 – достоверность различий по сравнению с аналогичным показателем группы ДКМП

вышает показатель контрольной группы на 8%, а на IIБ стадии – на 18%. Отношение ДД_{лж}/ДД_{пж} при прогрессировании ХСН остается практически неизменным и не отличается от показателя здоровых лиц.

В отличие от больных ДКМП у пациентов с ПИКС прогрессирование ХСН сопровождается закономерным возрастанием ДД_{лж}. Средняя величина этого показателя у больных ПИКС на I, IIA и IIБ стадиях ХСН превышает показатель здоровых лиц, соответственно, на 8, 14 и 17%. Параллельно возрастает и ДД_{пж}, однако это увеличение начинается с величины, которая достоверно меньше показателя контрольной группы. Средняя величина ДД_{пж} у пациентов с ПИКС на I, IIA и IIБ стадиях ХСН составляет, соответственно, 91, 94 и 99% от показателя здоровых лиц. Отношение ДД_{лж}/ДД_{пж} при прогрессировании ХСН у пациентов с ПИКС остается практически неизменным и существенно (на 23-27%) более высоким, чем у больных ДКМП.

СД_{лж} у больных ДКМП на I, IIA и IIБ стадиях ХСН превышает показатель здоровых лиц на 19, 20 и 30%, СД_{пж} – на 21, 24 и 28%, соответственно. Отношение СД_{лж}/СД_{пж} при прогрессировании ХСН остается стабильным и очень близким к показателю здоровых лиц. Увеличение СД_{лж} при прогрессировании ХСН у пациентов с ПИКС более выражено, чем у больных ДКМП. На I, IIA и IIБ стадиях ХСН средняя величина СД_{лж} у этих пациентов превышает показатель контрольной группы, соответственно, на 25, 36 и 41%. Средняя величина СД_{пж} при прогрессировании ХСН у пациентов с ПИКС также возрастает, составляя на I стадии 91% от

показателя контрольной группы, на IIA стадии – 97%, на IIБ – 111%. Отношение СД_{лж}/СД_{пж} при прогрессировании ХСН в данном состоянии остается достаточно стабильным и значительно более высоким (на 38-44%), чем у больных ДКМП.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что уже на I стадии ХСН, т.е. при отсутствии в условиях физического покоя клинических признаков застоя в большом и малом круге кровообращения, у обследованных больных по сравнению со здоровыми лицами отмечаются существенное и статистически значимое увеличение КДО_{лж} и еще более выраженное увеличение КСО_{лж}. Прогрессирование ХСН в обеих группах больных сопровождается дальнейшим увеличением объема левого желудочка как в период систолы, так и в период диастолы. При этом у больных ПИКС параллельно с увеличением объема левого желудочка увеличивается и его длина, в то время как у больных ДКМП на I и IIA стадиях ХСН длина левого желудочка практически не меняется и лишь на IIБ стадии несколько возрастает. Выраженное возрастание объема левого желудочка при незначительном увеличении его длины свидетельствует о том, что он меняет свою пространственную геометрию, становится более сферичным. Можно полагать, что такой характер ремоделирования левого желудочка у больных ДКМП связан с диффузным характером поражения миокарда. В случае очагового поражения левого желудочка интактный миокард обеспечивает со-

хранение эллиптической формы левого желудочка, вследствие чего его дилатация сопровождается увеличением не только объема, но и длины.

Однако средние величины ДИС_{лж} у больных ДКМП на разных стадиях ХСН практически не изменяются, в то время как у больных ПИКС достоверно возрастают при прогрессировании ХСН. Средние величины СИС_{лж} при прогрессировании ХСН возрастают как у больных ДКМП, так и у больных ПИКС. Эти данные противоречат сделанному выше выводу о том, что нарастание объема левого желудочка при прогрессировании ХСН у больных ДКМП в большей мере, чем у больных ПИКС, ассоциируется с увеличением его сферичности.

Отмеченное противоречие, на наш взгляд, связано с тем, что индекс сферичности, несмотря на свое название, отражает не столько геометрические особенности трехмерной полости левого желудочка, сколько особенности его двухмерной проекции на плоскость сечения в четырехкамерной позиции. Формально, индекс сферичности можно рассчитать и для правого желудочка, однако, отражая особенности двухмерной проекции правого желудочка на плоскость сечения в четырехкамерной позиции, этот показатель в силу своеобразной «геометрии» правого желудочка ни в коей мере не будет отражать особенности его трехмерного строения.

Априори ясно, что ремоделирование правого желудочка при прогрессировании ХСН у больных ДКМП и ПИКС должно существенно различаться. В первом случае оба желудочка сердца поражаются одновременно, во втором изначально, как правило, поражается только левый желудочек, и лишь после его декомпенсации в патологический процесс вовлекаются правые отделы сердца.

Действительно, как показали результаты настоящего исследования, ремоделирование правого желудочка у больных ДКМП идет параллельно с ремоделированием левого и принципиально от него не отличается. По мере нарастания тяжести ХСН существенно возрастает объем правого желудочка и очень незначительно — его длина. Учитывая особенности геометрии правого желудочка, по отношению к его полости было бы некорректным употреблять термин «сферичность», однако можно сказать, что за счет преимущественного увеличения поперечных размеров правого желудочка сферичную форму приобретают его свободная стенка и сердце в целом.

У больных ПИКС на I и IIA стадии ХСН объем полости правого желудочка практически такой же, как у здоровых лиц. Выраженное увеличение объема правого желудочка отмечается только на IIB стадии ХСН, т.е. при появлении признаков венозного застоя в большом круге кровообращения. Однако было бы неверным считать, что до этого момента правый желудочек у больных ПИКС

остается интактным. Как показало настоящее исследование, у больных ПИКС при нарастании ХСН длина правого желудочка увеличивается параллельно с увеличением длины левого желудочка. Этот факт легко объяснить наличием общей для обоих желудочков анатомической структуры — межжелудочковой перегородки.

Сложнее объяснить другой результат настоящего исследования, показавшего, что у больных ПИКС на I стадии ХСН диастолическая и особенно систолическая длина правого желудочка существенно и достоверно меньше, чем у здоровых лиц. На наш взгляд, объяснение этому факту следует искать в особенностях геометрии правого желудочка, который можно представить в виде наружного кармана на левом желудочке. Дилатация левого желудочка сопровождается увеличением площади, которую охватывает правый желудочек, вследствие чего его свободная стенка «подтягивается» к межжелудочковой перегородке, особенно в области верхушки, поскольку в базальных отделах этому препятствует фиксация свободной стенки правого желудочка на фиброзном кольце.

Предваряя обсуждение результатов проведенного исследования с точки зрения их практической значимости, следует отметить ограниченные возможности эхокардиографического исследования в дифференциальной диагностике дилатационной и ишемической кардиомиопатии [9]. В настоящее время основное значение придается оценке локальной сократимости левого желудочка, однако, как известно, участки акинеза могут появляться при ДКМП из-за неравномерного снижения сократительной способности миокарда [10] и отсутствовать при ишемическом поражении миокарда с выраженным снижением глобальной систолической функции.

В связи с этим особый интерес представляют полученные в настоящем исследовании данные о выраженных различиях между больными ДКМП и ПИКС по величине отношения ДД_{лж}/ДД_{пж} и особенно СД_{лж}/СД_{пж}. У больных ПИКС величина этих отношений существенно больше, чем у больных ДКМП, причем на любой стадии ХСН. Этим отношения длин выгодно отличаются от отношения объемов левого и правого желудочков, поскольку различия между больными ДКМП и ПИКС по величине отношения КДО_{лж}/КДО_{пж} и КСО_{лж}/КСО_{пж}, будучи отчетливо выраженными на I и IIA стадии ХСН, практически исчезают на стадии IIB. Можно полагать, что расчет отношения длин левого и правого желудочков найдет практическое применение для дифференциальной диагностики ишемической и неишемической дилатации сердца.

Заключение

На I стадии ХСН у больных ПИКС по сравнению со здоровыми лицами умеренно увеличены объем и

длина полости левого желудочка. Объем правого желудочка не увеличен, но его длина существенно меньше, чем у здоровых лиц. У больных ДКМП отмечается увеличение объема и длины обоих желудочков сердца. На IIA стадии ХСН по сравнению с I стадией у больных ПИКС увеличивается объем и длина, а у больных ДКМП — только объем левого желудочка. Объем и длина правого желудочка у больных ДКМП и больных ПИКС

не меняются. На IIB стадии ХСН как у больных ПИКС, так и больных ДКМП возрастают объем и длина обоих желудочков сердца. На любой стадии ХСН отношение длины левого желудочка к длине правого у больных ПИКС существенно и достоверно больше, чем у больных ДКМП, что создает предпосылки для использования этого показателя при дифференциальной диагностике ишемической и неишемической дилатации сердца.

Литература

1. Belov Yu.V., Varaksin V.A. Postinfarction left ventricular remodeling of the heart. From concept to surgery. Moscow: DENOVO; 2002. Russian. (Белов Ю.В., Вараксин В.А. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца. От концепции к хирургическому лечению. М.: ДЕНОВО; 2002).
2. Nikitin N.P., Alyavin A.L., Goloskova V.Yu., Madzhitov Kh.Kh. Features of the late cardiac remodeling in patients with myocardial infarction and their prognostic significance. Kardiologiya 1999; 1: 54-58. Russian. (Никитин Н.П., Алявин А.Л., Голоскокова В.Ю., Маджитов Х.Х. Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение. Кардиология 1999; 1: 54-58).
3. Sandrikov V.A., Kulagina T.Iu., Gavrilov A.V. Systolic and diastolic dysfunction of myocardium at the patients with coronary heart disease. Cardiology and Cardiovascular Surgery 2008; 1: 14-17. Russian. (Сандриков В.А., Кулагина Т.Ю., Гаврилов А.В. и др. Систолическая и диастолическая функция миокарда у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2008; 1: 14-17).
4. Shumakov V.I., Khubutiya M.Sh., Ilinskiy I.M. Dilated cardiomyopathy. Tver: Triada; 2003. Russian (Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Ильинский И.М. Дилатационная кардиомиопатия. Тверь: Триада; 2003).
5. Iskandrian A.S., Helfeld H., Lemlek J. et al. Differentiation between primary dilated cardiomyopathy and ischemic cardiomyopathy based on right ventricular performance. Am Heart J 1992; 123 (3): 768-73.
6. La Vecchia L., Zanolla L., Varotto L. et al. Reduced right ventricular ejection fraction as a marker for idiopathic dilated cardiomyopathy compared with ischemic left ventricular dysfunction. Am Heart J 2001; 142 (1): 181-9.
7. Schiller N.B., Shah P.M., Crawford M. et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. J Am Soc Echocardiogr 1989; 2(5):358-67.
8. Tomita M., Masuda H., Sumi T. et al. Estimation of right ventricular volume by modified echocardiographic subtraction method. Am Heart J 1992; 123(4 Pt 1):1011-22.
9. Feigenbaum H., Armstrong W.F. Feigenbaum's Echocardiography. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
10. Shiller N., Osipov M.A. Clinical Echocardiography. Moscow: MIR; 1993. Russian (Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М.: МИР; 1993).

Поступила 09.11.2009
Принята в печать 25.05.2010

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АМИОДАРОНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: К ВОПРОСУ О ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТАХ ПРЕПАРАТА

О.В. Гайсёнок*

Объединённая больница с поликлиникой Управления Делами Президента Российской Федерации.
119285 Москва, Мичуринский пр-т, д. 6

Особенности применения амиодарона в клинической практике: к вопросу о побочных эффектах препарата

О.В. Гайсёнок*

Объединённая больница с поликлиникой Управления Делами Президента Российской Федерации. 119285 Москва, Мичуринский пр-т, д. 6

Основное внимание уделено особенностям применения амиодарона в клинической практике. Отражены основы фармакологического действия препарата, его проаритмогенное действие и различные побочные эффекты, с которыми практикующие врачи могут встретиться в своей клинической практике. Отдельное внимание уделено проблеме амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза, его классификации, дифференциальной диагностике и подходам к лечению. Кроме того, отражены перспективы новых антиаритмических препаратов III класса, в частности дронедаарона.

Ключевые слова: амиодарон, побочные эффекты, проаритмогенное действие, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, дронедаарон.

РФК 2010;6(6):823-827

The use of amiodarone in clinical practice: the problem of side effects

O.V. Gaisenok*

Joint Hospital and Polyclinic, Department of Affairs of the President of Russian Federation. Michurinskiy prosp. 6, Moscow 119285, Russia

Characteristics of amiodarone in clinical practice are focused on. Amiodarone pharmacological mode of action and its pro-arrhythmic effect is presented. As well as various side effects that can happen in clinical practice. Special attention is paid to the problem of amiodarone-induced thyrotoxicosis, its classification, diagnosis and treatment. Prospects of new anti-arrhythmic drugs class III, in particular dronedarone are also discussed.

Key words: amiodarone, side effects, pro-arrhythmic action, amiodarone-induced thyrotoxicosis, dronedarone.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):823-827

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ovg.07@bk.ru

Введение

Амиодарон, известный в клинической практике уже около полувека, зарекомендовал себя как высокоэффективный препарат в лечении и профилактике нарушений сердечного ритма, в частности фибрилляции предсердий (ФП). Амиодарон, эффективность которого в предотвращении рецидивов ФП несколько выше, чем других антиаритмических препаратов (ААП): хинидина, соталолола и пропафенона, — особенно показан при наличии ишемической болезни сердца (ИБС) и сниженной фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ). Преимущества амиодарона перед соталололом и пропафеноном при длительном лечении пациентов с пароксизмальной или персистирующей формой ФП были доказаны в больших рандомизированных исследованиях [1-3]. А роль его применения у пациентов с жизнеопасными желудочковыми нарушениями ритма неоспорима, особенно у лиц, перенесших инфаркт миокарда [4-5].

Нежелательные эффекты амиодарона

Амиодарон является бензофурановым производным (рис. 1), близким по структуре к тиреоидным гормонам (ТгГ). Часть его антиаритмических и побочных эффектов

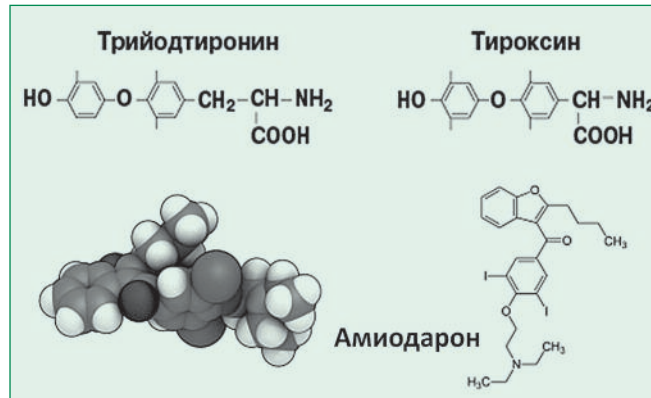


Рисунок 1. Амиодарон — структурный аналог тиреоидных гормонов

может быть обусловлена связыванием с их внутриклеточными рецепторами. Амиодарон обладает способностью тормозить синтез тироксина в щитовидной железе, а также превращение тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3). Последнее обусловлено структурным сходством амиодарона с Т4 и значительным содержанием йода в молекуле препарата (37,5% веса) [6,7]. При приеме 200 мг амиодарона в организм поступает 75 мг йода, а физиологическая потребность в йоде составляет около 150 мкг в сутки (табл. 1).

Амиодарон — липофильный препарат, накапливающийся во многих тканях, особенно в жировой тка-

Сведения об авторах:

Гайсёнок Олег Владимирович — врач-кардиолог отделения общей кардиологии ОБП УД Президента РФ

Таблица 1. Суточные нормы потребления йода [8]

Возрастная категория	Суточная норма потребления йода
Дети до 1-го года жизни	50 мкг
Дети в возрасте от 1 до 6 лет	90 мкг
Дети в возрасте 7-12 лет	120 мкг
Взрослые	150 мкг
Беременные женщины	200 мкг

ни и печени. Он очень медленно выводится, из-за чего побочные эффекты могут сохраняться очень долго. Период его полувыведения составляет около 53 дней и более, поэтому амиодарон-индуцированные тиреопатии могут возникать спустя долгое время после отмены препарата [6]. При длительной терапии выраженность побочных эффектов зависит как от ежедневной поддерживающей дозы, так и от общей дозы препарата. Наиболее тяжелая реакция при длительном приеме амиодарона — легочный фиброз, который может быстро нарастать и в наиболее тяжелых случаях приводить к летальному исходу. К факторам риска относятся сопутствующие хронические заболевания легких, недавно перенесенные острые заболевания легких (например, пневмония) и высокая доза препарата (свыше 400 мг/сутки). При использовании амиодарона для профилактики рецидивов ФП в дозе 200 мг/сут и менее вероятность развития легочного фиброза крайне низка [6,9]. Другие побочные реакции при длительном применении амиодарона отражены в таблице 2 [10]. При тяжелых реакциях препарат отменяют, назначают глюкокортикоиды. Если побочные эффекты выражены незначительно, а лечение амиодароном необходимо, достаточно уменьшения дозы.

Особую проблему представляет предупреждение проаритмогенного эффекта, который у амиодарона, в силу его кумулятивного эффекта, чрезвычайно опасен. Предикторами проявления проаритмогенного эффекта ААП являются изменение характера имеющегося нарушения ритма (НР) при лечении, развитие новых НР, формирование внутрижелудочковых блокад, изменение интервала QT. Удлинение интервала QT на ЭКГ является признаком терапевтического эффекта амиодарона, так как его основной электрофизиологический механизм — удлинение реполяризации. По современным представлениям, особую диагностическую ценность имеет QT-корригированный интервал, который рассчитывается по формуле:

$QT \text{ корригированный} = QT \text{ фактический} / RR \text{ интервал}$ [11].

Нормальное значение корригированного QT < 0,45 с; допустимое — увеличение интервала не более чем на 25% от исходного. При удлинении его до 0,50 с АПП

Таблица 2. Побочные эффекты амиодарона — по данным Naccarelli G.V. и Dougherty A.H. [10]

Орган/система	Побочный эффект (%)
Сердечно-сосудистая система	Брадикардия (6%) А-В блокады, проаритмогенное действие (1%)
Легкие	Интерстициальный пневмонит (3-7%)
Печень	Повышение уровня печеночных ферментов (до 50%)
Щитовидная железа	Гипотиреоз (1-2%) Гипертиреоз (до 25%) Тиреотоксикоз (1-12%)
Глаза	Микроотложения в роговице Фотофобия
Нервная система	Нейропатия

срочно отменяют. Стоит отметить, что заметное удлинение интервала QT и брадикардия возникают достаточно часто, однако «пируэтная желудочковая тахикардия» (torsades de pointes) и другие тахиаритмии развиваются редко. По непонятным причинам аритмия torsades de pointes при применении амиодарона наблюдается гораздо реже, чем при применении других препаратов, удлиняющих интервал QT. В целом, частота torsades de pointes не превышает 0,5% у пациентов, получающих амиодарон в связи с нарушениями сердечного ритма [12, 13], в отличие от других относительно новых ААП III класса. Так, у не зарегистрированного в РФ дофетилида, имеющего пероральную форму, риск развития torsades de pointes составляет от 0,8% [14] до 3% по данным разных авторов; а у внутривенных форм нибентана и ибутилида — еще выше (до 9%) [15]. В связи с этим оговаривается возможность их применения лишь в условиях специализированных отделений стационаров.

Опыт применения амиодарона был суммирован в мета-анализе АТМАИ [13], в котором также были проанализированы и основные побочные эффекты амиодарона, о которых сообщалось в 6 двойных слепых плацебо-контролируемых испытаниях (риск развития основных побочных эффектов отражен как отношение шансов на рисунке 2). Через 2 года в группе амиодарона от лечения отказалось больше больных, чем в группе плацебо (41% и 27%, соответственно), главным образом из-за побочных эффектов.

Амиодарон и щитовидная железа

Важную роль в появлении побочных эффектов амиодарона со стороны щитовидной железы играет исходное потребление йода в регионе. Гипертиреоз чаще развивается в регионах с дефицитом йода в диете, в то время как гипотиреоз — в районах с достаточным содержанием йода. Гипертиреоз — повышение функ-



Рисунок 2. Риск развития основных побочных эффектов (отношение шансов) при применении амиодарона по данным мета-анализа ATMAI [13]

циональной активности щитовидной железы. Тиреотоксикоз — клинический синдром, обусловленный длительным повышением содержания ТрГ в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани. У многих пациентов, получающих амиодарон, особенно в начале терапии определяется некоторое повышение уровня ТТГ при нормальном уровне тиреоидных гормонов (эутиреоидная гипертиротропинемия). Наибольшую клиническую проблему представляет амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, при этом существуют два варианта этого заболевания.

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа (АМИТ-1) развивается на фоне предшествующих заболеваний щитовидной железы, обусловлен повышением синтеза ТрГ в железе под действием йода, высвобождаемого из препарата. Предполагается, что избыток йода, высвобождаемый из амиодарона, может приводить к индукции аутоиммунных изменений в щитовидной железе. Классическими маркерами аутоиммунного процесса являются антитела (АТ) к тиреоглобулину (ТГ) и пероксидазе (ТПО). У ряда пациентов АТ к ТПО регистрируются как на ранних этапах лечения, так и в течение 6 месяцев после отмены препарата. С другой стороны, у большинства лиц, получающих амиодарон, не отмечается увеличение частоты встречаемости тиреоидных АТ. Помимо изменений гормонального спектра и определения повышенного титра антитиреоидных АТ, АМИТ 1 типа характеризуется, как правило, нормальным захватом РФП; при УЗИ отмечаются признаки узлового зоба или аутоиммунного зоба с нормальным или повышенным кровотоком [9].

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа (АМИТ-2) развивается на фоне отсутствия исходной патологии щитовидной железы, обусловлен прямым токсическим действием амиодарона на тиреоциты. В результате этого развивается деструктивный тиреоидит с тиреотоксикозом (т.е. лекарственный тиреоидит вследствие действия самого амиодарона, а не только йода).

В биоптате щитовидной железы, полученном при тонкоигольной биопсии или после хирургического вмешательства, отмечаются большое количество коллоида, инфильтрация макрофагами, деструкция тиреоцитов. Часто наблюдается отсутствие или снижение кровотока в щитовидной железе, определяемое при УЗИ с доплерографией.

АМИТ-2 чаще всего имеет достаточно бедную клиническую симптоматику. Здесь на первый план выходят такие симптомы, как похудение и мышечная слабость. У 80% пациентов, получающих амиодарон, вне зависимости от функции щитовидной железы снижен аппетит. Клиническая картина АМИТ-1 более яркая. Пациенты предъявляют жалобы на учащенное сердцебиение, одышку при физической нагрузке, повышенную утомляемость, избыточную возбудимость, эмоциональную лабильность, нарушение сна, иногда тремор.

Щитовидная железа, в отличие от других эндокринных желез, обладает уникальной способностью накапливать большое количество готовых ТрГ, которых было бы достаточно для обеспечения организма на протяжении 3 месяцев. ТрГ преимущественно накапливаются в коллоиде, содержащемся в полости фолликулов щитовидной железы. При любом варианте деструктивного тиреоидита происходит массивное разрушение фолликулов щитовидной железы, в результате чего избыток ТрГ попадает в кровеносное русло, обуславливая симптоматику тиреотоксикоза и все свойства для него лабораторные сдвиги. Важно отметить, что в силу того, что тиреотоксикоз связан не с гиперфункцией, а с деструкцией щитовидной железы, при скинтиграфии будет определяться снижение или полное отсутствие накопления РФП. Скинтиграфия — метод, который позволяет четко дифференцировать гиперфункцию щитовидной железы и деструктивный тиреотоксикоз [7].

В случае АМИТ-2 для лечения предполагается ис-

пользовать глюкокортикоиды, а также при необходимости — тиреостатики. Преднизолон назначается в дозе 20-40 мг/сут. Курс лечения может продолжаться до 3 месяцев, так как описаны случаи возвращения симптомов тиреотоксикоза при попытке снизить дозу препарата.

Альтернативные препараты

Так что же делать практикующим врачам (терапевтам и кардиологам)? Направлять ли большинство пациентов, столкнувшихся с этой проблемой, к хирургам или нет? Есть ли надежда? Да, она есть — это новые препараты III класса, лишенные побочных эффектов амиодарона, но обладающие его эффективностью. Появился новый препарат дронедазон. В нем удалена молекула йода и добавлена метилсульфонильная группа — это позволило значительно уменьшить липофильность, накопление в тканях и, как следствие, время полувыведения препарата. В США получено разрешение на применение препарата Multaq® (дронедазон) при фибрилляции и трепетании предсердий, после того как он был зарегистрирован Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) 2 июля 2009 года. Вот что сказал по данному препарату G.V. Naccarelli — заведующий отделением кардиологии медицинского колледжа университета штата Пенсильвания, многие годы занимающийся исследованиями эффективности и безопасности антиаритмических препаратов, в частности амиодарона [10]: «Multaq® может помочь пациентам с фибрилляцией предсердий или трепетанием предсердий избежать госпитализации, которая является важным, но зачастую неоправданным фактором лечения. Мы приветствуем новое средство лечения, которое может помочь пациентам с фибрилляцией предсердий или трепетанием предсердий в лечении этого заболевания».

Основополагающим в таких выводах явилось исследование ATHENA [16], результаты которого были не так давно опубликованы. Исследование ATHENA выявило эффективность и безопасность дронедазона у пациентов с ФП/ТП или с недавно перенесенными ФП/ТП в анамнезе (у 71 % пациентов не было ХСН, у 29 % была ХСН I-III функционального класса (ФК) по NYHA). Результаты этого исследования показали, что дронедазон в дозе 400 мг два раза в день в добавлении к стандартной терапии снижает общее количество случаев госпитализации по поводу сердечно-сосуди-

стых заболеваний или смерти по любой причине на 24 % ($p < 0,001$) в сравнении с плацебо, что означает достижение первичной комбинированной конечной точки исследования. Это снижение наблюдалось во всех подгруппах, сформированных на основе исходных характеристик или лекарственных препаратов, которые получали участники исследования. У пациентов, принимающих дронедазон, чаще наблюдались диарея, тошнота, брадикардия, удлинение интервала QT или кожная сыпь по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо.

Но не все так однозначно. По результатам другого исследования — ANDROMEDA [17], выполненного ранее и закончившегося досрочно, дронедазон противопоставлен пациентам с тяжелой ХСН (IV ФК по классификации NYHA) или ХСН II-III ФК с недавно перенесенной декомпенсацией, требующей госпитализации. Эта группа пациентов соответствует популяции исследования ANDROMEDA, в котором у пациентов, получавших терапию дронедазоном, уровень смертности был более чем в два раза выше по сравнению с плацебо.

Заключение

Учитывая наличие различных побочных эффектов у большинства антиаритмических препаратов, практикующим врачам необходимо назначать их строго по показаниям.

Знать о возможных взаимодействиях амиодарона с другими препаратами очень важно для точной оценки его относительного эффекта. Необходимо также определить соотношение пользы от приема амиодарона и риска развития его побочных эффектов.

При назначении амиодарона внутрь начинают с дозы 400-800 мг/сутки со снижением в течение 3-4 недель до 100-200 мг/сутки. Стоит отметить, что амиодарон даже в малых дозах может вызывать брадикардию, побочные неврологические, дерматологические, офтальмологические эффекты и влиять на функцию щитовидной железы. В связи с этим при лечении амиодароном нужно учитывать необходимость проведения при динамическом наблюдении за пациентом не только контроля ЧСС, ЭКГ, но и расспроса пациента на предмет появления жалоб на кашель, одышку при нагрузке, ухудшение зрения, проведение функциональных проб печени и щитовидной железы каждые 6 месяцев, проведение рентгенографии легких ежегодно.

Литература

1. Singh B.N., Singh S.N., Reda D.J. et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352(18):1861-72.
2. 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):1825-33.
3. Roy D., Talajic M., Dorian P. et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000; 342(13):913-20.
4. Julian D.G., Camm A.J., Frangin G. et al., for the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with leftventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349(9053): 667-674.
5. Cairns J.A., Connolly S.J., Roberts R., Gent M. for the Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997; 349(9053): 675-682.
6. Brunton L., Lazo J., Parker K., editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
7. Melnichenko G.A., Fadeev V.V., Dedov I.I. Thyroid disease during pregnancy: diagnosis, treatment, prevention (manual for physicians). Moscow: MedEkspertPress; 2003. Russian. (Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы во время беременности: диагностика, лечение, профилактика (пособие для врачей). М.: МедЭкспертПресс; 2003).
8. Dunn J.T., Semigran M.J., Delange F. The prevention and management of iodine-induced hyperthyroidism and its cardiac features. *Thyroid* 1998;8(1):101-6.
9. Chazov E.I., Dedov I.I., eds. Cardiac and endocrine aspects of the use of amiodarone in the modern practice of treating cardiac arrhythmias. Manual. Moscow: Prototip; 2005. Russian. (Чазов Е.И., Дедов И.И., редакторы. Кардиальные и эндокринные аспекты применения амиодарона в современной практике лечения нарушений ритма сердца. Методическое пособие. М.: Прототип; 2005).
10. Naccarelli G.V., Rinkenberger R.L., Dougherty A.H., Giebel R.A. Amiodarone: pharmacology and antiarrhythmic and adverse effects. *Pharmacotherapy*. 1985; 5(6): 298-313.
11. Shulutko B.I., Makarenko S.V. Standards for diagnosis and treatment of internal diseases. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2007. S.73-83. Russian. (Шулуток Б.И., Макаренко С.В. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2007. С.73-83).
12. Connolly S.J. Evidence-Based Analysis of Amiodarone Efficacy and Safety. *Circulation* 1999;100(19): 2025-34.
13. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials. *Lancet* 1997;350(9089): 1417-24.
14. Brendorp B., Torp-Pedersen C., Elming H., Køber L. Survival after withdrawal of dofetilide in patients with congestive heart failure and a short baseline QTc interval; a follow-up on the Diamond-CHF QT substudy. *Eur Heart J* 2003; 24(3):274-9.
15. McNamara R.L., Tamariz L.J., Segal J.B., Bass E.B. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med* 2003; 139(12): 1018-1033.
16. Hohnloser S.H., Crijns H.J., van Eickels M. et al. for the ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360(7): 668-78.
17. Køber L., Torp-Pedersen C., McMurray J.J. et al. Increased Mortality after Dronedrone Therapy for Severe Heart Failure. *N Engl J Med* 2008;358(25):2678-87.

Поступила 21.10.2009
Принята в печать 15.03.2010

ОЦЕНКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МОЗГОВЫМ ИНСУЛЬТОМ И ПОСТИНСУЛЬТНОЙ ДЕПРЕССИЕЙ НА ФОНЕ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

Б.Б. Фишман^{1*}, А.И. Хорошевская², А.А. Абдулин¹, Г.Г. Семенова¹, П.В. Стариков³, О.В. Павлова²

¹ Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого.

173003, Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, д. 4

² Новгородская областная клиническая больница. 173008, Великий Новгород, ул. Павла Левитта, 14

³ Городская клиническая больница №1. 173016, Великий Новгород, Зелинского ул., д. 11

Оценка приверженности антигипертензивной терапии у пациентов с мозговым инсультом и постинсультной депрессией на фоне антидепрессивной терапии

Б.Б. Фишман^{1*}, А.И. Хорошевская², А.А. Абдулин¹, Г.Г. Семенова¹, П.В. Стариков³, О.В. Павлова²

¹ Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого. 173003, Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, д. 4

² Новгородская областная клиническая больница. 173008, Великий Новгород, ул. Павла Левитта, 14

³ Городская клиническая больница №1. 173016, Великий Новгород, Зелинского ул., д. 11

Цель. Изучить влияние антидепрессанта пароксетина на приверженность пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и постинсультной депрессией антигипертензивной терапии.

Материал и методы. В исследование включены 24 пациента в возрасте 55–73 лет с медикаментозно контролируемой АГ (артериальное давление, АД < 140/90 мм рт.ст.) и субклинической постинсультной депрессией после прохождения стационарной реабилитационной помощи. Пациенты были распределены на две группы. Пациенты 1 группы (n=12) получали подобранный антигипертензивную терапию в сочетании с селективным ингибитором обратного захвата серотонина пароксетином. Пациенты 2 группы (n=12) принимали только антигипертензивную терапию. Длительность наблюдения составила 16 нед. Исходно и через 16 нед после выписки оценивали приверженность больному антигипертензивной терапии, уровень АД и выраженность депрессивных нарушений, двигательной и интеллектуальной функций.

Результаты. Через 16 нед у 10 (41,6%) пациентов уровень АД превышал 140/80 мм рт.ст. Клинически значимая постинсультная депрессия выявлена у 7 (30,4%) пациентов, причем 5 (41,6%) из них были из 2 группы (ОШ=0,35, 95% ДИ 0,12–0,78). Высокая приверженность сохранялась у 15 (65,2%) больных, 9 (81,8%) из которых были из 1 группы. Девять пациентов (39,1%) через 16 нед не получали адекватную антигипертензивную терапию, 5 (41,6%) из них из 2 группы не смогли объяснить свой отказ от назначенной терапии. Общий показатель интеллектуальной функции был выше у пациентов 1 группы (p=0,034), показатель двигательной функции существенно не изменился (p>0,05).

Заключение. Снижение приверженности антигипертензивной терапии и реабилитационным мероприятиям у больных АГ, перенесших мозговой инсульт, ассоциируется с немотивированным отказом от терапии на фоне клинически значимой постинсультной депрессии.

Ключевые слова: постинсультная депрессия, приверженность лечению.

РФК 2010;6(8):828–831

The evaluation of compliance to antihypertensive therapy in patients after stroke and poststroke depression during antidepressant therapy

B.B. Fishman^{1*}, A.I. Khoroshevskaya², A.A. Abdulin¹, G.G. Semenova¹, P.V. Starikov³, O.V. Pavlova².

¹ Yaroslav Mudryy Novgorod State University. Bol'shaya Sankt-Peterburgskaya ul. 4, Veliky Novgorod, 173003 Russia

² Novgorod Regional Hospital. Pavla Levitta ul. 14, Veliky Novgorod, 173008 Russia

³ City Clinical Hospital № 1. Zelinsky ul. 11, Veliky Novgorod, 173016 Russia

Aim. To study the effect of the antidepressant paroxetine on the compliance to antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension (HT) and post-stroke depression.

Material and methods. Patients (n=24) aged 55–73 with controlled HT (blood pressure, BP < 140/90 mm Hg) and with subclinical poststroke depression after rehabilitation course were included into the study. Patients were split into two groups. Patients of group 1 (n=12) received adequate antihypertensive therapy and selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. Patients of group 2 (n=12) received antihypertensive therapy only. The study duration was 16 weeks. Patient compliance to antihypertensive therapy, BP and severity of depressive disorders, motor and intellectual functions was evaluated initially and after 16 weeks.

Results. BP > 140/80 mmHg after 16 weeks was found in 10 (41.6%) patients. Clinical post-stroke depression was found in 7 (30.4%) patients, 5 (41.6%) of them were from group 2 (OR=0.35, 95% CI 0.12–0.78). High treatment compliance was in 15 (65.2%) patients, and 9 (81.8%) of them were from group 1. Nine (39.1%) patients did not receive an adequate antihypertensive therapy, 5 (41.6%) of them were from group 2 and could not explain their refusal from medication. General index of intellectual function was higher in patients of group 1 (p=0.034) than in group 2; index of motor function did not change significantly (p>0.05).

Conclusion. Reduction of compliance to antihypertensive therapy and rehabilitation in hypertensive patients after stroke is associated with unmotivated refusal from treatment because of clinical post-stroke depression.

Key words: post-stroke depression, treatment compliance.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(8):828–831

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): fishman@mx.ru

Сведения об авторах:

Фишман Борис Борисович — д.м.н., профессор кафедры последипломного образования и поликлинической терапии НовГУ им. Ярослава Мудрого

Хорошевская Алла Ильинична — к.м.н., главный врач Новгородской ОКБ

Абдулин Андрей Александрович — к.м.н., клинический фармаколог Новгородской областной клинической больницы, ассистент кафедры специализации НовГУ им. Ярослава Мудрого

Стариков Павел Владимирович — зав. неврологическим отделением ГКБ № 1

Семенова Галина Геннадьевна — заочный аспирант кафедры последипломного образования и поликлинической терапии НовГУ имени Ярослава Мудрого

Павлова Ольга Валерьевна — соискатель ученой степени к.м.н. при кафедре последипломного образования и поликлинической терапии НовГУ имени Ярослава Мудрого

Введение

Сосудистые заболевания головного мозга (СЗГМ) — одна из острых медико-социальных проблем, наносящих огромный экономический ущерб обществу: они являются основной причиной экстренной госпитализации и длительной инвалидизации, занимают третье, а по данным некоторых авторов — второе место среди причин смертности взрослого населения [1].

Заболевания сердечно-сосудистой системы и расстройства настроения (депрессивные и тревожно-депрессивные нарушения) тесно взаимосвязаны. Подтверждена коморбидность этих форм патологии, что приобретает особое значение в связи с широкой распространенностью тревожных и депрессивных рас-

стройств как в популяции (2,5-11,3%), так и, в большей степени, среди пациентов общесоматических поликлиник, стационаров и специализированных кардиологических отделений (22-47%) [2]. Депрессивные, тревожно-депрессивные расстройства могут быть первичными, т.е. предшествовать заболеванию сердечно-сосудистой системы; сопутствовать или же развиваться вторично на его фоне. Формирование аффективных нарушений при кардиальной патологии может быть связано как с осознанием факта заболевания, так и с его длительностью, выраженностью клинических проявлений, особенностями кардиального болевого синдрома [2]. Однако проблема дифференциальной диагностики депрессий различного генеза по-прежнему остаётся актуальной. Это связано с тем, что в последние годы несколько изменился подход к исследованию расстройств настроения: многие психиатры [3-5] рассматривают депрессию как целостное расстройство, включающее в себя «позитивную» и «негативную» структуры. В частности, А.Б. Смулевич и его сотрудники [4] предложили психопатологическую модель депрессии, где феномены позитивной и негативной аффективности реализуются в витальной, сомато-психической и личностной сферах. И если первые две традиционно учитываются при дифференциальной диагностике депрессий, то изменениям в личностной сфере нередко не придают должного значения, тем более что их (особенно негативные) всегда трудно выявить с достаточной степенью объективности. Кроме того, успехи современной психофармакологии, связанные с синтезом антидепрессантов селективного действия, требуют более точной диагностики расстройств настроения. Поэтому использование только одного клинического метода представляется недостаточным [6]. Наиболее целесообразным, на взгляд автора, является сочетание клинического подхода с экспериментально-психологическими методиками.

При рассмотрении принципов рациональной фармакотерапии тревожно-депрессивных расстройств обращает на себя внимание то, что тревога и депрессия принимают участие в патогенезе многих соматических расстройств (например, гипертонической болезни, стенокардии, инфаркта миокарда, цереброваскулярных нарушений, онкологических заболеваний, бронхиальной астмы и др.) и существенно осложняют их течение и прогноз [8].

Как показали исследования Берг А. и соавт. (2004) [9], среди 100 больных с постинсультной депрессией в целом по группе у 54% пациентов наблюдались хотя бы минимальные симптомы депрессии; у 46% пациентов, у которых депрессия отмечалась в течение первых 2 месяцев, она сохранялась и через 12 и/или 18 месяцев. Лишь у 12% больных депрессия впервые была диагностирована через 12 и/или 18 месяцев. У лиц муж-

ского пола отмечались более негативные изменения симптомов депрессии за период наблюдения. В течение первых 2 месяцев симптомы депрессии были ассоциированы с более пожилым возрастом больных, через 6 и 12 месяцев — с тяжестью инсульта, а через 18 месяцев преобладали у лиц мужского пола. Симптомы депрессии не были ассоциированы с локализацией инсульта.

Вместе с тем, Хакетт М.Л. и соавт. [10] рассмотрены результаты 51 исследования, проведенного между 1977 и 2002 гг. (96 публикаций), посвященных постинсультной депрессии. Показано, что это осложнение наблюдается у 33% (95% ДИ от 29 до 36%) перенесших инсульт пациентов. Полученные данные позволили авторам предположить, что депрессия разрешается спонтанно в течение нескольких месяцев у большинства перенесших инсульт пациентов; лишь немногие из них нуждаются в специфической терапии антидепрессантами или проведении другого активного лечения.

В то же время, в течение последних лет у специалистов повышен интерес к антидепрессантам с селективным ингибированием обратного захвата серотонина (СИОЗС). Их действие основано на избирательной блокаде обратного захвата серотонина пресинаптической мембраной, что приводит к повышению свободного содержания нейромедиатора в синаптической щели и усилению серотонинергического действия в ЦНС, ответственного за развитие тимоаналептического эффекта. Влияние на мускариновые, α и β -адренорецепторы незначительно, что определяет крайне слабую выраженность холинолитических, кардиоваскулярных и седативных побочных эффектов. Кроме того, многие новые препараты данной группы имеют длительный период полувыведения, что позволяет принимать лекарство один раз в сутки. Положительным свойством современных антидепрессантов является также отсутствие синдрома отмены, что позволяет прекращать их прием при необходимости.

Таким образом, исследования эффективности комбинированного действия антидепрессантов и антигипертензивных средств у больных с постинсультной депрессией является актуальным и имеет большое практическое значение.

Цель исследования — изучить влияние антидепрессанта пароксетина на приверженность пациентов с артериальной гипертонией и постинсультной депрессией антигипертензивной терапии.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе первой городской и областной клинической больниц в отделениях неврологии, реабилитационном центре ГУЗ «Клинический госпиталь ветеранов войн» Великого Новгоро-

да. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включены 24 пациента в возрасте от 55 до 73 лет, которые перенесли ишемический полусферный инсульт минимум за 1 год до включения в настоящее исследование с клинически незначимыми признаками постинсультной депрессии (менее <15 баллов по шкале Монтомгери-Асберг для оценки депрессии [11]). Пациенты включались в исследование после стационарной реабилитационной помощи и медикаментозно управляемой АГ с достижением целевых значений АД (<140/80 мм рт.ст.). В день выписки все пациенты были распределены на две группы. Больные 1 группы (n=12) получали подобранную антигипертензивную терапию в сочетании с антидепрессантом из группы СИОЗС пароксетином (Паксил, GSK) в суточной дозе 20 мг. Пациенты 2 группы (n=12) получали только подобранную антигипертензивную терапию. Пациенты обеих групп достоверно не различались по спектру и дозам принимаемых препаратов. Все пациенты получили рекомендации по лечению. Исходно оценивались уровень артериального давления и степень выраженности депрессивных расстройств.

В ходе исследования регистрировались случаи отказа от проводимой антигипертензивной терапии и их причины. Причины отказа больного от терапии нами оценивались по 6 пунктам [12]:

1. отказ от терапии в связи с отсутствием лекарственных средств (ЛС);
2. отказ от терапии в связи с улучшением самочувствия;
3. отказ от терапии в связи с ухудшением самочувствия;
4. отказ от терапии в связи с нежелательными лекарственными реакциями терапии;
5. отказ от терапии «по забывчивости»;
6. отказ немотивированный.

При отсутствии отказа от терапии больной получал 1 балл, таким образом высокая приверженность больного проводимой терапии оценивалась в 6 баллов.

Артериальное давление определялось как среднее 3-х измерений на каждой руке ручным сфигмоманометром в положении сидя после 5-15 минутного отдыха.

Оценка функциональных возможностей производилась по валидной шкале «Functional Independence Measure» (FIM), отражающей состояние двигательных и интеллектуальных функций [13]. Оценка динамики депрессивных нарушений за время участия в исследовании проводилась с помощью шкалы Монтомгери-Асберг (MADS) [11, 13].

Длительность наблюдения составила 16 недель. Через 16 недель совершался контрольный визит к пациенту, на котором оценивалась приверженность пациента терапии, фиксировались цифры артериального давления, оценивался индекс повседневной активности по шкале (FIM), уровень депрессии по шкале

Монтомгери-Асберг для оценки депрессии (MADS).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (Statsoft). Рассчитывали средние величины (M), их стандартные ошибки (m), стандартные отклонения (SD) и доверительный 95%-ный интервал. Статистическую значимость различий оценивали по t-критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок, при неравномерности распределения использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

Результаты

Высокий комплаенс сохранился у 15 (65,2%) больных, 9 (81,8%) из которых входили в 1 группу. Через 16 недель у 9 (39,1%) больных отмечены пропуски приема препаратов по тем или иным причинам (оценка приверженности терапии составляла менее 6 баллов), 5 (41,6%) из них во 2 группе не смогли мотивировать свой отказ от приема назначенной терапии. В 1 группе 1 (9%) больной не принимал постоянно пароксетин, сославшись на его периодическое отсутствие, в связи с чем по условиям исследования был исключен. Во 2 группе 2 (16,6%) больных отказались от регулярной медикаментозной терапии по причине ухудшения самочувствия, а у 5 (41,6%) больных из этой группы выявлен немотивированный отказ от лекарственной терапии. 9 (81,8%) больных в 1 группе и 6 (50%) больных во 2 группе имели высокую приверженность медикаментозной терапии (6 баллов). В 1 группе ни один больной не прекратил прием медикаментозной терапии на фоне ухудшения самочувствия. Только 3 (27,2%) больных в 1 группе и 2 (16,6%) больных во 2 группе принимали подобранную медикаментозную терапию «строго в одно и то же время» без пропусков. Не было зафиксировано ни одного случая в обеих группах отказа от приема препаратов в связи с улучшением самочувствия.

При измерении АД на контрольном визите через 16 недель у 2 (18,1%) больных в 1 группе и у 8 (66,6%) больных 2 группы АД превышало целевые значения (>140/80 мм рт.ст.). Таким образом, у 10 (43,4%) больных цифры не соответствовали целевым значениям, что могло ухудшить прогноз заболевания.

Клинически значимая постинсультная депрессия выявлена у 7 (30,4%) пациентов, причем 5 (41,6%) из них входили во 2 группу (ОШ=0,35 при 95% ДИ 0,12-0,78). В первой группе по данным шкалы оценки депрессии Монтомгери-Асберг (MADS) выявленная клинически значимая депрессия у 2 (18,1%) больных соответствовала 18 и 30 баллам, во 2 группе у 6 (50%) больных данный показатель также превысил 15 баллов.

Средний показатель интеллектуальной функции у больных в 1 группе составил $27,9 \pm 3,2$ баллов, что не-

сколько превысило показатель во 2 группе — $21,6 \pm 2,8$ балла ($p=0,034$). Показатель двигательной активности на фоне лечения составил в 1 группе $63,6 \pm 6,4$ балла, а во 2 группе $61,3 \pm 8,2$ балла ($p>0,05$).

Обсуждение

Изучение причин низкой приверженности больных артериальной гипертензией с клинически ассоциируемыми состояниями весьма актуально, так как позволяет разработать комплекс мер направленных на повышение комплаенса, и, как следствие, снизить вероятность неблагоприятного исхода у больного [12]. В данном исследовании, несмотря на проводимые реабилитационные мероприятия, спустя 16 недель у 7 наблюдаемых выявлены признаки клинически значимой постинсультной депрессии, причем 2 больных из 1 группы получали антидепрессант (2 случая в 1 группе против 5 случаев во 2 группе; отношение шансов (ОШ) = 0,35 при 95% ДИ от 0,12 до 0,78). Полученные данные сопоставимы с данными литературы [7], указывающими, что частота рецидива постинсультной депрессии в первые 3-6 месяцев после купирования депрессивной симптоматики очень высока. Развитие клинически значимой депрессии в 1 группе мы связываем с ускользанием фармакологического эффекта антидепрессанта (СИОЗС) пароксетина, что требует дальнейшего изучения этого вопроса.

Тем не менее, применение подобранной антигипертензивной терапии в сочетании с антидепрессантом

ассоциировалось с достоверным улучшением интеллектуальной функции пациентов ($p=0,034$), что отразилось на приверженности больных лечению.

Следует отметить, что многие больные проживали с родственниками, которые брали на себя функцию контроля выдачи медикаментов, что, на наш взгляд, способствовало повышению приверженности проводимой терапии. Существенной причиной снижения комплаенса во 2 группе стал немотивированный отказ от приема медикаментов на фоне клинически выраженной депрессии у 5 (41,6%) пациентов. В свою очередь, высокие показатели комплаенса к антигипертензивной терапии в 1 группе мы связываем с более низкими показателями выраженности депрессивных нарушений по сравнению со 2 группой.

Заключение

Таким образом, «немотивированный» отказ от приема медикаментозной терапии у больных после инсульта может быть связан с клинически значимой постинсультной депрессией. Клинически значимая постинсультная депрессия способна ухудшить приверженность больных медикаментозной терапии и реабилитационным мероприятиям в постинсультном периоде.

Больные с клинически значимой постинсультной депрессией требуют более активного патронажа медицинских работников с обязательной оценкой приверженности больного медикаментозной терапии и обязательной медикаментозной коррекции этих нарушений.

Литература

- Oganov R.G., Ol'binskaya L.I., Smulevich A.B. et al. Depression and depressive disorders in the spectrum of general medical practice. The results of the KOMPAS program. *Kardiologiya* 2004;1:48-54. Russian. (Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология* 2004;1:48-54).
- Artyukhova M.G. New approaches to the treatment of depressive disorders in patients with cardiac hospital. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2009; 17(11):822-824. Russian. (Артюхова М.Г. Новые подходы к лечению депрессивных расстройств у больных кардиологического стационара. *РМЖ* 2009; 17(11):822-824).
- Dovzhenko T.V., Maychuk E.Yu. Cardiological syndrome with cardio-vascular diseases of various origins. Clinical, psychopathological and therapeutic aspects. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2001;9(25):1192-1197. Russian. (Довженко Т.В., Майчук Е.Ю. Кардиологический синдром при сердечно-сосудистых заболеваниях различного генеза. Клинические, психопатологические, терапевтические аспекты. *РМЖ* 2001;9(25):1192-1197).
- Smulevich A.B., Dubnitskaya E.B., Tkhostov A.Sh. et al. Psychopathology of depression (the construction of the typological model). In: Smulevich A.B., eds. *Depression and comorbid disorders*. Moscow; 1997. S.28-53. Russian. (Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Тхостов А.Ш. и др. Психопатология депрессий (к построению типологической модели). В: Смулевич А.Б., редактор. *Депрессии и коморбидные расстройства*. М.; 1997. С.28-53).
- Watkins L.L., Grossman P. Association of depressive symptoms with reduced baroreflex cardiac control in coronary artery disease. *Am Heart J* 1999; 137(3): 453-457.
- Polishchuk Yu.I. On the failure of the clinical method in psychiatry. *Obzrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii im. V.M. Bekhtereva* 1991; 4:90-92. Russian. (Полищук Ю.И. О недостаточности клинического метода в психиатрии. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева* 1991; 4:90-92).
- Veyn A.M., Voznesenskaya T.G., Golubev V.L., Dyukova G.M. Depression in neurological practice. Moscow: MIA; 2007. Russian. (Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. *Депрессия в неврологической практике*. М.: МИА; 2007).
- Penninx B.W., Beekman A.T., Honig A. et al. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(3):221-227.
- Berg A., Palomäki H., Lehtihalmes M. Poststroke depression: an 18-month follow-up. *Stroke* 2003;34(1):138-43.
- Hackett M.L., Yapa C., Parag V., Anderson C.S. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* 2005;36(6):1330-40.
- Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382-389.
- Pogosova G.V., Koltunov I. E., Melik-Ogandzhanyan G. Yu., Sokolova O. Yu. Compliance to cardiovascular treatment: clinicians and patients' problem. *Cardiovascular therapy and prophylaxis* 2009;4:98-102. Russian. (Порогова Г.В., Колтунов И.Е., Мелик-Оганджян Г.Ю., Соколова О.Ю. Приверженность к лечению сердечно-сосудистых заболеваний: проблема врачей и пациентов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009;4:98-102).
- Belova A.N., Shchetopova O.N., editors. Scale tests and questionnaires in medical rehabilitation. Moscow: Antidor; 2002. Russian. (Белова А.Н., Щетопова О.Н., редакторы. *Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации*. М.: Антидор; 2002).

Поступила 19.01.2010

Принята в печать 19.04.2010

ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ 2–3 СТЕПЕНИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ ЭНАЛАПРИЛА ИЛИ ЛОЗАРТАНА С ГИДРОХЛОРТИАЗИДОМ

А.А. Кудрявцев¹, А.С. Рязанов¹, Н.Н. Еременко^{1*}, С.А. Киреев²

¹ Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова.
119991 Москва, ул. Трубецкая, дом 8, стр. 2

² Эндокринологический научный центр. 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Достижение целевого уровня артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией 2–3 степени при применении фиксированных комбинаций эналаприла или лозартана с гидрохлортиазидом

А.А. Кудрявцев¹, А.С. Рязанов¹, Н.Н. Еременко^{1*}, С.А. Киреев²

¹ Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова. 119991 Москва, ул. Трубецкая, дом 8, стр. 2

² Эндокринологический научный центр. 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Цель. Сравнить влияние фиксированных комбинаций ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл) или антагониста рецепторов ангиотензина II (лозартан) с диуретиком (гидрохлортиазид; ГХТ) на уровень «офисного» артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 2–3 степени.

Материал и методы. В исследование включены 73 больных (34 мужчины и 39 женщин) АГ 2–3 степени в возрасте 45–55 лет. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: пациенты 1 группы (n=34) получали фиксированную комбинацию эналаприла с ГХТ; пациенты 2 группы (n=39) – фиксированную комбинацию лозартана с ГХТ. Длительность исследования 24 нед. Всем больным проводили измерение «офисного» АД по Короткову исходно и на фоне терапии.

Результаты. Комбинация лозартана с ГХТ имела более выраженное влияние на уровень систолического АД (снижение со 176,1±2,77 до 122,3±1,54 мм рт.ст.) по сравнению с комбинацией эналаприла с ГХТ (снижение со 172,4±1,62 до 129,8±3,4 мм рт.ст.) через 12 нед лечения (p<0,05). Отмечена высокая частота достижения целевого АД у пациентов 1 и 2 групп (83% и 86%, соответственно).

Заключение. Фиксированные комбинации эналаприла или лозартана с ГХТ имеют высокую эффективность и могут быть рекомендованы в качестве стартовой терапии у пациентов с АГ 2–3 ст.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированная комбинация, эналаприл, лозартан, гидрохлортиазид.

РФК 2010;6(6):832–836

Achievement of target blood pressure level in patients with arterial hypertension of 2–3 degree with fixed combination of enalapril or losartan with hydrochlorothiazide

A.A. Kudryavtsev¹, A.S. Ryzanov¹, N.N. Eremenko^{1*}, S.A. Kireev²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991 Russia

² Endocrinology Research Center. Ul. Dmitry Ulyanov 11, Moscow, 117036 Russia

Aim. To compare the effects of fixed combinations of angiotensin converting enzyme inhibitor (enalapril) or angiotensin II receptor antagonist (losartan) with diuretic (hydrochlorothiazide, HCT) on the "office" blood pressure (BP) level in patients with arterial hypertension (HT) of 2–3 degrees.

Materials and methods. Patients (n=73; 34 men and 39 women; aged 50.5±5.8) with HT of 2–3 degrees were included in the study. Patients were randomized into 2 groups: patients of group 1 (n=34) received a fixed combination of enalapril with HCT; patients (n=39) of group 2 – a fixed combination of losartan with HCT. The study duration was 24 weeks. "Office" BP levels (Korotkov method) were evaluated.

Results. Combination of losartan with HCT shown more prominent effect on systolic BP (reduction from 176.1±2.77 to 122.3±1.54 mm Hg) in comparison with combination enalapril with HCT (reduction from 172.4±1.62 to 129.8±3.4 mm Hg) after 12 weeks of treatment (p<0.05). High frequency of target BP level achievement was observed in patients of groups 1 and 2 (83% and 86% respectively).

Conclusion. The fixed combination of enalapril or losartan with HCT has high efficacy and can be recommended as initial therapy in patients with HT of 2–3 degree.

Key words: arterial hypertension, a fixed combination, enalapril, losartan, hydrochlorothiazide.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):832–836

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

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) – заболевание, характеризующееся повышением систолического (САД) и/или диастолического артериального давления (ДАД) от 140/90 мм рт.ст. и более. АГ является актуальной проблемой современной медицины.

Сведения об авторах:

Кудрявцев Алексей Афанасьевич – старший лаборант курса кардиологии кафедры семейной медицины ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Рязанов Алексей Сергеевич – д.м.н., профессор, зав. курсом кардиологии той же кафедры

Еременко Наталья Николаевна – к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии и пропаганды внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Киреев Сергей Анатольевич – заместитель директора ЭНЦ по развитию и инновациям

В ряде крупных международных исследований, в которых принимали участие десятки тысяч больных АГ, показано, что снижение артериального давления (АД) приводит к уменьшению частоты сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [1–6]. В исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) определен целевой уровень АД, при котором риск осложнений сведен к минимальному [1].

В настоящее время возможно использование 2 стратегий стартовой терапии АГ: монотерапии и низкодозовой комбинированной терапии с последующим увеличением количества и/или дозы лекарственного средства при необходимости [7]. Комбинированная терапия имеет ряд преимуществ:

- усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия лекарств на патогенетиче-

ские механизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД;

- уменьшение частоты возникновения побочных эффектов как за счет меньших доз комбинируемых антигипертензивных препаратов, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов;
- обеспечение наиболее эффективной органопroteкции и уменьшение риска и числа сердечно-сосудистых осложнений [7].

В исследовании HOT, которое включало 18790 пациентов с АГ из 26 стран в возрасте 50-80 лет, на момент включения монотерапию получали 59% исследуемых, а через 3,2 года - только 32% [1]. Кроме того, в этом исследовании была продемонстрирована большая частота достижения целевого уровня ДАД на фоне применения комбинированной терапии. В крупных клинических исследованиях добиться целевого снижения АД у больных с АГ удавалось лишь при использовании у многих из них комбинации двух и более препаратов [2-6]. В исследовании SHER число таких больных составило 45% [2], ALLHAT – 62% [3], STOP-Hypertension – 66% [4], INVEST – 80% [5], LIFE – 92% [6]. Поэтому в настоящее время изменилась тактика ведения пациентов с АГ 2-3 степени. По рекомендациям Седьмого американского объединенного комитета (2003), Европейского общества по артериальной гипертензии (2003, 2007), Всероссийского научного общества кардиологов (2008), Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (2008), лечение АГ 2-3 степени следует начинать с комбинированной терапии, предпочтительнее с фиксированных комбинаций [7]. По данным одной из крупнейших российских фармакоэпидемиологических программ ПИФАГОР, комбинированную терапию получают 82% пациентов с АГ [8].

Все большую популярность приобретают так называемые фиксированные комбинации, содержащие два компонента в одной таблетке. Ведущие позиции занимают комбинации диуретик и ингибитор АПФ, а также диуретик и антагонист рецепторов ангиотензина II. Они усиливают антигипертензивный эффект за счет суммации действия, нейтрализуют побочные эффекты, позволяют блокировать так называемые контррегуляторные механизмы подъема АД. Установлено, что в ответ на увеличение диуреза под действием диуретиков происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Назначение комбинации диуретика с ингибитором АПФ или антагонистом ангиотензиновых рецепторов позволяют нейтрализовать данный контррегуляторный механизм и усилить антигипертензивный эффект комбинаций [9].

Целью исследования было сравнить влияние фиксированных комбинаций диуретика (гидрохлорти-

азид; ГХТ) с ингибитором АПФ (эналаприл) или антагонистом рецепторов ангиотензина II (лозартан) на уровень «офисного» АД у пациентов с эссенциальной АГ 2-3 степени.

Материал и методы

Исследование было проведено на базе терапевтических отделений ГКБ №23 г. Москвы в соответствии с Хельсинской декларацией. Протокол исследования был одобрен Локальным Этическим Комитетом. Все пациенты были информированы о проведении исследования и подписали информированное согласие.

В исследование были включены 73 больных (34 мужчины и 39 женщин) АГ 2-3 степени в возрасте 45-55 лет. Предшествующая антигипертензивная терапия не обеспечивала адекватный контроль АД. Всем пациентам применяемые до исследования антигипертензивные препараты были отменены за 7 дней до исследования.

Помимо стандартных лабораторных исследований (общий анализ крови, сывороточный креатинин, печеночные трансаминазы, билирубин, мочевая кислота, глюкоза, калий, натрий) проводилось измерение «офисного» АД по Короткову (Н.С. Коротков, 1905). Измерение уровня АД проводили в положении сидя трижды с интервалом 5 минут с расчетом среднего показателя.

Пациенты методом конвертов были рандомизированы на 2 группы в зависимости от принимаемого антигипертензивного препарата. Пациенты первой группы (n=34) получали фиксированную комбинацию эналаприла малеата 20 мг и ГХТ 12,5 мг (Ко-ренитек, MSD), а пациенты второй группы (n=39) – комбинацию лозартана 50 мг и ГХТ 12,5 мг (Гизаар, MSD). Все пациенты были обеспечены дневниками самоконтроля для регистрации АД и побочных эффектов. Продолжительность наблюдения составила 24 недели. Лечение начиналось с приема 1 таблетки однократно в сутки утром. Эффективность антигипертензивной терапии оценивалась путем измерения «офисного» АД через 4 недели терапии. При недостижении целевых значений АД (менее 140/90 мм рт.ст.) дозу увеличивали до 2 таблеток один раз в день. Если еще через 4 недели АД не достигало целевых значений или же отмечалась непереносимость препарата, пациенты выбывали из исследования.

В течение 24 недель продолжили наблюдаться 59 пациентов, достигшие целевых значений «офисного» АД на 8-й неделе терапии (80,8% из обследованных больных).

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc.), предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализа. При оценке динамики по-

казателей на фоне лечения различия считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

Исходная клинико-демографическая характеристика групп пациентов представлена в таблице 1. Обе группы были сравнимы по основным клинико-демографическим показателям.

Вторую степень АГ имели 52 (71,2%) пациента, а третью 21 (28,8%). Перед включением в исследование антигипертензивную терапию получали 81%, из них ингибиторы АПФ — 31% пациентов, диуретики — 21%, бета-адреноблокаторы — 16%; антагонисты кальция — 7%, препараты центрального действия — 1% и другие препараты — 4,5% пациентов. Комбинированную антигипертензивную терапию принимали 51% пациентов.

По результатам данного исследования, оба препарата оказали выраженный антигипертензивный эффект (рисунок 1).

В 1-й группе больных к 4 неделе целевой уровень АД достигнут у 21 (61,8%) больных. Больным, не достигшим целевого уровня АД ($n=13$), доза препарата была увеличена вдвое. К 8-й неделе терапии целевой уровень АД был достигнут у 27 (79,4%) больных. Больные, не достигшие целевого уровня АД 6 (17,6%), были из исследования. У 1 пациента первой группы на 10-й день терапии был отмечен непродуктивный кашель, не проходящий в течение недели, что послужило поводом отмены изучаемого препарата, и больной выбыл из исследования. Через 24 недели в первой группе исходную дозу препарата получал 21 пациент, а 6 больных получали удвоенную дозу препарата. За 24 недели терапии в 1-й группе целевой уровень АД достигнут у 27 (79,4%) больных.

Во 2-й группе больных к 4 неделе лечения целевой уровень АД достигнут у 26 (66,7%) больных. Больным, не достигшим целевого уровня АД ($n=13$), доза препарата была увеличена вдвое. К 8-ой неделе терапии целевой уровень АД был достигнут у 32 (82%) больных. Больные, не достигшие целевого уровня АД 7 (17,9%) были из исследования. Через 24 недели исходную дозу препарата принимали 26 пациентов, а удвоенную дозу — 6 больных. Целевой уровень АД к концу исследования достигнут у 32 (82%) больных второй группы.

Безопасность и переносимость изучаемых препаратов (Ко-ренитек и Гизаар) оценивалась клинически и по результатам лабораторных исследований. Все пациенты положительно оценивали переносимость терапии изучаемыми препаратами. Частота возникновения несущественных побочных эффектов, не требовавших отмены препарата (слабость, головная боль,

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп пациентов с АГ 2-3 степени

Параметр	Группа 1 ($n=34$)	Группа 2 ($n=39$)
Средний возраст, лет*	52,3±2,8	50,8±4,7
Пол		
Муж, %	23,5%	23%
Жен, %	28%	26,5%
Степень АГ		
2-я, %	73,5%	61,5%
3-я, %	26,5%	38,5%
Длительность АГ, лет*	11,2±3,3	12,85±1,3
Курение, %	17%	21%
Абдоминальное ожирение, %	32%	28,8%
ИМТ, кг/м²*	28,4±3,4	29,3±1,4
САД, мм рт.ст.*	172,4±8,3	176,1±4,2
ДАД, мм рт.ст.*	98,2±6,1	99,4±4,1
Умеренная ГЛЖ (150 г < ММЛЖ < 200 г), %	25,3%	24,7%
Выраженная ГЛЖ (ММЛЖ > 200 г), %	22,4%	24,2%
СД 2 типа, %	5,1%	4,7%
Дисциркуляторная энцефалопатия, %	16,5%	18%
Креатинин, мкмоль/л*	120,3±4,7	122,4±1,9
Общий холестерин, ммоль/л*	5,76±0,22	6,11±0,17
ХС-ЛНП, ммоль/л*	3,59±0,19	3,92±0,3
ХС-ЛВП, ммоль/л*	0,99±0,04	1,19±0,07
ТГ, ммоль/л*	2,01±0,18	2,31±0,22
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л*	5,83±0,19	6,10±0,17
Мочевая кислота, мкмоль/л*	357,4±19,1	363,4±21,1
Калий, ммоль/л*	4,35±0,08	4,43±0,09

*Данные представлены в виде $M \pm m$; ИМТ — индекс массы тела, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, СД — сахарный диабет, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ — триглицериды

потливость, кашель, диспепсия), не превышала 3% (2 пациента). В первой группе у 1 (3%) пациента был отмечен непродуктивный кашель на 10-й день терапии, не проходящий в течение недели, что послужило поводом отмены препарата, и пациент выбыл из исследования.

Достоверной динамики лабораторных показателей за время исследования не отмечено.

Концентрация ионов калия в крови в исследуемых группах пациентов с АГ 2-3 степени исходно была сопоставима и находилась в пределах референсных значений. После проведенной терапии уровень калия не подвергался достоверным изменениям.

Исходно у 67% пациентов отмечено небольшое повышение сывороточного креатинина до $120 \pm 5,3$

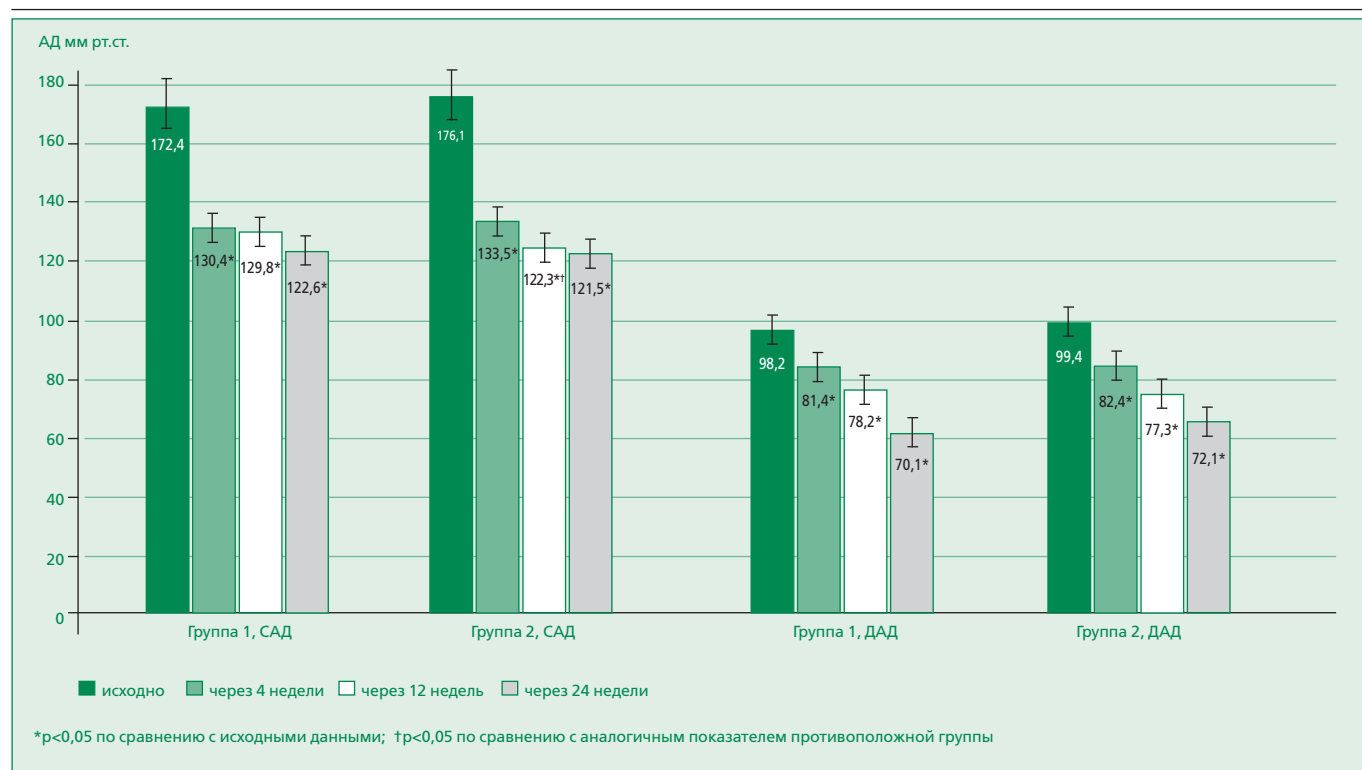


Рисунок 1. Динамика показателей «офисного» АД в исследуемых группах на фоне терапии в течение 24 недель (M±m)

мкмоль/л. После 24-недельной терапии исследуемыми препаратами не было отмечено статистически значимого изменения уровня креатинина.

Обсуждение результатов

Таким образом, результаты исследования подтверждают высокую антигипертензивную эффективность изучаемых препаратов у пациентов с АГ 2-3 степени, что доказано в многочисленных плацебо-контролируемых и открытых клинических исследованиях [10-12]. Схожие результаты были получены в исследовании КЛИП-АККОРД, где аналогичная комбинация эналаприла с ГХТ показала высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость у пациентов с АГ, целевых значений АД достигли 77% больных [11]. Высокую антигипертензивную активность комбинации лозартана с ГХТ отметили в своем исследовании Ратова Л.Г. и соавт. [12], где целевые уровни АД были достигнуты у 50% больных по САД и у 45% больных по ДАД на 6 неделе лечения. А в исследовании ЭЛЛА, проведенном в Научно-исследовательском институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, было отмечено, что целевой уровень АД при приеме послед-

ней комбинации достигнут в 76% случаев [13].

Скорость наступления стабильного антигипертензивного эффекта была сопоставима при применении обоих препаратов. Отмечено более выраженное влияние на уровень САД Гизаара (со $176,1 \pm 2,77$ до $122,3 \pm 1,54$ мм рт.ст.) по сравнению с Ко-ренитеком (со $172,4 \pm 1,62$ до $129,8 \pm 3,4$ мм рт.ст.) через 12 недель лечения ($p < 0,05$). Это заслуживает внимания, поскольку именно САД рассматривается как более сильный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с ДАД [14]. Подобный результат был получен в исследовании ЭЛЛА, где было отмечено, что при приеме комбинации лозартана с ГХТ у больных умеренной АГ САД нормализовалось у 96% больных [13].

Заключение

У пациентов с АГ 2-3 степени на фоне 24-недельной терапии фиксированными комбинациями Ко-ренитек и Гизаар отмечен высокий процент достижения целевых значений «офисного» АД (79,4% и 82%, соответственно). Данные препараты могут быть рекомендованы в качестве стартовой терапии у пациентов с АГ 2-3 ст.

Литература

1. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351(9118):1755-62.
2. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991;265(24):3255-64.
3. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288(23):2981-97.
4. Dahlöf B., Lindholm L.H., Hansson L. et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338(8778): 1281-5.
5. Pepine C.J., Handberg-Thurmond E., Marks P. et al. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): an internet – based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension. *JACC* 1998; 32(5): 1228–37.
6. Dahlöf B., Devereux RB, Kjeldsen SE et al. for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):995-1003.
7. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. *Kardiovaskuljarna terapija i profilaktika* 2008; 7(6) *Prilozhenie* 2; 1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) Приложение 2; 1-32).
8. Leonova M.V., Belousov D.Ju., Analysis Group study PIFAGOR. The first Russian Pharmacoepidemiological study of hypertension. *Kachestvennaja klinicheskaja praktika* 2002; 3: 47-53. Russian (Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первое Российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертонии. Качественная клиническая практика 2002; 3: 47-53).
9. Ostroumova O.D., Golovina O.V. When should I start treatment of hypertension with fixed combinations? New trends. *Consilium Medicum* 2005; 7(1): 28-31. Russian (Остроумова О.Д., Головина О.В. Когда необходимо начинать лечение артериальной гипертонии с фиксированных комбинаций? Новые тенденции. *Consilium Medicum* 2005; 7(1): 28-31).
10. Afaunov R.H., Krutikov A.N., Kirienkov I.S. et al. Antihypertensive activity and effect on cardiac remodeling of long-term therapy by Renitec / Co-Renitec according to the study of RU-003. *Consilium Medicum* 2002; 8(5):173-176. Russian (Афаунов Р.Х., Крутиков А.Н., Кириенков И.С., и др. Антигипертензивная активность и влияние на ремоделирование сердца длительной терапии ренитеком/ко-ренитеком по данным исследования RU-003. *Consilium Medicum* 2002; 8(5):173-176).
11. Chazova I.E., Ratova L.G. Combined treatment of arterial hypertension (results of the international program CLIP-ACCORD). *Ter Arkh* 2009;81(5):60-4. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертонии (итоги международной программы КЛИП-АККОРД). *Тер архив* 2009;81(5): 60-63).
12. Ratova L.G., Ataullahanova D.M., Tolpygina S.N., Chazova I.E. Comparative assessment of antihypertensive and cardioprotective effects of losartan and its fixed combination with hydrochlorothiazide. *Consilium Medicum* 2004; 6(2): 26-32. Russian (Ратова Л.Г., Атауллаханова Д.М., Толпыгина С.Н., Чазова И.Е. Сравнительная оценка антигипертензивного и кардиопротективного эффектов лозартана и его фиксированной комбинации с гидрохлортиазидом. *Consilium Medicum* 2004; 6(2): 26-32).
13. Chihladze N.M., Sivakova O.A., Samedova H.F. et al. Comparative analysis of losatan and enalapril antihypertensive efficacy (ELLA trial). *Rational Pharmacother. Card.* 2008;1:44-48. Russian (Чихладзе Н.М., Сивакова О.А., Самедова Х.Ф. и др. Сравнительный анализ антигипертензивной эффективности лозартана и эналаприла (исследование ЭЛЛА). *РФК* 2008; 1: 44-48).
14. Papademetriou V., Devereux R.B., Narayan P. et al. Similar effects of isolated systolic hypertension on left ventricular geometry and function: the LIFE study. *Am J Hypertens* 2001; 14(8 Pt 1):768-74.

Поступила 04.12.2010

Принята в печать 05.12.2010

ТЕНЕКТЕПАЗА: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СИСТЕМНОЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Н.А. Новикова*, А.Е. Удовиченко

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова.
119992, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2

Тенектеплаза: новые возможности системной тромболитической терапии при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST

Н.А. Новикова*, А.Е. Удовиченко

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова. 119992, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2

Обсуждают возможности и преимущества применения нового тканевого активатора плазминогена — тенектеплазы у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST. Основным фактором ее успешного применения является время. Подробно освещены сравнительные исследования тенектеплазы с другим тканевым активатором плазминогена. Сравнивают эффективность тромболитической терапии и чрескожных коронарных вмешательств. Приводят данные многоцентровых рандомизированных клинических исследований о возможности сочетания тенектеплазы с эноксапаринем и нефракционированным гепарином в стационаре. Представлены данные по безопасности применения тенектеплазы при лечении ОКС с подъемом сегмента ST.

Ключевые слова: острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, тромболитическая терапия, тенектеплаза.

РФК 2010;6(6):837–842

Tenecteplase: new possibilities for systemic thrombolytic therapy of acute coronary syndrome with ST-segment elevation

N.A. Novikova*, A.E. Udovichenko

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

Possibilities to use and advantages of a new tissue plasminogen activator (tenecteplase) in patients with acute coronary syndrome (ACS) with ST segment elevation are discussed. The main factor of tenecteplase successful implementation is the time. Comparative studies of tenecteplase and other tissue plasminogen activator are presented. Efficacy of thrombolytic therapy and percutaneous coronary interventions is compared. Data from multicenter randomized clinical trials about combined use of tenecteplase and enoxaparin and unfractionated heparin in the hospital is discussed. Data about safety of tenecteplase in treatment of ACS with ST segment elevation is given.

Key words: acute coronary syndrome with ST segment elevation, thrombolytic therapy, tenecteplase.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):837–842

Автор, ответственный за переписку: nanovikova@mail.ru

Введение

Стойкий подъем сегмента ST на ЭКГ является отражением острой окклюзии коронарной артерии, чаще всего тромботической. Основной целью лечения в этой ситуации является быстрое, полное и стойкое восстановление кровотока в коронарной артерии. Общеизвестным является тот факт, что любые попытки восстановления коронарного кровотока оправданы только в первые 12 часов от начала клинической картины заболевания. Поэтому главным вопросом, который должен решить врач, диагностировавший острый коронарный синдром (ОКС) с подъемом сегмента ST, является вопрос о возможностях и методах реперфузии.

Методы восстановления коронарного кровотока при ОКС с подъемом сегмента ST

На сегодняшний день мы имеем лишь 2 метода реперфузии: медикаментозный — с помощью фибрино-

литических препаратов, и механический — с помощью первичных чрескожных коронарных вмешательств. Первичным чрескожным коронарным вмешательством считаются баллонная ангиопластика или стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии, выполненные в течение первых 12 часов от начала клинической картины инфаркта миокарда без предшествующего применения тромболитических препаратов.

У каждой из этих тактик есть свои преимущества и недостатки. К преимуществам тромболитической терапии относится простота ее проведения, относительно невысокая стоимость, возможность ее проведения как на догоспитальном этапе (существенное сокращение времени до начала реперфузионной терапии), так и в любом стационаре. К ее недостаткам следует отнести возможность тяжелых геморрагических осложнений, включая геморрагический инсульт у 0,4–0,7% больных, а также недостаточную эффективность: восстановление коронарного кровотока достигается лишь в 50–80% случаев (в зависимости от используемого препарата) [13]. Кроме того, использование тромболитиков ограничено временем от начала заболевания: через 6 часов проведение тромболитической терапии (ТЛТ) практически не имеет смысла. После проведения ТЛТ отмечается также развитие ранних (в первые сутки — у 5–10% больных) и поздних (у 30% больных) повтор-

Сведения об авторах:

Новикова Нина Александровна — д.м.н., профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Удовиченко Анна Евгеньевна — к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии Первой Университетской клинической больницы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

ных окклюзий коронарных артерий [13].

К преимуществам первичных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) относится более эффективное восстановление проходимости коронарных артерий (95-98%), небольшая частота ранних и поздних повторных окклюзий коронарных артерий, меньшая частота инсультов, в том числе геморрагических. Существенным недостатком ЧКВ у больных с ОКС с подъемом сегмента ST являются серьезные организационные сложности: в России существует немного центров с большим опытом работы, в которых выполняется не менее 200 ангиопластик в год и имеются круглосуточные бригады интервенционных кардиологов, каждый из которых выполняет не менее 75 этих вмешательств в год (общепринятые международные требования). Кроме того, недостатком ЧКВ является неизбежная потеря времени при подготовке к операции, тем более при транспортировке больного в центр, располагающий возможностями ЧКВ. Наконец, необходимо отметить достаточно высокую стоимость проведения ЧКВ.

В настоящее время, несмотря на все более широкое применение ЧКВ, тромболитическая терапия продолжает оставаться основным методом реперфузии. Это связано с жесткими временными требованиями для начала реперфузионной терапии для достижения максимально эффективного восстановления кровотока и сохранения жизнеспособного миокарда. Так, в рекомендациях Европейского общества кардиологов указано, что выполнение ЧКВ предпочтительно только в том случае, если время от первого контакта пациента с медицинским персоналом до первого раздувания баллона составляет <2 часов [1].

Ключевым фактором, влияющим как на эффективность любого реперфузионного вмешательства, так и на его отдаленные результаты, является время. Скорейшее восстановление перфузии миокарда приводит к уменьшению зоны некроза и улучшению как ближайшего, так и отдаленного прогноза при инфаркте миокарда. Поскольку расширение зоны некроза при ИМ нарастает лавинообразно, совершенно справедливо высказывание: «Время — это миокард». Наибольшее количество жизней удается спасти при начале реперфузионной терапии в течение 1 часа от возникновения симптомов ИМ. Этот час назван «золотым» часом тромболизиса. При проведении тромболизиса в первые 30-60 минут могут быть спасены 60-80 жизней на 1000 пролеченных больных, в период от 1 до 3 часов — 30-50 жизней [2].

Более того, восстановление коронарного кровотока в течение 1 часа от начала развития симптомов в ряде случаев может предотвратить развитие ИМ или сделать размеры некроза минимальными («прерванный инфаркт миокарда»). Таким образом, решение о возможности и методе восстановления коронарного кро-

вотока должно быть принято как можно раньше, желательно на догоспитальном этапе.

Догоспитальная ТЛТ — это метод, позволяющий максимально «приблизить» реперфузионную терапию к пациенту, а значит — уменьшить время до реперфузии и спасти максимально больший объем миокарда. Препарат, используемый для догоспитальной ТЛТ, должен обладать рядом характеристик, наиболее важной из которых наряду с высокой эффективностью является удобство в применении.

Препарат тенектеплаза, полученный с применением рекомбинантной ДНК-технологии, является очень удачной попыткой ученых улучшить естественный человеческий тканевой активатор плазминогена. Изменение трех аминокислотных последовательностей в молекулу ДНК привело к увеличению фибринолитической активности в отношении богатых тромбоцитами тромбов, увеличению резистентности к ингибитору активатора плазминогена-1 (PAI-1) и времени полужизни препарата в плазме крови. По сравнению с другими молекулами, используемыми в клинической практике, тенектеплаза обладает самой высокой фибриноспецифичностью. Повышение специфичности к фибрину приводит к снижению риска тяжелых кровотечений, так как тромболитическая активность ограничивается плазмином на фибриновом субстрате. За счет этого удается избежать расщепления фибриногена, V и VIII факторов свертывания, а также α_2 -антиплазмина [3]. Ингибирующая способность PAI-1 при применении тенектеплазы в 80 раз меньше, чем при использовании алтеплазы. Вышеописанные свойства представляют большой интерес при лечении пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. Они позволяют применять препарат в виде однократной внутривенной болюсной инфузии и предотвращают инактивацию препарата в участках коронарного тромба, богатого тромбоцитами [4,5].

Применение тенектеплазы при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST

Первый опыт применения тенектеплазы при ОКС с подъемом сегмента ST был получен в исследованиях TIMI-10A и TIMI-10B, в которых было показано дозозависимое увеличение частоты полного восстановления кровотока (TIMI-3) при применении тенектеплазы в дозе от 5 до 50 мг [6,7].

Безопасность применения тенектеплазы при ОКС с подъемом сегмента ST была изучена в исследовании ASSENT-1 [8,9], в которое были включены 3235 пациентов, получавших болюсную инъекцию тенектеплазы в дозе 30, или 40, или 50 мг. Общая частота развития инсультов в течение 30 дней составила 1,5%, а внутривенных кровоизлияний (ВЧК) — 0,8%, что не от-

личалось от частоты инсультов в контрольной группе. Тяжелые кровотечения, потребовавшие гемотрансфузии, развились у 1,4% пациентов в группе теноктеплазы и у 7% пациентов в группе алтеплазы. Необходимо отметить, что в исследованиях TIMI-10B и ASSENT-1 было показано, что с целью уменьшения риска ВЧК при назначении теноктеплазы требуется назначение меньших доз гепарина [10].

В крупном многоцентровом исследовании ASSENT-2 было проведено сравнение эффективности и безопасности теноктеплазы и алтеплазы. 16 949 пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST в течение первых 6 часов после появления симптомов получали либо болюс теноктеплазы в течение 5-10 секунд с коррекцией дозы в зависимости от массы тела, либо инфузию алтеплазы в ускоренном режиме в сочетании с аспирином и сниженной дозой нефракционированного гепарина [11]. Первичной конечной точкой в этом исследовании была 30-дневная общая летальность. Не было выявлено различий между теноктеплазой и алтеплазой ни в летальности (6,18% по сравнению с 6,15%), ни в частоте развития инсульта, включая ВЧК (0,93% по сравнению с 0,94%, соответственно). Кроме того, в группе, где применялась теноктеплаза, частота кровотечений была достоверно ниже (26,43% по сравнению с 28,95%, $p=0,0003$), в том числе больших кровотечений (4,68% по сравнению с 5,94%, $p=0,0002$) и потребности в гемотрансфузии (4,25% по сравнению с 5,49%, $p=0,0002$). Что особенно важно, у женщин из группы высокого риска (старше 75 лет и весом менее 67 кг) частота ВЧК была ниже в группе теноктеплазы (1,14% по сравнению с 3,02%), хотя и недостоверно [12]. Теноктеплаза была эффективна и безопасна во всех подгруппах пациентов, независимо от возраста, пола, локализации инфаркта, класса по шкале Killip и наличия сахарного диабета. Интересно отметить, что в случае проведения тромболитической терапии позднее 4 часов после развития симптомов в группе теноктеплазы летальность была значимо ниже по сравнению с группой пациентов, получивших алтеплазу (7,0% по сравнению с 9,4%, $p=0,018$). Этот результат может быть связан с большей фибринспецифичностью теноктеплазы. Кроме того, было показано, что теноктеплаза снижает риск развития острой сердечной недостаточности (класс по Killip > 1 6,1% по сравнению с 7,0%, $p=0,025$).

Таким образом, результаты исследования ASSENT-2 свидетельствуют о том, что однократное болюсное введение теноктеплазы столь же эффективно и безопасно, как и более сложная схема инфузии алтеплазы. При этом удается получить дополнительные преимущества — снижение частоты больших кровотечений и вероятности развития сердечной недостаточности. Эти положительные результаты сохраняются в течение 1 года [13, 14].

Дополнительная антитромботическая терапия и инвазивные процедуры

Улучшения эффективности тромболитической терапии можно также добиться за счет дополнительного назначения клопидогрела [15] и эноксапарина [16], особенно в ранние сроки.

Возможность дальнейшего повышения эффективности теноктеплазы за счет применения дополнительной терапии была изучена в исследованиях ASSENT-3 и ENTIRE-TIMI 23 [17, 18]. В этих исследованиях была показана возможность болюсного введения теноктеплазы и дополнительного назначения эноксапарина.

В исследовании ASSENT-3 6095 пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST в течение первых 6 часов после появления симптомов получали либо полную дозу теноктеплазы в сочетании с нефракционированным гепарином (НФГ), либо полную дозу теноктеплазы в сочетании с эноксапарином, либо половинную дозу теноктеплазы в сочетании с НФГ и ингибитором рецепторов GPIIb/IIIa тромбоцитов абциксимабом (АБЦ). Было продемонстрировано преимущество эноксапарина и комбинированного применения НФГ и АБЦ по сравнению с НФГ по влиянию на первичную конечную точку (30-дневная летальность/внутригоспитальные повторные инфаркты миокарда/внутригоспитальная рефрактерная ишемия). При применении эноксапарина и при комбинированном использовании НФГ и АБЦ она была достоверно ниже и составила 11,4% и 11,1% по сравнению с 15,4% на фоне применения НФГ. При оценке безопасности и эффективности (внутригоспитальные ВЧК/больших кровотечений/30-дневная летальность/внутригоспитальные повторные инфаркты миокарда/внутригоспитальная рефрактерная ишемия) также было выявлено значимое снижение риска как в группе эноксапарина (13,7% по сравнению с 17,0%, $p=0,0037$), так и в группе, где применялись НФГ и АБЦ (14,2%, $p=0,01416$). Между тем, назначение АБЦ сопровождалось увеличением риска тромбоцитопении по сравнению с эноксапарином и с НФГ (3,2% по сравнению с 1,2% и 1,3%, соответственно, $p=0,0001$), а также сопровождается повышением стоимости лечения [19].

Сходные результаты были получены в менее крупном исследовании ENTIRE-TIMI 23 [18]. Дополнительное назначение эноксапарина при применении теноктеплазы по сравнению с НФГ приводило к снижению комбинированной частоты смертей/инфаркта миокарда за период 30 дней (4,4% по сравнению с 15,9%, $p=0,005$). Назначение АБЦ не приводило к дальнейшему снижению этой конечной точки, однако сопровождалось увеличением риска тяжелых кровотечений (5,2% по сравнению с 2,4% при применении только НФГ и 8,5% по сравнению с 1,9% при применении только энок-

сапарина). Увеличение частоты больших кровотечений также было выявлено в исследовании INTEGRITI при сочетании половинной дозы тенектеплазы с другим антагонистом гликопротеиновых рецепторов IIb-IIIa эптифибатидом [20]. Таким образом, результаты исследований GUSTO-V [21], ASSENT-3 [19], ENTIRE-TIMI-23 [18] и INTEGRITI [20] указывают на то, что антагонисты GPIIb-IIIa не должны применяться одновременно с тромболитиками.

Эффективность и безопасность эноксапарина по сравнению с НФГ после тромболитической терапии тенектеплазой на догоспитальном этапе были изучены также в исследовании ASSENT-3-PLUS [22], в которое были включены 1639 пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST. В этом исследовании 53% больных получили лечение в течение первых 2 часов от начала симптомов.

Назначение эноксапарина сопровождалось снижением частоты повторных инфарктов миокарда (3,5% по сравнению с 5,8%, $p=0,028$), однако увеличением общей частоты развития инсультов (2,9% по сравнению с 1,3%, $p=0,026$) и ВЧК (2,20% по сравнению с 0,97%, $p=0,047$). Увеличение частоты ВЧК наблюдалось в группе пациентов в возрасте старше 75 лет, преимущественно у женщин. Совместный анализ результатов исследований ASSENT-3 и ASSENT-3-PLUS подтвердил пользу применения эноксапарина по сравнению с НФГ в комбинации с тенектеплазой [19,22]. Комбинированная конечная точка, включавшая летальные исходы, повторные инфаркты миокарда и рефрактерную ишемию, составила 12,2% и 16,0%, соответственно ($p<0,001$), а первичная конечная точка эффективность/безопасность (ВЧК и тяжелые кровотечения) 15,0% и 18,0% ($p=0,003$) [23]. Среди 1049 пациентов, которым потребовалась экстренная реваскуляризация, преимущество эноксапарина было еще более выраженным (15,4% по сравнению с 10,1%, $p=0,013$). Больше число инсультов при применении эноксапарина (1,3% по сравнению с 0,9%) не было значимым и было связано с большей частотой ВЧК у женщин старше 75 лет в исследовании ASSENT-3-PLUS.

Учитывая эти наблюдения, в крупном исследовании EXTRACT-TIMI 25 у пациентов в возрасте старше 75 лет внутривенная болюсная инъекция эноксапарина не проводилась, а поддерживающая доза была снижена на 25% [16].

Значение ЧКВ, проводимого непосредственно после ТЛТ (так называемой "облегченной" коронарной ангиопластики) после применения тенектеплазы впервые было изучено в исследовании CAPITAL-AMI [24]. 170 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST из группы высокого риска, которым была проведена тромболитическая терапия тенектеплазой, в последующем получали либо ЧКВ, либо только консерва-

тивное лечение. Комбинированная первичная конечная точка включала летальные исходы, повторные инфаркты миокарда, рецидивирующую нестабильную стенокардию или инсульт в течение 6 месяцев. Среднее время с момента возникновения симптомов до введения тенектеплазы составило 120 минут, а среднее время с момента развития симптомов до проведения ЧКВ — 215 минут. В целом было выявлено снижение частоты первичной конечной точки при проведении немедленной ЧКВ с 21,7% до 9,3% ($p=0,03$), так и через 6 месяцев с 24,4% до 11,6% ($p=0,04$). Это было связано со снижением частоты повторных эпизодов нестабильной стенокардии. Различий в летальности, частоте инсультов или больших кровотечений выявлено не было [24].

Эти обнадеживающие результаты стали стимулом для планирования более крупного исследования ASSENT-4 PCI [25]. Исследование было разработано с целью оценки возможностей улучшения прогноза при применении облегченной тенектеплазой коронарной ангиопластики у пациентов, у которых предполагается задержка в выполнении ЧКВ на 1-3 часа. Исследование было открытым; в качестве первичной конечной точки оценивали частоту летальных исходов, хронической сердечной недостаточности или шока в течение 90 дней. Хотя изначально планировалось участие 4000 больных, в исследование были включены только 1667 пациентов. Исследование было досрочно остановлено комиссией по мониторингу данных и безопасности в связи с повышением госпитальной летальности у пациентов из группы облегченной тенектеплазой коронарной ангиопластики (6% по сравнению с 3%, $p=0,0105$). Среднее время с момента инъекции тенектеплазы до первого «раздутия баллона» составило 104 минуты. Полное восстановление кровотока (TIMI-3) до проведения ЧКВ было достигнуто у 43% пациентов, получавших тенектеплазу, и у 15% пациентов из контрольной группы ($p<0,0001$). В группе, где применялась облегченная процедура, было выявлено увеличение частоты первичной конечной точки в течение 90 дней (19% по сравнению с 13%, $p=0,0045$), а также увеличение частоты инсультов (1,8% по сравнению с 0%, $p<0,0001$). По ретроспективной оценке, такие разочаровывающие результаты были обусловлены предполагаемым протромботическим эффектом тромболиза или, что выглядит более убедительным, риском формирования кровоизлияний в бляшку при раздувании баллона в течение первых 2 часов после проведения тромболиза. Тем не менее, риск смерти через 90 дней при проведении облегченной тенектеплазой процедуры ЧКВ, был ниже при рандомизации на этапе скорой помощи (относительный риск 0,74, 95% ДИ 0,24–2,30) и увеличивался в основном при включении пациентов в стационарах, имеющих возможность для проведения ЧКВ (относительный риск 1,62, 95% ДИ 0,94–2,81).

В результате этих наблюдений были подняты серьезные методологические проблемы, связанные с проведением ЧКВ в исследовании ASSENT-4 PCI. Так, 45% пациентов были включены в исследование в стационарах, имеющих возможность для проведения ЧКВ [25]. Подобный дизайн исследования вряд ли подходит для определения наилучшей стратегии лечения пациентов на самых ранних этапах оказания медицинской помощи, в частности на догоспитальном этапе.

Оценка значения облегченной тенектеплазой ЧКВ была проведена также в рандомизированном открытом исследовании WEST [26] по анализу пригодности метода лечения (feasibility study). В WEST были включены 304 пациента с ОКС с подъемом сегмента ST из общей популяции (40% пациентов были включены на догоспитальном этапе). Все пациенты получали аспирин и эноксапарин и были рандомизированы для получения либо тенектеплазы, либо тенектеплазы с последующим проведением ЧКВ в течение 24 часов (включая неотложную ЧКВ при неэффективной реперфузии), либо для проведения первичного ЧКВ. При оценке комбинированной конечной точки, включавшей летальные исходы, повторный инфаркт миокарда, рефрактерную ишемию, хроническую сердечную недостаточность, кардиогенный шок или тяжелые желудочковые аритмии, различий между тремя группами выявлено не было (25% по сравнению с 24% и по сравнению с 23%) [26].

Таким образом, данные исследования WEST подтверждали результаты исследования CAPTIM. Тромболитическая терапия тенектеплазой в короткие сроки после развития симптомов инфаркта миокарда (возможно на догоспитальном этапе) не менее эффективна, чем первичное ЧКВ, особенно при наличии возможностей для преследующего выполнения ЧКВ у пациентов с рецидивом ишемии или у больных высокого риска.

Сравнение применения тенектеплазы с последующим проведением ЧКВ в течение 3-12 часов (так называемый "фармакоинвазивный" подход) и первичных ЧКВ было проведено у 212 пациентов, включенных в исследование GRACIA-2 [27].

Самыми важными, с клинической точки зрения, стали результаты этого исследования в сочетании с результатами ASSENT-4 PCI, которые указывают на то, что для достижения оптимальных результатов рутинная ЧКВ после введения тенектеплазы должна быть отложена на 3-12 часов.

Прекрасным подтверждением эффективности «фармакоинвазивного» подхода в лечении больных с ОКС с подъемом сегмента ST стали результаты исследования NORDISTEMI [28]. 266 больных, которым в первые часы инфаркта миокарда была проведена тромболитическая терапия тенектеплазой, получали аспирин, эноксапарин и клопидогрел (в первые сутки в нагрузочной

дозе 300мг). Затем они транспортировались для проведения ЧКВ. Больным, вошедшим в группу раннего инвазивного лечения, ЧКВ проводилось в первые сутки (среднее время ТЛТ-ЧКВ — 163 минуты). Больным, вошедшим в группу «консервативного» лечения, ЧКВ проводилась в ближайшие дни (среднее время ТЛТ-ЧКВ — 3,0 дня). Ранняя инвазивная стратегия после тромболитизиса по сравнению с консервативной снижала частоту ишемических событий в течение 12 месяцев, но различия не достигали статистической значимости (относительный риск 0,72, $p=0,19$). Тем не менее, ранняя инвазивная стратегия приводила к уменьшению числа смертей, повторных инфарктов и инсультов в течение года наблюдения (6,0% по сравнению с 15,9%, $p=0,01$). Не было существенных различий в частоте кровотечений в обеих группах [28].

Заключение

В настоящее время все больше усилий прилагается для организации догоспитальной помощи больным с ОКС с подъемом сегмента ST, чтобы максимально эффективно и рано восстановить коронарный кровоток и сохранить жизнеспособный миокард.

Хотя в последние годы все шире внедряются чрескожные коронарные вмешательства, до повсеместного их применения еще очень далеко, поэтому роль тромболитиков в спасении жизни пациентов с ИМ остается главенствующей. В настоящее время подавляющее большинство больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST во всем мире, в том числе и в Российской Федерации, в качестве реперфузионной терапии получают тромболитические препараты.

Более 27 000 пациентов были включены в различные исследования, в которых изучались такие проблемы, как стратегия реперфузии, сравнение тенектеплазы с другими тромболитиками, выбор наилучшей дополнительной антитромботической терапии, а также оптимальная тактика лечения после введения препарата. Тенектеплаза является наиболее фибринспецифичным из доступных тромболитических агентов. Тенектеплаза — единственный из доступных в России тромболитиков, который вводится внутривенно за 5-10 секунд, что существенно облегчает ее применение на догоспитальном этапе. Тенектеплаза так же эффективна, как алтеплаза, однако применение тенектеплазы сопровождается меньшим риском тяжелых кровотечений.

Кроме того, в настоящее время тенектеплаза используется во многих протоколах по догоспитальной тромболитической терапии, таких как Венский Регистр STEMI [30], протокол по ОКС с подъемом сегмента ST клиники Мейо [31] и французский регистр FAST-MI [32].

Получены также данные об эффективности и безопасности "фармакоинвазивного" подхода. Проведение чрескожных коронарных вмешательств в течение

первых суток после догоспитального тромболизиса теноктеплазой позволяет улучшить как ближайший, так и отдаленный прогноз больных ОКС с подъемом сегмента ST.

Таким образом, применение теноктеплазы на догоспитальном этапе является реальной и просто реализуемой возможностью обеспечения своевременной реперфузии у многих пациентов с острым инфарктом миокарда.

Литература

1. ECS Guidelines: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008; 29(23): 2909–2946
2. Boersma E., Maas A.C., Deckers J.W., Simoons M.L. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348(9030): 771–775
3. Tsikouris J.P., Tsikouris A.P. A review of available fibrin-specific thrombolytic agents used in acute myocardial infarction. *Pharmacotherapy* 2001; 21:207–217.
4. Vakili B.A., Kaplan R., Brown D.L. Volume-outcome relation for physicians and hospitals performing angioplasty for acute myocardial infarction in New York state. *Circulation* 2001; 104: 2171–2176.
5. Collen D., Stassen J.M., Yasuda T. et al. Comparative thrombolytic properties of tissue-type plasminogen activator and of a plasminogen activator inhibitor-1-resistant glycosylation variant, in a combined arterial and venous thrombosis model in the dog. *Thromb Haemost* 1994; 72:98–104.
6. Cannon C.P., McCabe C.H., Gibson C.M. et al. TNK-tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10A dose-ranging trial. *Circulation* 1997; 95:351–356.
7. Cannon C.P., Gibson C.M., McCabe C.H. et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators. Circulation* 1998; 98:2805–2814.
8. Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the Canadian Cardiovascular Society Endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008; 117:296–329.
9. Van de Werf F., Cannon C.P., Luyten A. et al. Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 trial. The ASSENT-1 Investigators. *Am Heart J* 1999; 137:786–91.
10. Giugliano R.P., McCabe C.H., Antman E.M. et al. Lower-dose heparin with fibrinolysis is associated with lower rates of intracranial hemorrhage. *Am Heart J* 2001; 141:742–750.
11. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. *Lancet* 1999; 354:716–722.
12. Van de Werf F., Barron H.V., Armstrong P.W. et al. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur Heart J* 2001; 22:2253–2261.
13. Melandri G., Vagnarelli F., Calabrese D. et al. Review of tenecteplase (TNKase) in the treatment of acute myocardial infarction. *Vascular Health and Risk Management* 2009; 5: 249–256
14. Sinnaeve P.A., Alexander J.B., Belmans A.C. et al. One-year follow-up of the ASSENT-2 trial: A double-blind, randomized comparison of single-bolus tenecteplase and front-loaded alteplase in 16,949 patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003; 146:27–32.
15. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al; the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N Engl J Med* 2005; 352:1179–1189.
16. Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H. et al; the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2006; 354:1477–1488.
17. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358:605–613.
18. Antman E.M., Louwerenburg H.W., Baars H.F. et al., the ENTIRE-TIMI 23 Investigators. Enoxaparin as Adjunctive Antithrombin Therapy for ST-Elevation Myocardial Infarction: Results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation* 2002; 105:1642–1649.
19. Kaul P., Armstrong P.W., Cowper P.A. et al. Economic analysis of the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT-3) study: costs of reperfusion strategies in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2005; 149:637–644.
20. Giugliano R.P., Roe M.T., Harrington R.A. et al. Combination reperfusion therapy with eptifibatide and reduced dose tenecteplase for ST-elevation myocardial infarction: Results of the integrilin and tenecteplase in acute myocardial infarction (INTEGRITI) Phase II Angiographic trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1251–1260.
21. Topol E.J. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1905–1914.
22. Wallentin L., Goldstein P., Armstrong P.W. et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomised trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108:135–142.
23. Armstrong P.W., Chang W.C., Wallentin L. et al. Efficacy and safety of unfractionated heparin versus enoxaparin: a pooled analysis of ASSENT-3 and -3 PLUS data. *CMAJ* 2006; 174:1421–1426.
24. Le May M.R., Wells G.A., Labinaz M. et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:417–424.
25. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006; 367:569–578.
26. Armstrong P.W., WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. *Eur Heart J* 2006; 27:1530–1538.
27. Fernandez-Aviles F., Alonso J.J., Pena G. et al. Primary angioplasty vs early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2007; 28:949–960.
28. Boehmer E., Hoffmann P., Abdelnoor M., Arnesen H., Halvorsen S. Efficacy and Safety of Immediate Angioplasty Versus Ischemia-Guided Management After Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction in Areas With Very Long Transfer Distances. Results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction) *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:102–110
29. Goodman S.G., Menon V., Cannon C.P. et al. Acute ST-segment elevation myocardial infarction: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:7085–7755.
30. Kalla K., Christ G., Karnik R. et al. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006; 113:2398–2405.
31. Ting H.H., Rihal C.S., Gersh B.J. et al. Regional systems of care to optimize timeliness of reperfusion therapy for ST-elevation myocardial infarction: the Mayo Clinic STEMI Protocol. *Circulation* 2007; 116:729–736.
32. Danchin N., Coste P., Ferrieres J. et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008; 118:268–276

Поступила 15.12.2010
Принята в печать 16.12.2010

СНИЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ СОВРЕМЕННОЙ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА: «ФЛОРЕНТИЙСКАЯ ЕРЕСЬ»

А.А. Александров*

Эндокринологический научный центр. 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Снижение сердечно-сосудистых осложнений современной сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа: «флорентийская ересь»

А.А. Александров*

Эндокринологический научный центр. 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Классические гипогликемические препараты включают бигуаниды, препараты сульфонилмочевины, меглитиниды, глитазоны и ингибиторы альфа-глюкозидазы. Современный алгоритм гипогликемической терапии на первой ступени предполагает изменение образа жизни и монотерапию метформином, на второй ступени — комбинированную терапию. Однако влияние комбинаций сахароснижающих препаратов на долгосрочный сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с сахарным диабетом 2 типа изучено недостаточно. Комбинированная терапия глибенкламидом и метформином может иметь неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты, в связи с чем необходимо избегать длительного ее применения у пациентов с коронарной болезнью сердца и разработать адекватные фармакологические подходы к коррекции гипергликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет, комбинированная гипогликемическая терапия, метформин, препараты сульфонилмочевины.

РФК 2010;6(6):843-852

Reduction of cardiovascular complications of modern hypoglycemic therapy of diabetes mellitus type 2: "Florentine heresy"

A.A. Aleksandrov*

Endocrinological Scientific Centre. Dmitry Ulyanov ul. 11, Moscow, 117036 Russia

The classic hypoglycemic agents include biguanides, sulfonylurea drugs, meglitinides, glitazones and alpha-glucosidase inhibitors. Modern algorithm of hypoglycemic therapy in the first step considers lifestyle modification and metformin monotherapy, the second step — the combined therapy. However, the effect of combined hypoglycemic therapy on long-term cardiovascular prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus is studied insufficiently. Combined therapy with glibenclamide and metformin can result in adverse cardiovascular effects, so that long term therapy should be avoided in patients with coronary heart disease. Adequate pharmacological approaches to hyperglycemia correction should be elaborated.

Key words: diabetes, hypoglycemic combined therapy, metformin, sulfonylurea drugs.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):843-852

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

Джироламо Савонарола — великий проповедник Флоренции, отлученный от церкви Папой Римским за свои высказывания, сожженный на костре в 1498 году, затем оправданный и с тех пор прославляемый христианской церковью.

Википедия

Введение

Классические неинсулиновые сахароснижающие препараты, применяемые для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа, включают в себя 5 основных лекарственных групп: бигуаниды, препараты сульфонилмочевины, меглитиниды, глитазоны и ингибиторы альфа-глюкозидазы. В последние годы в терапию СД внедрены новые лекарственные средства — аналоги глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы дипептилпептидазы-4, агонисты рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (глитазары) и амилиноподобные препараты. Это в первую очередь связано с тем, что усилия по борьбе с высокой смертностью

[1] больных СД традиционно направлены на снижение степени гипергликемии [2], и контроль уровня глюкозы в крови доминирует в сознании и практике врачей над другими возможными аспектами лечения соответствующих больных.

Алгоритм гипогликемической терапии

Современный алгоритм сахароснижающей терапии (рис. 1), предложенный экспертами Американской Диабетической Ассоциации и Европейского Общества по Изучению Диабета, был опубликован в декабрьском номере «Diabetes Care» в 2008 г. [3]. Основные элементы подобного алгоритма включены и в новые рекомендации Российской Диабетологической Ассоциации 2009 г. [4]. Первая ступень данного алгоритма предполагает изменение образа жизни и монотерапию метформином. Вторая ступень — комбинированная терапия. Её первый обязательный компонент — метформин, тогда как вторая медикаментозная составляющая может варьировать. Наиболее обоснованной представляется комбинация метформина (сенситайзера инсулина) с препаратами сульфонилмочевины (стимулирующими секрецию инсулина).

В практике врачей всего мира в качестве сахарос-

Сведения об авторе:

Александров Андрей Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кардиологическим отделением ЭНЦ



Рис. 1. Алгоритм сахароснижающей терапии, предложенный в 2008 г. экспертами Американской Диабетической Ассоциации и Европейского Общества по Изучению Диабета [3]

нижающей комбинации наиболее широко используется сочетание глибенкламида и метформина [5]. Эффективность такой комбинации подтверждена еще в 1990-х годах [6-8].

Одним из наиболее ярких примеров являются данные многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования (РКИ), проведенного в 2003 г. в 132 медицинских центрах США [9]. В исследовании сравнивали сахароснижающую эффективность монотерапии метформином, монотерапии глибенкламидом (в США – Глибурид) и комбинированной терапии метформином/глибенкламидом. В работу были включены данные о 513 больных СД 2 типа, у которых углеводный обмен не удавалось адекватно контролировать ($12\% \leq \text{HbA1c} < 7\%$) только диетой и физическими упражнениями. Больные получали либо монотерапию метформином (500 мг) или глибенкламидом (2,5 мг), либо сочетанную терапию метформином/глибенкламидом (250/1,25 мг). После 16-недельной сочетанной терапии метформином/глибенкламидом уровень исходного HbA1c снизился на 2,27% (рис. 2), после применения метформина – на 1,53%, глибенкламида – на 1,9% ($p=0,0003$). Уровня HbA1c $< 7\%$ в группе комбинированной терапии достигли 79% пациентов, в группе метформина – 62% и в группе глибенкламида – 68% (рис.3). Кроме того, при терапии метформином/глибенкламидом отмечалось большее снижение уровня глюкозы натощак и че-

рез 2 часа после приема пищи (рис. 4).

Интересно, что симптомы, подозрительные на гипогликемию, были отмечены у 17,7% больных, принимавших метформин, у 39,1% – глибенкламид и у 57,6% – комбинацию метформин/глибенкламид. При этом уровень глюкозы ≤ 50 мг% (2,8 ммоль/л) был отмечен, соответственно, только у 0,6%, 10,6% и у

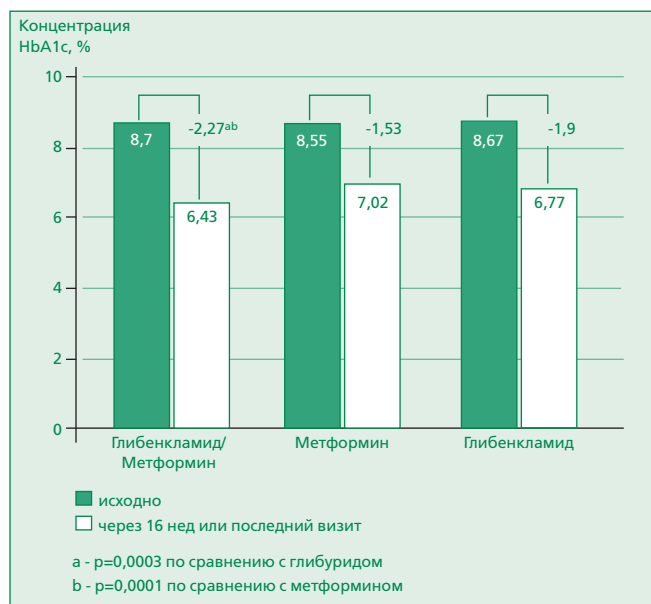


Рис. 2. Изменение концентрации HbA1c у больных СД 2 типа под влиянием 16-недельной терапии сахароснижающими препаратами [9]

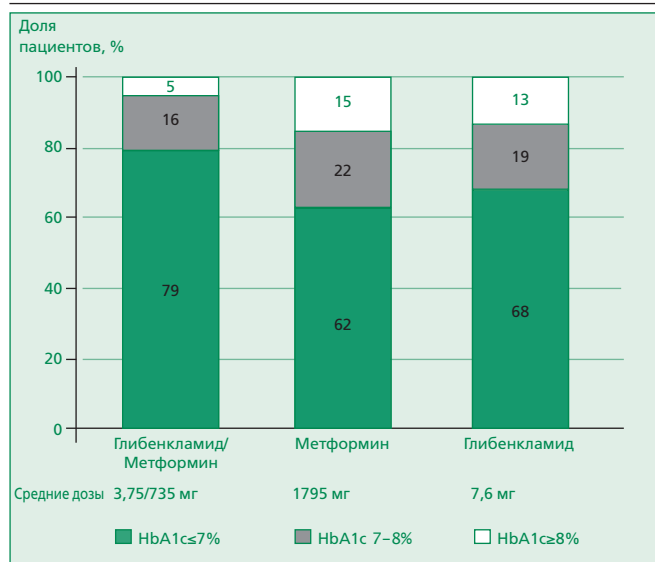


Рис.3. Распределение концентрации HbA1c в крови у больных СД 2 типа под влиянием 16-недельной терапии сахароснижающими препаратами [9]

11,2% больных. Таким образом, увеличение возможностей компенсации углеводного обмена при применении комбинированной терапии метформином/глибенкламидом не вызывает сомнений, но влияние такой терапии на долгосрочный сердечно-сосудистый прогноз больных СД 2 типа до сих изучено недостаточно [10].

Влияние комбинированной гипогликемической терапии на сердечно-сосудистый прогноз

В 1998 г. при анализе результатов РКИ "UK Prospective Diabetes Study" (UKPDS) было обнаружено, что общая смертность и смертность, связанная с диабетом, среди больных СД 2 типа, получавших комбинированное

лечение метформином и препаратами сульфонилмочевины, были, соответственно, на 96% и 60% выше аналогичных показателей среди больных, получавших только препараты сульфонилмочевины [11]. Комбинированную терапию применяли у больных, у которых ранее, несмотря на 7-летнюю монотерапию глибенкламидом или хлорпропамидом, не были достигнуты целевые показатели углеводного обмена. Полученные результаты вызвали недоверие и были расценены авторами как не отражающие объективную реальность. Существенную разницу в смертности исследователи объясняли «неестественно» низкой летальностью от серьезных сердечно-сосудистых осложнений, зафиксированной среди больных, получавших монотерапию препаратами сульфонилмочевины.

Ряд исследований 1999-2004 гг. подтвердили данные UKPDS о повышенной смертности пациентов, получавших комбинированную терапию бигуанидами и препаратами сульфонилмочевины [12-14]. Так, в итальянском исследовании 1999 г. [15] (1967 больных СД 2 типа) комбинированное лечение препаратами сульфонилмочевины и бигуанидами привело к выраженному нарастанию относительного риска смертности больных от ишемической болезни сердца (ИБС) (ОР=2,49; 95% ДИ 0,96-6,50). Шведское исследование [14], результаты которого были опубликованы в 2000 г., включало в себя 169 больных, получавших комбинированное лечение метформином и препаратами сульфонилмочевины, и 741 пациента, получавшего только препараты сульфонилмочевины. Относительный риск (ОР) смертности от ИБС у больных на комбинированной терапии по сравнению с группой на монотерапии препаратами сульфонилмочевины был значительно выше и составлял 1,73 (95% ДИ 1,17-2,55). Соответствующий показатель для ОР смерти от инсульта

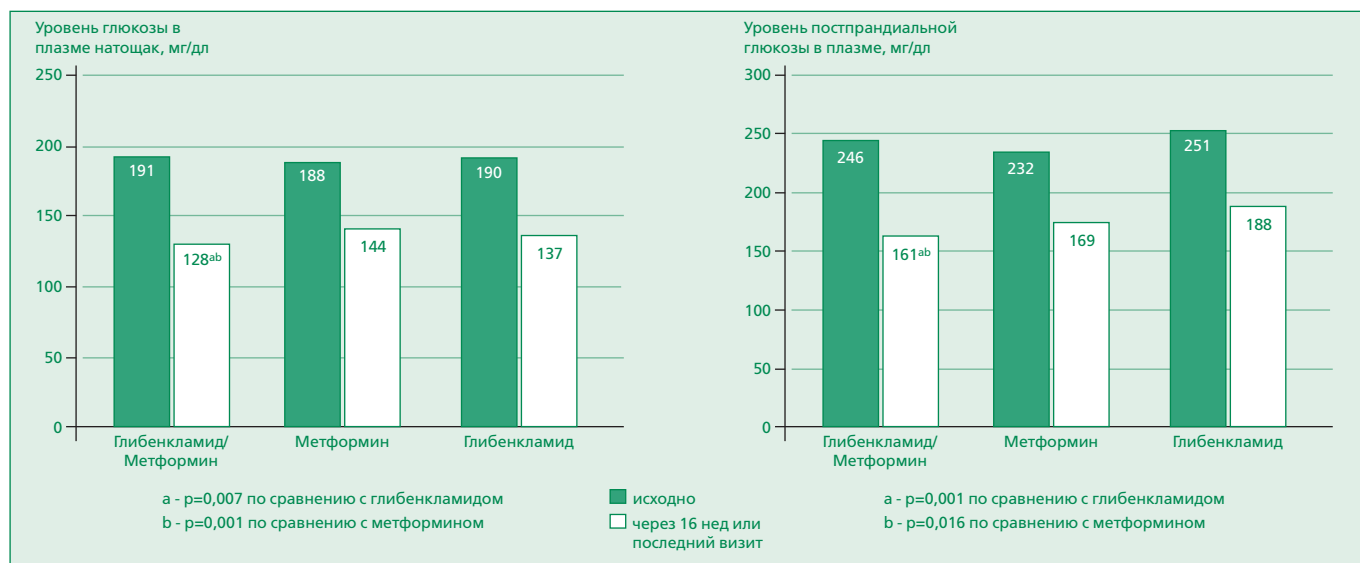


Рис. 4. Динамика гликемии у больных СД 2 типа под влиянием 16-недельной терапии сахароснижающими препаратами [9]

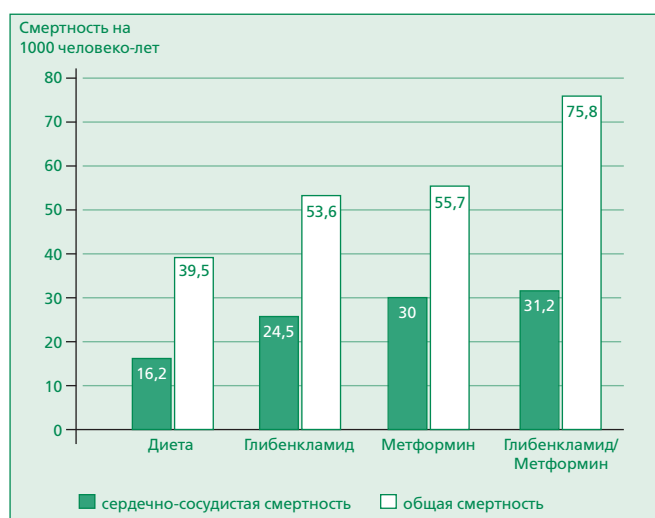


Рис. 5. Общая и сердечно-сосудистая смертность у больных СД 2 типа в зависимости от типа терапии [12]

был еще выше — 2,33 (95% ДИ 1,17–4,63). ОР смертности от причин, не связанных с ИБС и инсультом, был увеличен незначительно (1,17; 95% ДИ 0,73–1,89).

Результаты этих исследований показывают, что неблагоприятные последствия комбинированной терапии реализуются, в первую очередь, у больных СД 2 типа, страдающих ИБС.

Данные первого исследования, специально изучавшего влияние комбинированной терапии метформином/глибенкламидом на показатели смертности у больных СД, страдавших ИБС, были опубликованы в 2001 г. [12]. В исследование были включены 2 275 больных СД 2 типа и 9 047 больных без нарушений углеводного обмена в качестве группы сравнения. У всех больных были либо документально подтвержденный перенесенный инфаркт миокарда, либо стенокардия, верифицированная тестом с физической нагрузкой, данными радиоизотопного исследования или коронарографии. Из 2 275 больных СД 2 типа 990 пациентов находились только на диетическом лечении, 953 паци-

ента — на монотерапии глибенкламидом, 79 — на монотерапии метформином и 253 — на комбинированной терапии метформин/глибенкламид. Срок наблюдения за больными колебался от 6,2 до 9,0 лет (в среднем $7,7 \pm 1,5$ лет). Наиболее низкие показатели общей и сердечно-сосудистой смертности отмечались у больных на диетическом лечении, промежуточные показатели — при монотерапии метформином или глибенкламидом, а самая высокая общая и сердечно-сосудистая смертность — при комбинированной терапии метформином/глибенкламидом (рис. 5).

Интересно, что при комбинированной терапии наибольшая смертность отмечалась среди больных с признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–IV ФК по NYHA, независимо от наличия или отсутствия перенесенного инфаркта миокарда, стенокардии или артериальной гипертензии (АГ). У больных на комбинированной терапии с ХСН II ФК по NYHA общая смертность была на 33% выше, чем у больных на глибенкламиде и на 100% выше, чем у пациентов на диете или на метформине (табл. 1).

В другом итальянском исследовании [13], изучавшем влияние низкодозовых комбинаций препаратов сульфаниламочевина и бигуанидов на смертность больных СД 2 типа, было подтверждено неблагоприятное влияние такой терапии на сердечно-сосудистую смертность. В это исследование были включены 927 больных, 376 из которых получали комбинацию препаратов сульфаниламочевина (глибенкламид или хлорпропамид) и бигуанидов (метформин или фенформин). Пациенты ($n=150$), находившиеся на комбинированной терапии, дополнительно получали инсулин. Средняя длительность наблюдения за больными составила 55,1 мес. Годовая смертность больных на комбинированной терапии была достоверно выше, чем среди всех остальных пациентов (5,79% vs 3,76%; $p<0,05$). При исключении больных, получающих инсулин, ОР смерти пациентов на комбинированной терапии становился еще более высоким (рис. 6).

Таблица 1. Общая смертность на 1000 человеко-лет у больных СД 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе инфаркта миокарда, стенокардии, ХСН и АГ [12]

Осложнения		Диета	Глибенкламид	Метформин	Комбинированное лечение*
Инфаркт миокарда	• Да	43,5	58,4	74,4	79,5
	• Нет	29,9	40	18,1	63,2
Стенокардия	• Да	43,6	53,9	57,2	86,4
	• Нет	33	53	53,5	59,3
ФК по NYHA	• I	33,3	46,4	60,2	62,4
	• II	53,8	71	54,1	107,6
АГ	• Да	51,5	59,1	22,9	83,9
	• Нет	31,2	49,7	85,1	69,6

* — Пациенты, получающие глибенкламид и метформин одновременно

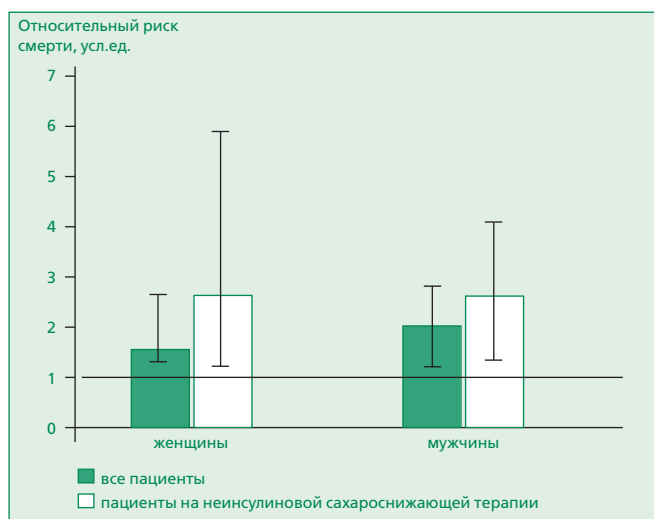


Рис.6. Относительный риск смерти (с 95% ДИ) у пациентов на комбинированной терапии по сравнению с остальными больными [13]

Особенно впечатляющие различия в смертности были получены при сравнении с больными, которые до включения в исследование не получали никакой сахароснижающей фармакотерапии. Годовая смертность больных, которым после включения в исследование сразу назначалась низкодозовая комбинированная терапия препаратами сульфонилмочевины и бигуанидами, составила 13,1%. В то же время, у всех больных на монотерапии, также исходно не получавших сахароснижающих препаратов, смертность не превышала 2,7%. Эти результаты — одно из лучших опровержений гипотезы о том, что повышенная смертность больных, получающих комбинированную терапию, связана с исходно более тяжелым течением СД [14].

Необходимо подчеркнуть, однако, что не во всех исследованиях по влиянию комбинированной терапии бигуанидами и препаратами сульфонилмочевины на смертность больных СД 2 типа были получены одинаковые результаты.

Так, исследование, проведенное в Великобритании, основывалось на общенациональном регистре, обобщающем данные 263 врачей общей практики[29]. Кроме характера медикаментозного лечения учитывался возраст больного в начале медикаментозной терапии, пол, время начала терапии, наличие ИБС или прием сердечно-сосудистых препаратов. В исследование вошли больные, получавшие в начале медикаментозного лечения СД только пероральные сахароснижающие препараты сульфонилмочевины или метформина. В начале лечения только препараты сульфонилмочевины получали 8 488 человек, 1 868 из которых в дальнейшем были переведены на комбинированную терапию препаратами сульфонилмочевины и метформином. Среди 3099 больных, изначально получавших монотерапию метформином, 867 впоследствии стали принимать

его в комбинации с препаратами сульфонилмочевины.

Больные, принимавшие препараты сульфонилмочевины, по сравнению с пациентами, которым впоследствии дополнительно назначался метформин, были более пожилого возраста, среди них преобладали мужчины, они чаще страдали ИБС и чаще принимали сердечно-сосудистые препараты. Показатель смертности среди первых составил 58,56, а среди вторых — 39,75 на 1000 человеко-лет. Риск смертности, рассчитанный с учетом сопутствующих факторов, не различался у больных данных групп, составляя 1,06 (95% ДИ 0,85-1,31, $p=0,616$).

Таким образом, переход с препаратов сульфонилмочевины на комбинированную терапию формально не привел к увеличению риска смертности. При этом, однако, не отмечено и снижения такого риска. Более того, если группа пациентов на препаратах сульфонилмочевины была клинически тяжелее, то отсутствие реального различия по риску смерти могло бы отражать неблагоприятное воздействие комбинированной терапии на общую смертность более легкой группы больных СД 2 типа. Следовательно, небольшой рост риска смертности на фоне комбинированной терапии все же возможен в отдельных группах больных при одновременном улучшении данного показателя в других группах. Возникает ощущение, что ухудшение показателя смертности при комбинированном лечении можно в первую очередь ожидать у больных СД с исходной ИБС.

Канадское исследование, основанное на 5-летних данных регистра провинции Саскачеван, включало 2138 больных СД 2 типа, находящихся на монотерапии препаратами сульфонилмочевины, 923 больных на монотерапии метформином и 1081 больного на комбинированной терапии этими препаратами [16]. При оценке результатов лечения использовались показатели смертности и частоты сердечно-сосудистой госпитализации, не сопровождавшейся летальным исходом. При комбинированной терапии частота сердечно-сосудистой госпитализации больных была выше, чем при монотерапии препаратами сульфонилмочевины, но смертность при этом оказалась значительно ниже. Противоречивость данных не позволила авторам сделать конкретные выводы о влиянии комбинированной терапии СД 2 типа на прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний.

Отмеченные противоречия, возможно, объясняются тем, что при комбинированной терапии в качестве основных препаратов сульфонилмочевины использовались различные средства. Так, в европейских работах, отметивших увеличение смертности, препараты сульфонилмочевины были представлены преимущественно глибенкламидом. В то же время, в британо-канадских работах, не подтвердивших этот эффект, дан-

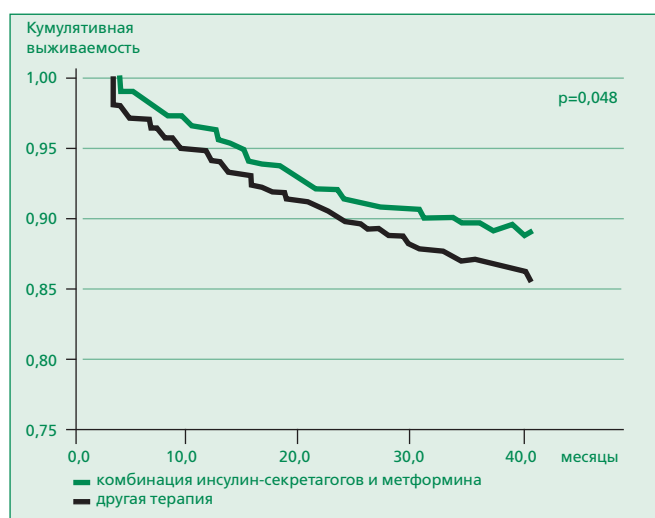


Рис. 7. Кривые накопленной выживаемости (Каплана-Мейера) у больных СД 2 типа на различной сахароснижающей терапии [17]

ное средство занимало малую долю среди всех препаратов сульфонилмочевины.

Одно из последних исследований, посвященных оценке смертности больных СД 2 типа на фоне комбинированной терапии метформином и различными секретагогами инсулина, было проведено группой ученых из Университета Флоренции [17]. В нем не только оценивалась роль комбинированной терапии вообще, но и выяснялся уровень сердечно-сосудистой безопасности каждого отдельного препарата сульфонилмочевины. В обсервационном когортном исследовании приняли участие 2002 амбулаторных больных (1004 женщины и 998 мужчин) с установленным диагнозом СД 2 типа, наблюдавшихся с 1 января 1993 по 31 августа 2001 г. При первом посещении у всех пациентов регистрировали вес, рост и артериальное давление, определяли уровни HbA1c, креатинина, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов в крови. В порции суточной мочи исследовали содержание альбумина. Диагноз ИБС устанавливали при наличии ранее верифицированного инфаркта миокарда, явлений стенокардии или электрокардиологических признаков ИБС, выявленных в соответствии с принципами Миннесотского кода [18]. Тяжесть сопутствующих заболеваний оценивали с помощью индекса Чарлсона [19]. Информация об общей смертности больных за 3-летний период после первого визита поступала из Управления Городского Флорентийского Регистра.

Ко времени первого визита 696 (34,8%) больных получали комбинацию секретагогов инсулина (469 — глибенкламид; 16 — хлорпропамид; 17 — гликлазид; 85 — глимепирид; 109 — репаглинид) с бигуанидами (539 — метформин; 157 — фенформин). В группе больных, получавших секретагоги и бигуаниды 273 (39,2%)

пациента получали также инсулин.

Среди остальных больных 188 (14,4%) получали только препараты сульфонилмочевины или репаглинид; 358 (27,4%) — только метформин; 538 (41,2%) — только инсулин. Кроме того, 15 (1,1%) больных получали комбинацию инсулина и препаратов сульфонилмочевины; 118 (9,1%) — комбинацию инсулина и метформина; 8 (0,6%) — комбинацию акарбозы и препаратов сульфонилмочевины; 4 (0,3%) — тиазолидиндионы и метформин, а 77 (5,9%) — вообще не получали сахароснижающие препараты.

Больные, находящиеся на комбинированной терапии бигуанидами и секретагогами инсулина, по сравнению со всеми остальными пациентами имели большую продолжительность СД, более высокие уровни триглицеридов и HbA1c, а также более низкий уровень холестерина ЛПВП. Кроме того, они чаще получали инсулин и у них чаще регистрировались АГ (62,2 vs 55,1%; $p<0,01$), микроальбуминурия (32,0 vs 20,1%; $p<0,01$), заболевания печени (15,3 vs 8,0%; $p<0,01$), перенесенный инсульт (5,6 vs 4,5%; $p<0,05$).

Средняя продолжительность наблюдения за больными составила $31,4 \pm 10,4$ мес. Девяносто четыре человека (4,6%) выпали из последующего наблюдения. За 3-летний период было зафиксировано 295 смертей.

У больных, получавших комбинированное лечение препаратами сульфонилмочевины и бигуанидами, отмечена более высокая смертность (6,4 vs 5,2%; $p<0,05$) по сравнению со всеми другими больными (рис. 7).

Исследователи провели регрессионный анализ Кокса с учетом возраста, длительности диабета, индекса Чарлсона, индекса массы тела, общего холестерина и холестерина ЛПВП, HbA1c, терапии инсулином, доз мет-

Таблица 2. Предикторы 3-летней смертности по данным анализа Сох, скорректированного по сопутствующим факторам

Параметр	Экспонента (В)	95% ДИ	p
Возраст, лет	1,079	1,063-1,095	<0,0001
Пол (женщины)	0,854	0,661-1,103	0,854
Длительность СД	1,001	0,989-1,012	0,931
HbA1c	1,052	0,982-1,128	0,147
ИМТ	0,998	0,969-1,028	0,886
Общий холестерин	0,999	0,999-1,002	0,482
Индекс Чарлсона	1,221	1,143-1,305	<0,0001
Антиагреганты (да)	0,674	0,430-1,057	0,086
АПФ-ингибиторы (да)	0,692	0,435-1,100	0,120
Статины (да)	0,628	0,280-1,408	0,260
Метформин (да)	0,789	0,659-0,945	0,010
Сульфонилмочевина/бигуаниды (да)	1,451	1,091-1,923	<0,010

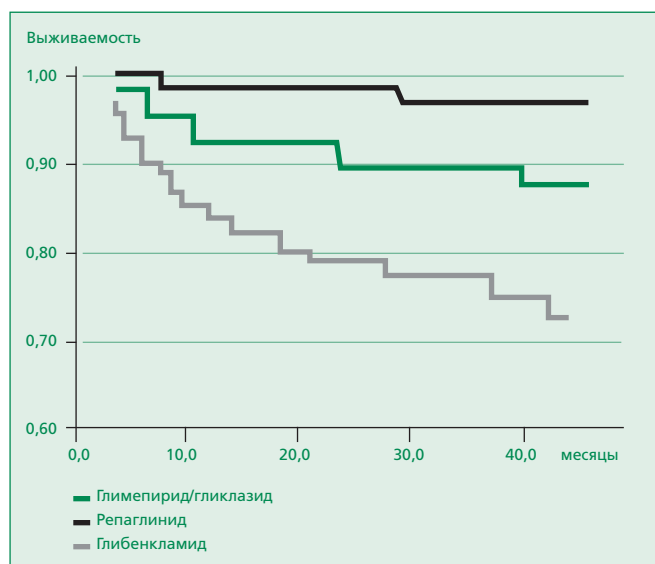


Рис. 8. Кривые накопленной выживаемости (Каплана-Мейера) у больных СД 2 типа, получающих комбинированную терапию метформином с различными инсулин-секретагогами [17]

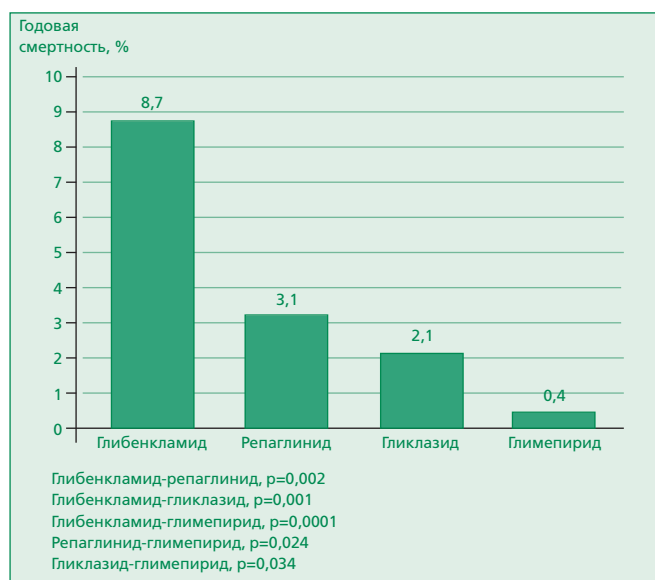


Рис. 9. Годовая смертность больных СД 2 типа при применении комбинированной терапии метформином с различными типами инсулин-секретагогов [17]

формина, аспирина, статинов, ингибиторов АПФ и комбинированной терапии препаратами сульфонилмочевина/бигуанидов (табл. 2).

Даже после поправки на сопутствующие факторы комбинированная терапия сульфонилмочевинной/бигуанидами ассоциировалась с более высоким показателем смертности ($p=0,01$). Кроме того, повышенная смертность отмечалась при терапии инсулином, тогда как более высокие дозы метформина сочетались с

лучшими показателями выживаемости.

После исключения из анализа больных, получавших инсулин, комбинированная терапия сульфонилмочевина/бигуаниды по-прежнему ассоциировалась с более высокой накопленной смертностью (14,1 vs 8,4%; $p<0,05$). Это различие сохранялось и после проведения многомерного анализа Кокса, скорректированного по сопутствующим факторам (ОР 1,95 [1,04-3,62]; $p<0,05$).

С целью выяснения различий в смертности больных, леченных различными секретагогами инсулина в комбинации с бигуанидами, у пациентов, получавших глибенкламид, гликлазид, репаглинид и глимепирид в комбинации с метформином, был использован анализ выживаемости по Каплан-Мейеру (рис. 8).

Больные, получавшие комбинированную терапию с фенформином или хлорпропамидом, были исключены из анализа из-за недостаточного для статистического анализа их числа.

Терапия глибенкламидом ассоциировалась с достоверно более высокой годовой смертностью (8,7%) по сравнению с репаглинидом (3,1%, $p=0,002$), гликлазидом (2,1%, $p=0,001$) и глимепиридом (0,4%, $p<0,0001$) (рис. 9).

У пациентов, получавших репаглинид или гликлазид в сочетании с метформином, годовая смертность была выше, чем у больных на комбинированной терапии с глимепиридом (соответственно, $p=0,024$ и $0,034$). В то же время, различия в смертности между больными, получавшими репаглинид и гликлазид, не были статистически достоверны.

Многомерный анализ Кокса ещё раз подтвердил более высокую смертность больных, находящихся на комбинированном лечении глибенкламидом/метформином по сравнению с теми, кто получал комбинацию метформина с другими секретагогами инсулина (ОР 2,09 [1,07; 4,11]). Возраст, уровень HbA1c и тяжесть сопутствующих заболеваний также оказались независимыми предикторами повышенной смертности у больных, получающих комбинированную терапию инсулин-секретагогами и метформином (рис. 10).

Закключение

Целесообразность комбинации секретагогов инсулина с его сенситайзерами для контроля уровня глюкозы у большинства больных СД 2 типа имеет серьезные основания. Сочетанное применение препаратов сульфонилмочевина и метформина в качестве современного алгоритма сахароснижающей терапии является эффективным методом такого контроля. Флорентийское исследование еще раз подтвердило, что чем лучше компенсация углеводного обмена и меньше уровень HbA1c, достигнутый на терапии сульфонилмочевинной/метформином, тем меньше смертность больных СД 2 типа.

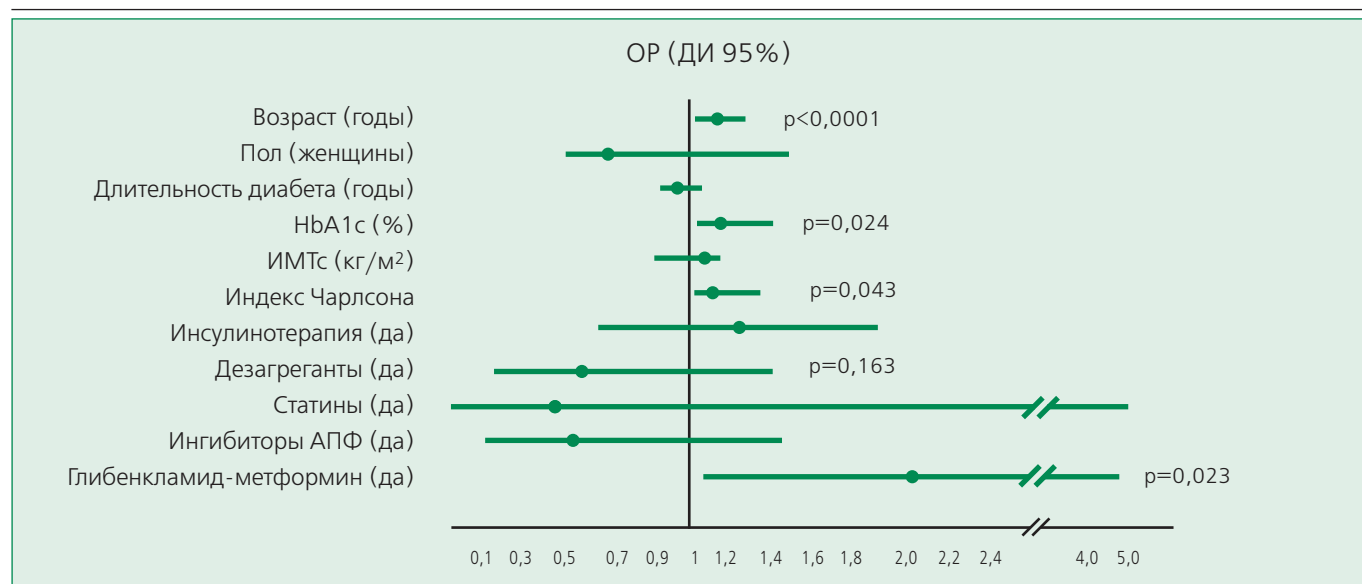


Рис. 10. Влияние сопутствующих факторов на относительный риск сердечно-сосудистых осложнений у больных, леченных комбинацией метформина и инсулин-секретагогов (по данным регрессионного многомерного анализа Cox) [17]

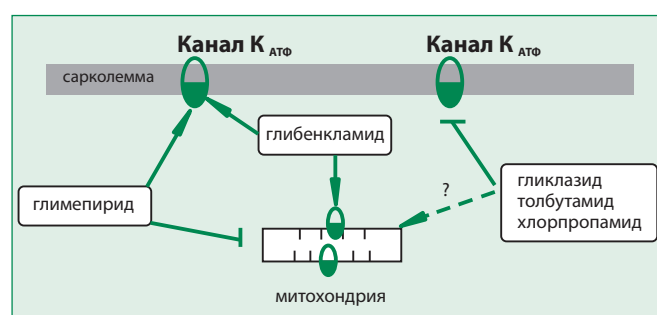


Рис. 11. Схема взаимодействия различных препаратов сульфонилмочевины с рецепторами K^{+}_{ATP} -каналов миокардиоцитов (стрелки — блокирующее действие; Т-образные линии — отсутствие блокирующего действия) [28]

Однако, по данным того же исследования, благоприятное влияние компенсации углеводного обмена на смертность менее выражено у больных с сопутствующими тяжелыми заболеваниями. Еще авторы UKPDS отметили, что комбинированная терапия метформином/препаратами сульфонилмочевины, хотя и увеличивала смертность больных СД 2 типа, не приводила к нарастанию заболеваемости ИБС [11]. Возможно, это связано с тем, что бигуаниды и препараты сульфонилмочевины уменьшают достигаемый с их помощью благоприятный эффект на углеводный обмен за счет их нежелательного воздействия на сердечно-сосудистую систему больных СД 2 типа.

На клеточном уровне препараты сульфонилмочевины блокируют АТФ-зависимые калиевые каналы. Этот эффект на уровне поджелудочной железы определяет инсулинотропное действие препаратов сульфонилмоче-

вины, а на уровне миокарда может оказывать нежелательное воздействие [18,19]. Препараты сульфонилмочевины могут снижать миокардиальный кровоток в состоянии покоя [20], нарушать восстановление сократительной способности миокарда после экспериментальной ишемии [21], увеличивать зону инфаркта миокарда [22], оказывать проаритмический эффект [23]. Они также способны блокировать процессы ишемического «прекондиционирования» у экспериментальных животных [24], увеличивать раннюю смертность больных СД после прямой ангиопластики при остром инфаркте миокарда [25] и ухудшать прогноз больных СД 2 типа, получавших эти препараты в остром периоде инфаркта миокарда [26].

Подобные свойства препаратов сульфонилмочевины не могут рассматриваться как класс-эффект. Например, свойства препарата первой генерации толбутамида нельзя автоматически переносить на глибенкламид — препарат второй генерации. Последний, хотя и обладает доказанными блокирующими свойствами в отношении «ишемического preconditionирования» [27], проявляет и отчетливо выраженное противоритмическое действие [18].

Известно, что отдельные препараты сульфонилмочевины по-разному влияют не только на ритм сердца, но и на метаболическую адаптацию миокарда к ишемии. Этот процесс, активизируемый при открытых АТФ-зависимых калиевых каналах в мембранах миокарда, полностью подавляется глибенкламидом, блокирующим все виды K^{+}_{ATP} -каналов. Однако он не повреждается гликлазидом, оставляющим открытыми K^{+}_{ATP} -каналы наружных сарколемальных мембран миокарда, и остается еще более сохранным при при-

менении глимепирида, оставляющим открытыми K^{+}_{ATP} -каналы мембран миокардиальных митохондрий [28] (рис. 11). Разное воздействие препаратов сульфанилмочевины на процесс «прекондиционирования» неоднократно было подтверждено в клинических исследованиях [27,30]. С этой точки зрения, достаточно хорошо объяснимо, почему при использовании в комбинированной терапии глибенкламида отмечается наибольшая смертность больных СД, а при использовании глимепирида — наименьшая.

Еще один механизм влияния препаратов сульфонилмочевины на сердечно-сосудистую смертность больных СД 2 типа может быть связан с разной частотой возникновения гипогликемий при использовании таких препаратов. Специальное упоминание об этом отличии глибенкламида от глимепирида и гликлазида имеется в заключении экспертной группы Американской Диабетической Ассоциации и Европейского Общества по Изучению Диабета от 2008 г. [3]. Оно гласит: «Прием хлорпропамида и глибенкламида сопровождается значительно большим риском гипогликемий, чем терапия другими препаратами сульфонилмочевины второй генерации (гликлазида, глимепирида и глипизида и их модифицированных форм), применение которых более желательно». Желательно не в последнюю очередь потому что, как теперь известно, гипогликемия является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности [31], особенно для больных ИБС.

Отмечено, что количество гипогликемий при комбинированном применении метформина и препаратов сульфонилмочевины больше, чем при монотерапии препаратами сульфонилмочевины [32-34]. Соответственно, комбинация метформина с более «гипогликемически опасными» препаратами сульфонилмочевины оказывается рискованнее. Понятно, что в подобной ситуации именно больные ИБС становятся наиболее уязвимой группой риска, в первую очередь вследствие внезапной смерти.

Менее известны работы, описывающие нежелательные последствия применения одних только бигуанидов у больных СД 2 типа, страдающих ИБС. Так при хроническом приеме метформина часто возникают желудочно-кишечные расстройства (диарея), нарушения всасывания витаминов группы В и фолатов [35]. Дефицит этих факторов ведет к увеличению в плазме уровня гомоцистеина, который ускоряет прогрессирование сосудистых поражений за счет неблагоприятного воздействия на тромбоциты, факторы свертывания крови и эндотелий сосудов [36]. Связь между уровнем гомоцистеина и общей смертностью больных ИБС хорошо известна [37].

Пока неясно, можно ли придавать серьезное значение данному механизму действия метформина, но умалчивать о возможном повышении смертности при

применении метформина у больных с ИБС [38,39] представляется малодушным лицемерием. Во всяком случае, высказанные предостережения об использовании метформина у больных СД 2 типа, имеющих заболевания сердца [8,12], не могут быть игнорированы.

В 1970-е годы обсуждалась возможная связь приема еще одного бигуанида (фенформина) с повышенной сердечно-сосудистой смертностью больных СД 2 типа [40]. Результаты University Groupb Diabetes Program указывали на то, что лечение фенформином, как и лечение препаратами сульфонилмочевины, у больных СД 2 типа может приводить к более высокой смертности, чем лечение инсулином. Однако небольшая продолжительность исследования не позволяла четко интерпретировать полученные результаты [41].

Предположение Е. Mannucci о том, что бигуаниды (метформин) могут модифицировать эффект препаратов сульфонилмочевины, воздействуя на их взаимосвязь с K^{+}_{ATP} -каналами миокарда, и ухудшать течение процесса ишемического «прекондиционирования», пока не имеет оснований [17]. Однако это предположение свидетельствует об актуальности решения данной проблемы.

Приведенные эпидемиологические результаты, несомненно, заслуживают внимания практических врачей при выборе наиболее безопасных комбинаций препаратов сульфонилмочевины и метформина у больных СД 2 типа, у которых компенсация не достигается с помощью монотерапии.

Завершить этот аналитический обзор хотелось бы высказываниями двух известных энтузиастов, затративших много усилий на изучение кардиологических последствий применения неинсулиновой сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа и заболеваниями сердца [42].

«Современные данные указывают на то, что комбинированная терапия глибенкламидом и метформином, возможно, обладает специфическим побочным риском, и ее применения необходимо избегать при длительном лечении больных СД 2 типа, страдающих коронарной болезнью сердца».

«Должны быть разработаны специализированные сахароснижающие фармакологические подходы для достижения оптимального лечения больных СД 2 типа с заболеваниями сердца. В данном контексте необходимо тщательно учитывать, является ли ведущим клиническим состоянием этих больных коронарная болезнь сердца или явления застойной сердечной недостаточности».

Возвращаясь к «флорентийской ереси», можно только сказать что слухи о флорентийском монахе с горящими глазами, чьи слова бередили душу и жгли как каленым железом, разлетелись и за пределы Италии. Звучали они и в России, где одним из наиболее ис-

кренних почитателей флорентийского проповедника был преподобный Максим Грек, сам неоднократно проявлявший чудесную силу внутреннего духа. На наших

глазах Флоренция в который уже раз за свою историю вновь становится источником нового знания и страстного импульса к совершенству.

Литература

- Hambly R.I., Sherman L., Mehta J., Aintabian A. Reappraisal of the role of the diabetic state in coronary artery disease. *Chest* 1976; 70(2): 251-257.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329(11): 977-986.
- Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31(1): 173-5.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., editors. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 4th ed. Moscow, 2009. Russian. (Дедов И.И., Шестакова М.В., редакторы. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 4-е изд. М., 2009).
- The pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1995; 18(11): 1510-8.
- Hermann L.S., Schersten B., Bitzen P.O. et al. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1994; 17(10): 1100-1109.
- Hermann L.S., Schersten B., Melander A. Antihyperglycaemic efficacy, response prediction and dose-response relations of treatment with metformin and sulphonylurea, alone and in primary combination. *Diabet Med* 1994; 11(10): 953-60.
- DeFronzo R.A., Goodman A.M. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The multicenter metformin study group. *N Engl J Med* 1995; 333(9): 541-549.
- Garber A.J., Donovan D.S. Jr, Dandona P. et al. Efficacy of glyburide/metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(8): 3598-3604.
- Nathan D.M. Some answers, more controversy, from UKPDS. United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Lancet* 1998; 352(9131): 832-833.
- UK Perspective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131): 854-865.
- Fisman E.Z., Tenenbaum A., Boyko V. et al. Oral antidiabetic treatment in patients with coronary disease: time-related increased mortality on combined gliburide/metformin therapy over a 7.7-year follow-up. *Clin Cardiol* 2001; 24(2): 151-158.
- Mannucci E., Monami M., Masotti G., Marchionni N. All-cause mortality in diabetic patients treated with combination of sulfonylureas and biguanides. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(1): 44-47.
- Olsson J., Lindberg G., Gottsater M. et al. Increased mortality in type 2 diabetic patients using sulfonylurea and metformin in combination: a population-based observational study. *Diabetologia* 2000; 43(5): 558-560.
- Bruno G., Merletti F., Boffetta P. et al. Impact of glycaemic control, hypertension and insulin treatment on general and cause-specific mortality: an Italian population-based cohort of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42(3): 297-301.
- Johnson J.A., Simpson S.H., Toth E.L., Majumdar S.R. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22(4): 497-502.
- Monami M., Luzzi C., Lamanna C. et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22(6): 477-482.
- Blackburn H. Classification of the electrocardiogram for population studies: Minnesota Code. *J Electrocardiol* 1969; 2(3): 305-310.
- Charlson M., Szatrowski T., Peterson J., Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(11): 1245-1251.
- Dunker D.J., Van Zon N.S., Altman J.D. et al. Role of K⁺ATP channels in coronary vasodilation during exercise. *Circulation* 1993; 88(3): 1245-1253.
- Cole W.C., McPherson C.D., Sontag D. ATP-regulated K⁺-channels protect the myocardium against ischemia/reperfusion damage. *Circ Res* 1991; 69(3): 571-581.
- Toombs C.F., McGee D.S., Johnston W.E., Vinten-Johansen J. Myocardial protective effects of adenosine. Infarct size reduction with pretreatment and continued receptor stimulation during ischemia. *Circulation* 1992; 86(3): 986-994.
- Pogatsa G., Koltai Z.M., Ballagi-Pordany G. Influence of hypoglycemic sulfonylurea compounds on the incidence of ventricular ectopic beats in non-insulin-dependent diabetic patients treated with digoxin. *Curr Ther Res* 1993; 53(3): 329-339.
- Gover G.J., Sleph P.G., Dzwonczyk S. Role of myocardial ATP-sensitive potassium channels in mediating preconditioning in the dog heart and their possible interactions with adenosine A₁-receptors. *Circulation* 1992; 86(4): 1310-1316.
- Garratt K.N., Brady P.A., Hassinger N.L. et al. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(1): 119-124.
- Jollis J.G., Simpson R.J., Cascio W.E. et al. Relation between sulfonylurea therapy, complications, and outcome for elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 138(5 Pt 1): S376-S380.
- Klepzig H., Kober G., Matter C. et al. Sulfonylureas and ischemic preconditioning. A double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J* 1999; 20(6): 439-446.
- Nagashima K., Takahashi A., Ikeda H. et al. Sulfonylurea and non-sulfonylurea hypoglycemic agents: pharmacological properties and tissue selectivity. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66 Suppl 1: S75-8.
- Gulliford M., Latinovic R. Mortality in type 2 diabetic subjects prescribed metformin and sulfonylurea drugs in combination: cohort study. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(3): 239-245.
- Ovunc K. Effects of glibenclamide, a K(ATP) channel blocker, on warm-up phenomenon in type 2 diabetic patients with chronic stable angina pectoris. *Clin Cardiol* 2000; 23(7): 535-539.
- Wei M., Gibbons L.W., Mitchell T.L. et al. Low Fasting Plasma Glucose Level as a Predictor of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality. *Circulation* 2000; 101(17): 2047-2052.
- Marre M., Howlett H., Leher P., Allavoine T. Improved glycaemic control with metformin-glibenclamide combined tablet therapy (Glucovance) in Type 2 diabetic patients inadequately controlled on metformin. *Diabet Med* 2002; 19(8): 673-80.
- Charpentier G., Fleury F., Kabir M. et al. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2001; 18(10): 828-34.
- Moses R., Slobodniuk R., Boyages S. et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(1): 119-24.
- Adams J.F., Clark L.S., Ireland J.T. et al. Malabsorption of vitamin B12 and intrinsic factor secretion during biguanide therapy. *Diabetologia* 1983; 24(1): 16-18.
- Mayer E.L., Jacobsen D.W., Robinson K. Homocystein and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(3): 517-527.
- Nygard O., Nordrehaug L.E., Refsum H. et al. Plasma homocystein levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337(4): 230-236.
- Innerfield R.J. Metformin-associated mortality in U.S. studies. *N Engl J Med* 1996; 334: 1611-1613.
- Fisman E.Z., Tenenbaum A., Benderly M. et al. Antihyperglycemic treatment in diabetics with coronary disease: increased metformin-associated mortality over a 5-year follow-up. *Cardiology* 1999; 91(3): 195-202.
- Goldner M.G., Knatterud G.L., Prout T.E. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. 3. Clinical implications of UGDP results. *JAMA* 1971; 218(9): 1400-1410.
- Seltzer H.S. A summary of criticisms of the Findings and conclusions of the university group program (UGDP). *Diabetes* 1972; 21(9): 976-979.
- Fisman E.Z., Tenenbaum A. F cardiologic approach to non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with heart disease. *Cardiovascular Diabetology* 2009; 8: 38-51.

Поступила 11.06.2010

Принята в печать 29.09.2010

ГЛАЗ — ЗЕРКАЛО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ. ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

В.С. Задюонченко¹, Т.В. Адашева^{1*}, [А.М. Шамшинова], М.А. Аракелян²

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

² Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца. 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская 14/19

Глаз — зеркало сердечно-сосудистой патологии. Эволюция представлений о гипертонической ретинопатии

В.С. Задюонченко¹, Т.В. Адашева^{1*}, [А.М. Шамшинова], М.А. Аракелян²

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

² Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца. 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская 14/19

Данные литературы содержат подчас противоречивые точки зрения относительно связи изменений сетчатки при артериальной гипертонии (АГ) с сердечно-сосудистыми нарушениями и поражением органов-мишеней. Наряду с классификацией и патофизиологией гипертонической ретинопатии представлены данные, подтверждающие ее связь с течением АГ, поражением органов-мишеней и прогнозом. Функциональные нарушения органа зрения свидетельствуют о вовлеченности сетчатки в патологический процесс даже на ранних стадиях АГ и могут отражать тяжесть АГ. Это подтверждает тесную связь заболевания с поражением глаза как органа-мишени при АГ. Имеющиеся данные подтверждают возможность оценки изменений на глазном дне у больных неосложненной АГ, что свидетельствует о преждевременности исключения органа зрения из списка органов-мишеней при АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, гипертоническая ретинопатия, диагностика.

РФК 2010;6(6):853–858

The eye — mirror of cardiovascular disorders. Evolution of perception about hypertensive retinopathy

V.S.Zadionchenko¹, T.V.Adasheva^{1*}, [A.M. Shamshinova], M.A. Arakelyan²

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

² The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases. Sadovaya-Chernogryzskaya 14/19, Moscow, 105062 Russia

Published data often contain conflicting views on the relationship of retina changes in arterial hypertension (HT) with cardiovascular disorders and target organs lesions. Along with the classification and pathophysiology of hypertensive retinopathy, evidence for its association with the HT course, target organ lesions and prognosis is presented. Functional disorders of the eyes point at the involvement of retina into the pathological process even in HT early stages and are able to reflect the severity of hypertension. This supports a close relationship of HT with eye disease as a target organ. Available data support also possibility to assess changes on the eye fundus in patients with uncomplicated HT, indicating that it was premature decision to exclude eyes from the list of target organs in HT.

Key words: arterial hypertension, hypertensive retinopathy, diagnosis.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):853–858

*Автор, ответственный за переписку: adashtv@mail.ru

*Памяти выдающегося ученого и замечательного человека —
профессора Шамшиновой Анжелики Михайловны
посвящается*

Введение

Современный взгляд на патогенез артериальной гипертонии (АГ) и новые подходы к патогенетически обоснованному лечению определяют необходимость поиска путей для ранней диагностики патологических процессов в различных органах и системах. В современных национальных и европейских рекомендациях по ведению АГ постоянно обновляется система стратификации сердечно-сосудистого риска с включением новых факторов риска, характеристик поражения органов-мишеней.

К поражениям органов-мишеней, в соответствии с европейскими и национальными рекомендациями по

ведению пациентов с АГ (ESH/ESC 2007, ВНОК 2008), относятся гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), увеличение толщины интимы-медии (ТИМ) сонной артерии, увеличение скорости пульсовой волны, повышение сывороточного креатинина, снижение скорости гломерулярной фильтрации и клиренса креатинина, микроальбуминурия (МАУ). Необходима оценка функционального состояния органов-мишеней для определения прогноза, течения АГ, эффективности и безопасности лечебных мероприятий [1, 2].

Длительное время оценка поражения глазного дна у пациентов с АГ ограничивалась стандартным офтальмоскопическим исследованием. Орган зрения однозначно трактовался как орган-мишень во многих рекомендациях по диагностике и лечению АГ в связи со специфичностью офтальмоскопических изменений, имеющих прогностическое значение. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертонии от 2003 года (ESH/ESC 2003) глаз был исключен из списка органов-мишеней. Эта позиция была подтверждена в Европейских рекомендациях 2007 года (ESH/ESC 2007). К ассоциированным клиническим состояниям были отнесены лишь 3 и 4 степень гипертонической ретинопатии (ГР) [1, 3]. Основанием для вышеизложен-

Сведения об авторах:

Задюонченко Владимир Семенович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и семейной медицины МГМСУ

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор кафедры терапии и семейной медицины МГМСУ

Аракелян Мариам Арамовна — к.м.н., н.с. лаборатории клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова МНИИ ГБ им. Гельмгольца

ных изменений послужил целый ряд причин.

В противоположность 30-м годам прошлого столетия, когда Keith, Wagener и Barker классифицировали гипертонические ретинальные изменения по 4-м группам, большинство пациентов с АГ в настоящее время находятся на ранних стадиях заболевания, а 3 и 4 стадии ГР встречаются очень редко. Установлено, что 1 и 2 стадии ГР обнаруживаются более часто, чем другие маркеры органических поражений при АГ с доказанной клинической значимостью (ГЛЖ, каротидные бляшки, МАУ). Так, по данным Guspidi С. и соавт., у пациентов с АГ гипертоническая ретинопатия 1 и 2 стадии встречается в 78% случаев, ГЛЖ — в 22%, МАУ — в 14%, каротидные бляшки — в 43% [4]. Поэтому симптомы ГР трактуются европейскими экспертами как неспецифические артериоларные повреждения, особенно у лиц старшей возрастной группы. Современная антигипертензивная терапия значительно снизила злокачественное течение заболевания, одним из проявлений которого является ретинопатия 3 и 4 стадии. Эти стадии ГР, в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов, связаны с увеличением риска кардиоваскулярных осложнений и отнесены в группу ассоциированных клинических состояний [5,6].

С другой стороны, в докладе Национального комитета по предупреждению, диагностике и лечению повышенного артериального давления США (JNC7) ретинопатия признается как один из значимых маркеров поражения органов-мишеней при АГ. На основании данных JNC7 присутствие ГР может быть основанием для инициации антигипертензивной терапии, даже у пациентов с первой степенью АГ (АД 140-159/90-99 мм рт.ст.), которые не имеют других доказанных поражений органов-мишеней [7].

Таким образом, не существует консенсуса по современной классификации ГР, неоднозначна польза исследования сетчатки для стратификации сердечно-сосудистого риска, отсутствует единый подход в трактовке ГР в различных национальных рекомендациях по АГ.

Классификация гипертонической ретинопатии

Гипертоническая ретинопатия была впервые описана Marcus Gunn в 1898 году в группах пациентов с АГ и почечной патологией.

В 1939 году Keith, Wagener и Barker показали, что симптомы ретинопатии являются предикторами смерти у пациентов с АГ [8], и предложили широко используемую классификационную систему:

- 1 степень — диффузное и сегментарное сужение артерий и артериол;
- 2 степень — феномен артериовенозного перекреста;
- 3 степень — мелкие и крупные кровоизлияния,

ишемические очаги типа “cotton wool spot”;

4 степень — отек диска зрительного нерва (ДЗН), твердые экссудаты вокруг ДЗН и в области желтого пятна (фигура звезды), отек, а иногда отслойка сетчатки, снижение или потеря зрения.

В 1989 г. S.S. Hayreh предложил клиническую классификацию гипертонической ретинопатии, в которой выделил две группы симптомов — васкулярные и экстраваскулярные нарушения. К васкулярным изменениям были отнесены очаговые интратретинальные, периапериоларные транссудаты, «ватные» очаги (cotton-wool spots), изменения артериол и вен сетчатки, интратретинальные микрососудистые изменения, а также повышение проницаемости сосудов сетчатки, приводящие к нарушению гематоретинального барьера. Экстраваскулярные нарушения включали отек сетчатки и макулы, геморрагии, отложения липидов и твердого экссудата, потерю нервных волокон [9]. Критики оригинальной и модифицированной классификации ГР подчеркивают трудности дифференцировки начальных стадий ГР и отсутствие корреляции стадий ретинопатии с тяжестью АГ. Более того, детальная классификация ретинопатии по 4 стадиям не подтверждена исследованиями сетчатки с использованием флюоресцентной ангиографии [10].

Патофизиология гипертонической ретинопатии

На ретинальную гемодинамику оказывает влияние повышение АД. На начальной, вазоконстрикторной стадии присутствуют вазоспазм и повышение тонуса артериол в сетчатке вследствие запуска локальных ауторегуляторных механизмов. Эта стадия клинически проявляется фокальным и генерализованным сужением артериол сетчатки. Постоянное повышение АД ведет к утолщению интимы, гиперплазии меди и дегенерации гиалина в следующей, склеротической стадии. Данная стадия соответствует более серьезным генерализованным и фокальным областям сужения артериол, изменению в артериоларных и веноулярных соединениях (артериовенозный перекрест) и расширению артериоларного светового рефлекса. Следующая экссудативная стадия — нарушение гематоретинального барьера, некрозы гладкомышечных и эндотелиальных клеток, ишемия сетчатки. Эти изменения манифестируют в сетчатке как микроаневризмы, геморрагии, твердые экссудаты, ватные очаги, отек диска зрительного нерва. Патофизиологические стадии ГР могут развиваться непоследовательно. Например, такие симптомы ретинопатии, как геморрагии и микроаневризмы, могут встречаться у пациентов, не имеющих особенностей склеротической стадии (артериовенозный перекрест) [10,11].

Специфичность и чувствительность симптомов гипертонической ретинопатии

При анализе литературы, в которой исследуются ретинальные изменения при АГ, обращает на себя внимание присутствие подчас диаметрально противоположных выводов. Этот факт связан, с одной стороны, с гетерогенностью и несопоставимостью исследуемых популяций и, с другой стороны, с использованием различных методов диагностики ГР (прямая офтальмоскопия, реже цифровая фотография с оценкой диаметра сосудов). Прямое офтальмоскопическое исследование имеет неизбежные ограничения. Этот метод ненадежен, особенно у пациентов с начальными стадиями АГ в связи с высокой частотой расхождений между различными исследованиями (вариабельность 20-42%) и в ходе одного исследования (вариабельность 10-33%) [12]. Симптомы ГР могут быть объективно идентифицированы с помощью стандартизованного обследования — фотографии глазного дна. При использовании этого метода воспроизводимость данных была выше для ретинальных геморрагий и микроаневризм ($K=0,80-0,90$) и ближе к средней для стадий артериовенозного перекреста и фокального сужения артериол ($K=0,40-0,79$). Использование цифровой фотографии глазного дна продемонстрировало высокую воспроизводимость данных (межклассовый корреляционный коэффициент 0,80-0,99) [13-15].

На основании фотографического метода эпидемиологические исследования показали, что симптомы ГР имеют место у людей старше 40 лет даже без АГ. Частота выявления различных симптомов ГР в популяции колеблется от 2 до 15% [13,16-20]. Однако не существует исследований, в которых бы напрямую сравнивались чувствительность и специфичность фотографии глазного дна с офтальмоскопией для определения ГР, как это было сделано для диабетической ретинопатии [19].

Многочисленные работы подтвердили значительную связь между тяжестью проявлений ГР и повышением АД. Два исследования дополнительно оценивали влияние анамнеза АГ на случаи специфических ретинальных симптомов. В обоих исследованиях генерализованное сужение артериол сетчатки было ассоциировано с повышением АД, которое было документировано за 6-8 лет до офтальмологического обследования. Это означает, что генерализованное сужение и артериовенозный перекрест являются маркерами сосудистого повреждения при хроническом повышении уровня АД. Другие симптомы ГР (фокальное сужение артериол, геморрагии, микроаневризмы, ватные очаги) относятся к настоящему, но не к предшествующему уровню АД и поэтому могут свидетельствовать о тяжести недавней АГ. Генерализованное сужение артериол сетчатки являет-

ся предиктором АГ у нормотензивных лиц. Другие факторы, не связанные с АГ (такие как гипергликемии, воспаление, эндотелиальная дисфункция), могут быть вовлечены в патогенез ретинопатии [21,22].

С другой стороны, по данным обзора Vogt и соавт., низкая чувствительность ретинальных изменений, связанных с АГ, показывает, что ГР — это не общее расстройство у больных АГ [23]. Больше чем половина ретинальных изменений, ассоциируемых с АГ, не может быть объяснена повышенным АД (низкое позитивное предиктивное значение). В офтальмологических исследованиях Beaver Dam и Blue Mountains обнаружены небольшие различия в наличии геморрагий и экссудатов между нормотензивными и гипертензивными субъектами старше 65 лет [15]. Чувствительность диагностики гипертонической ретинопатии по данным различных исследований колеблется от 3% до 21% и иллюстрирует низкую частоту ретинальных нарушений у пациентов с АГ. В то же время, специфичность колеблется в пределах от 88% до 98%, и, кроме того, ретинопатия редко наблюдается у нормотензивных пациентов. Положительное предиктивное значение или риск АГ при наличии ГР от 47% до 70% — для геморрагий и экссудатов; от 53% до 66% — для артериовенозного перекреста; от 49% до 72% — для сегментарного сужения артериол [23].

Гипертоническая ретинопатия — независимый фактор сердечно-сосудистого риска

Доказательства необходимости диагностики ГР для стратификации сердечно-сосудистого риска основываются, прежде всего, на данных о связи ГР с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК). Показана тесная связь между ретинальным и церебральным сосудистым руслом [24]. Были доказаны изменения в кровотоке сетчатки у пациентов с лакунарным инсультом [25].

Данные четырех больших популяционных исследований показали независимую связь между симптомами ГР, подтвержденными с помощью фотографии глазного дна, и риском инсульта. В многоцентровом когортном исследовании (Atherosclerosis Risk in Communities study) было установлено, что симптомы ретинопатии (геморрагии, микроаневризмы, ватные очаги) были ассоциированы с увеличением риска ОНМК в 2-4 раза по сравнению с пациентами без ГР [5]. Причем группы были сопоставимы по длительности воздействия повышенного АД, курению, уровню липидов и другим факторам риска инсульта [5]. Это исследование также показало, что симптомы ретинопатии ассоциированы со снижением когнитивных способностей по стандартным нейропсихологическим тестам, повреждением белого вещества мозга и атрофией моз-

га по данным магнитно-резонансной томографии [26-28].

В Cardiovascular Health Study после коррекции групп по уровню АД и факторам риска пациенты с симптомами ретинопатии (ретинальные геморрагии, микроаневризмы, ватные очаги) в два раза чаще имели инсульт в анамнезе [13,21]. Риск фатального и нефатального инсульта в 2-3 раза выше у лиц с симптомами ретинопатии, чем при их отсутствии [29]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что гипертоническая ретинопатия является независимым кардиоваскулярным фактором риска.

Значительно меньше проведено исследований, оценивающих связь гипертонической ретинопатии с риском ишемической болезни сердца (ИБС). В исследовании National Health Examination Survey здоровые лица с сужением артериол сетчатки, определенном при офтальмоскопии, имели от 2 до 6 раз большую вероятность ИБС, чем те, у которых этих изменений не было [30]. Группы были стандартизированы по наличию АГ и сахарного диабета, уровню сывороточного холестерина. В другом исследовании у 560 мужчин с АГ и дислипидемией наличие ГР предсказывало удвоение риска ИБС, а наличие генерализованного или фокального сужения артериол сетчатки предопределяло увеличение риска ИБС почти в три раза [31]. С другой стороны, в исследовании Atherosclerosis Risk in Communities study показано, что генерализованное сужение артериол сетчатки было ассоциировано с последующей ИБС у женщин (относительный риск 2,2; 95% доверительный интервал 1,0-4,6), но не у мужчин (относительный риск 1,1; 95% доверительный интервал 0,7-1,8). Эти данные отражают более высокий риск коронарных микроваскулярных заболеваний у женщин в сравнении с мужчинами [6].

Результаты популяционного проспективного исследования с использованием базы данных Atherosclerosis Risk in Communities study, проведенного на популяции 11 612 человек в возрасте от 49 до 73 лет с использованием ретинальных фотографий, позволили сделать заключение о том, что ГР является независимым предиктором хронической сердечной недостаточности даже без предшествующей ИБС, сахарного диабета или АГ (относительный риск - 2,98; 95% доверительный интервал 1,51-2,54) [6].

Также изучалась связь изменений сетчатки с другими признаками поражения органов-мишеней. Установлена связь между ГР и ЭХО-КГ признаками гипертрофии левого желудочка. Абсолютный риск для ГЛЖ при наличии ГР составил 2,22 (1,36-3,62) с небольшой гетерогенностью [32,33]. Также получена зависимость между ГР и микроальбуминурией, абсолютный риск составил 1,51 и 4,98, соответственно [33-36]. Обнаружена связь между гипертонической ретинопатией и ТИМ сон-

ной артерии. В исследованиях Cardiovascular Health Study и Atherosclerosis Risk in Communities study только наличие геморрагий и экссудатов было ассоциировано с увеличением ТИМ [17,37].

В недавно опубликованном анализе были суммированы данные Beaver Dam Eye Study (n=4926, возраст 43-86 лет) и Blue Mountains Eye Study (n=3654, возраст 49-97 лет) по измерению диаметра сосудов сетчатки посредством цифровой фотографии глазного дна, так как известно, что именно этот параметр является независимым предиктором ИБС и смерти от инсульта в средней возрастной группе. У лиц 43-69 лет уменьшение диаметра артериол сетчатки и увеличение диаметра венул тесно связаны с увеличением риска смерти от инсульта независимо от возраста, пола и других сосудистых поражений. Эта связь не наблюдается у лиц 70 лет и старше [38].

Взаимосвязь между сужением артерий сетчатки и перфузией миокарда была проанализирована у 234 пациентов без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания. Миокардиальный резерв перфузии, измеренный после максимальной вазодилатации с аденозином, отражает микроваскулярные изменения коронарной циркуляции и может увеличивать риск ИБС у гипертонических пациентов независимо от стеноза эпикардиальных артерий [39]. Установлено, что уменьшение миокардиального перфузионного резерва ассоциировано с сужением ретинальных артерий. Эта связь независима от возраста, пола и этнической принадлежности, но не от факторов кардиоваскулярного риска и наблюдалась только у пациентов без коронарной кальцификации. Исследования ясно показывают, что сосуды сетчатки, которые могут быть исследованы неинвазивно и коронарная микроциркуляция имеют сходные изменения на ранних стадиях сосудистого повреждения [39].

Ограничением многих проспективных исследований, проведенных в этой области, является тот факт, что в них были включены только пациенты среднего и пожилого возраста, хотя связь гипертонической ретинопатии, АД и сердечно-сосудистого риска была более значительна в молодой популяции [23].

Несколько экспериментальных работ и клинических исследований показали, что симптомы ГР регрессируют при контроле АД [40-43]. Неясно, имеют ли антигипертензивные препараты прямое положительное влияние на микроваскулярную структуру сетчатки или только посредством снижения АД. По результатам небольшого исследования (28 пациентов с мягкой АГ были рандомизированы в группы эналаприла и гидрохлортиазида) показано уменьшение опалесценции стенки артериолы сетчатки после 26 недель терапии эналаприлом при отсутствии динамики в группе гидрохлортиазида [44]. Однако нет данных проспективных

контролируемых исследований, что специфическое уменьшение симптомов ГР также снижает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Остается открытым вопрос — можно ли считать регресс симптомов ГР критерием эффективности антигипертензивной терапии?

Таким образом, симптомы гипертонической ретинопатии являются общими и коррелируют с повышенным АД [45]. Современные исследования показывают, что некоторые из этих симптомов (такие как ретинальные геморрагии, микроаневризмы, ватные очаги) являются предикторами инсульта и смерти от инсульта независимо от повышения АД и других факторов риска. Существует связь ГР с поражением других органов-мишеней. Однако оценка микроваскулярных изменений сетчатки посредством прямой офтальмоскопии в рутинной клинической практике может быть лимитирована большой вариабельностью данных. По существу, офтальмоскопия без использования цифровых технологий по оценке диаметра сосудов является качественной, описательной, субъективной методикой. Именно с этим, по-видимому, и связано то большое количество разногласий и разночтений по оценке роли ГР в диагностике поражений органов-мишеней при АГ и стратификации сердечно-сосудистого риска.

Европейские эксперты видят выход из ситуации в разработке более специфических объективных методов исследования, например, цифровой фотографии сетчатки

с полуавтоматизированными программами для количественной оценки геометрии и топологических свойств артериолярного и веноулярного дерева. Однако использование этого метода ограничивается пока исследовательской деятельностью [38,45].

Следовательно, необходим поиск чувствительных и информативных методов, которые могли бы помочь в ранней диагностике гипертонической ретинопатии, а также в контроле за эффективностью проводимой терапии. В настоящее время в офтальмологии существуют различные виды электроретинографических и психофизических методов исследования, которые позволяют выявить начальные, доклинические функциональные симптомы нарушения ретинальной перфузии [46-48].

Заключение

Существующая несогласованность в определении органа зрения как органа-мишени при АГ диктует необходимость продолжения исследований в этой области. Необходимо получить ответ на вопрос — правомерно ли исключение органа зрения из списка органов-мишеней при АГ? Смогут ли функциональные методы исследования органа зрения выявить специфические, зависящие от степени тяжести АГ изменения и динамику на фоне терапии? Могут ли функциональные офтальмологические методы исследования служить критерием эффективности антигипертензивной терапии? На этот вопрос должны ответить дальнейшие исследования.

Литература

- Guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee 2007. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology. J Hypertens 2007;25:1105-1187.
- National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2008; 7(6) Prilozhenie 2: 1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кardiоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) Приложение 2: 1-32).
- Guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee 2003. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology. J Hypertens 2003;21:1011-1053.
- Cuspidi C., Macca G., Salerno M. et al. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative funduscopy examination? Ital Heart J 2001; 2: 702-706.
- Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R. et al., ARIC Investigators. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Lancet 2001; 358: 1134-1140.
- Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R. et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. JAMA 2002; 287: 1153-1159.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al., for the National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. JAMA 2003; 289: 2560-2571.
- Keith N.M., Wagener H.P., Barker N.W. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. Am J Med Sci 1939;197:332-343.
- Hayreh S.S., Servais G.E. Retinal hemorrhages in malignant arterial hypertension. Int Ophthalmol 1988;12(2):137-145.
- Pache M., Kube T., Wolf S., Kutschbach P. Do angiographic data support a detailed classification of hypertensive fundus changes? J Hum Hypertens 2002;16:405-410.
- Jampol L.M. Pathophysiology of hypertensive retinopathy. Ophthalmology 1982;89:1132-1145.
- Dimmitt S.B., West J.N., Eames S.M. et al. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. Lancet 1989;1:1103-1106.
- Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R. et al. The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older people: the Cardiovascular Health Study. Ophthalmology 2003;110:658-666.
- Couper D.J., Klein R., Hubbard L.D. et al. Reliability of retinal photography in the assessment of retinal microvascular characteristics: the Atherosclerosis Risk in Community Study. Am J Ophthalmol 2002; 133:78-88.
- Wang J.J., Mitchell P., Leung H. et al. Hypertensive retinal vessel wall signs in a general older population: the Blue Mountains Eye Study. Hypertension 2003;42:534-541.
- Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Wang Q. Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing, and arteriovenous nicking in a population. Arch Ophthalmol 1994;112:92-98.
- Klein R., Sharrett A.R., Klein B.E. et al. Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis? the atherosclerosis risk in communities study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20: 1644-50.
- Sharp P.S., Chaturvedi N., Wormald R. et al. Hypertensive retinopathy in Afro-Caribbeans and Europeans: prevalence and risk factor relationships. Hypertension 1995;25:1322-1325.
- Stolk R.P., Vingerling J.R., de Jong P.T. et al. Retinopathy, glucose, and insulin in an elderly population: the Rotterdam Study. Diabetes 1995;44:11-15.
- Yu T., Mitchell P., Berry G. et al. Retinopathy in older persons without diabetes and its relationship to hypertension. Arch Ophthalmol 1998;116:83-89.
- Wong T.Y., Hubbard L.D., Klein R. et al. Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: the Cardiovascular Health Study. Br J Ophthalmol 2002;86:1007-1013.
- Sharrett A.R., Hubbard L.D., Cooper L.S. et al. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Am J Epidemiol 1999;150:263-270.
- Born B.J., Hulsman A. A., Hoekstra. B. L. et al. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. BMJ 2005; 331(73):1136-1142.
- Goto I., Katsuki S., Ikui H. et al. Pathological studies on the intracerebral and retinal arteries in cerebrovascular and noncerebrovascular diseases. Stroke 1975;6:263-269.
- Schneider R., Rademacher M., Wolf S. Lacunar infarcts and white matter attenuation: ophthalmologic and microcirculatory aspects of the pathophysiology. Stroke 1993;24:1874-1879.
- Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R. et al. Cerebral white matter lesion, retinopathy and incident clinical stroke. JAMA 2002;288:67-74.
- Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R. et al. Retinal microvascular abnormalities and cognitive impairment in middle-aged persons: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Stroke 2002;33:1487-1492.
- Wong T.Y., Mosley T.H. Jr., Klein R. et al. Retinal microvascular changes and MRI signs of cerebral atrophy in healthy, middle-aged people. Neurology 2003;61:806-811.

29. Nakayama T., Date C., Yokoyama T. et al. A 15.5-year follow-up study of stroke in a Japanese provincial city: the Shibata Study. *Stroke* 1997;28:45-52.
30. Gillum R.F. Retinal arteriolar findings and coronary heart disease. *Am Heart J* 1991;122:262-263.
31. Duncan B.B., Wong T.Y., Tyroler H.A. et al. Hypertensive retinopathy and incident coronary heart disease in high risk men. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1002-1006.
32. De Leonardis V., Becucci A., De Scalzi M., Cinelli P. Low incidence of cardiac hypertrophy in essential hypertensives with no retinal changes. *Int J Cardiol* 1992;35: 95-9.
33. Saitoh M., Matsuo K., Nomoto S. et al. Relationship between left ventricular hypertrophy and renal and retinal damage in untreated patients with essential hypertension. *Intern Med* 1998;37: 576-80.
34. Biesenbach G., Zazgornik J. High prevalence of hypertensive retinopathy and coronary heart disease in hypertensive patients with persistent microalbuminuria under short intensive antihypertensive therapy. *Clin Nephrol* 1994;41: 211-8.
35. Pontremoli R., Sofia A., Ravera M. et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension: the MAGIC Study. *Microalbuminuria: a Genoa investigation on complications. Hypertension* 1997;30: 1135-43.
36. Wong T.Y., Klein R., Duncan B.B. et al. Racial differences in the prevalence of hypertensive retinopathy. *Hypertension* 2003;41: 1086-91.
37. Ikram M.K., de Jong F.J., Vingerling J.R. et al. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45: 2129-34.
38. Wang J.J., Lew G., Klein R. et al. Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations. *European Heart J* 2007;28(16): 984-992.
39. Wang L., Wong T.Y., Sharret A.R. et al. Relationship between retinal arteriolar narrowing and myocardial perfusion: multiethnic study of atherosclerosis. *Hypertension* 2008;51:119-126.
40. Bock K.D. Regression of retinal vascular changes by antihypertensive therapy. *Hypertension* 1984;6:111-158.
41. Hamada Y., Niisato E., Otori T. et al. Ocular fundus changes in malignant or precocious stroke-prone spontaneously hypertensive rats after administration of antihypertensive drugs. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 1995;22:132-133.
42. Morishita R., Higaki J., Nakamura F. et al. Regression of hypertension-induced vascular hypertrophy by an ACE inhibitor and calcium antagonist in the spontaneously hypertensive rat. *Blood Press Suppl* 1992;3:41-47.
43. Dahlof B., Stenkula S., Hansson L. Hypertensive retinal vascular changes: relationship to left ventricular hypertrophy and arteriolar changes before and after treatment. *Blood Press* 1992;1:35-44.
44. Dahlof B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients – A metanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95–110.
45. Schmieder R.E. Hypertensive retinopathy: a window to vascular remodelling in arterial hypertension. *Hypertension*. 2008. 51(1): 43-44/
46. Shamshinova A.M., Arakelian M.A., Rogova S.Iu. et al. Classification of the forms of hypertensive retinopathy on the basis of estimation of the bioelectrical retinal potential and contrast sensitivity. *Vestn Oftalmol* 2007;123(1):24-8. Russian (Шамшинова А.М., Аракелян М.А., Рогова С.Ю. и др. Классификация форм гипертонической ретинопатии на основе биоэлектрического потенциала сетчатки и контрастной чувствительности. *Вестник офтальмологии* 2007;1:24-29).
47. Zadionchenko V.S., Shamshinova A.M., Adasheva T.V., Arakelyan M.A. Is the eye target organ for hypertension? *Sistemnye gipertenzii* 2008; 4: 52-59. Russian (Задюченко В.С., Шамшинова А.М., Адашева Т.В., Аракелян М.А. Является ли глаз органом-мишенью при артериальной гипертензии? *Системные гипертензии* 2008; 4: 52-59).
48. Adasheva T.V., Zadionchenko V.S., Shamshinova A.M., Arakelyan M.A. Functional status of the retina – a criterion for the effectiveness of antihypertensive therapy. *Sistemnye gipertenzii* 2009;1:45-49. Russian (Адашева Т.В., Задюченко В.С., Шамшинова А.М., Аракелян М.А. Функциональное состояние сетчатки – критерий эффективности антигипертензивной терапии. *Системные гипертензии* 2009;1:45-49).

Поступила 01.06.2010

Принята в печать 18.10.2010

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ — НАДЕЖНЫЙ ПУТЬ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛИ

Ю.В. Лукина^{1,2*}, С.Ю. Марцевич^{1,2}

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

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

Комбинированная терапия артериальной гипертензии — надежный путь достижения цели

Ю.В. Лукина^{1,2*}, С.Ю. Марцевич^{1,2}

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

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

Представлены данные доказательной кардиологии и клинических рекомендаций мировых кардиологических сообществ, определяющих ведущую позицию комбинированной терапии для достижения основных целей лечения артериальной гипертензии (АГ): достижение и поддержание на целевом уровне артериального давления (АД), предупреждение поражения органов-мишеней, улучшение качества жизни пациентов, страдающих АГ. Рассмотрены преимущества комбинированной терапии, заключающиеся в потенцировании антигипертензивного эффекта и уменьшении числа побочных реакций — эффекты, присущие так называемым рациональным комбинациям антигипертензивных препаратов. В связи с внедрением в клиническую практику большого числа дженериков исследования терапевтической эффективности и безопасности этих препаратов, в том числе при комбинированной антигипертензивной терапии, весьма актуальны. На примере сравнительного исследования эффективности и безопасности нового дженерического препарата амлодипина с оригинальным препаратом у больных АГ 1-2 степени в качестве монотерапии и в комбинации с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента лизиноприлом и гидрохлортиазидом продемонстрированы преимущества комбинированного лечения в достижении целевого уровня АД. У 90% и 97% больных АГ в группах дженерического и оригинального препаратов амлодипина, соответственно, при проведении комбинированной терапии с добавлением дженериков лизиноприла и гидрохлортиазида, удалось достичь целевого уровня АД. Это наряду с приемлемым профилем безопасности подтверждает высокую эффективность комбинации амлодипин + лизиноприл + гидрохлортиазид, в том числе при использовании в составе этой комбинации дженерических препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, рациональные комбинации, дженерики.

РФК 2010;6(6):859-864

Combination therapy of hypertension — a reliable way to target achieve

Yu.V. Lukina^{1,2*}, S.Yu. Martsevich^{1,2}

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

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

Data of evidence-based cardiology and clinical guidelines that define the position of combined therapy to achieve the targets of hypertension (HT) treatment (achievement and maintenance of the target blood pressure (BP) level, protection of the target organs, improvement of the quality of life in hypertensive patients) are presented in the article. The advantages of rational combined therapies (potentiation of antihypertensive effect, reduction of a number of adverse events) are considered. Studies of therapeutic efficacy and safety of combined antihypertensive therapy based on generics are important. The advantages of combined therapy in achievement of target BP levels are presented on example of comparative study of new generic and original amlodipine in patients with HT of 1-2 degrees. Target BP level was reached respectively in 90% and 97% of patients with HT in groups of generic and original amlodipine combined with generic lisinopril and hydrochlorothiazide. Safety profile was acceptable. This confirms the high efficacy of amlodipine + lisinopril + hydrochlorothiazide combination, including one on the basis of generics.

Key words: hypertension, combined therapy, rational combination, generic drugs.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):859-864

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

Введение

Эффективное и безопасное длительное лечение артериальной гипертензии (АГ) в настоящее время является не только медицинской, но и медико-социальной проблемой. Об АГ можно говорить как о неинфекционной пандемии. Это обусловлено большой распространенностью и высоким риском осложнений АГ — ишемической болезни сердца (ИБС), мозговых инсультов, сердечной и почечной недостаточности. Кроме того, АГ остается самым распространенным моди-

фицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, принципиально определяющим величину сердечно-сосудистой смертности [1-4]. Основная цель лечения пациентов с АГ — снижение повышенного артериального давления (АД) и поддержание его на целевом уровне, а также улучшение качества жизни пациентов с АГ. В 2003 г. Европейским обществом по гипертензии (ESH) совместно с Европейским обществом кардиологов (ESC) были приняты рекомендации по ведению больных с АГ и опубликован 7-й доклад американского объединенного национального комитета (JNC) по профилактике, выявлению, определению и лечению АГ. В этих документах за целевой уровень АД приняты величины не выше 140/90 мм рт.ст., а для пациентов с СД и/или поражением почек — не выше 130/80 мм рт.ст. [2,5,6]. Экспертами Всероссийского

Сведения об авторах:

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

Марцевич Сергей Юрьевич — д.м.н., профессор, руководитель того же отдела, профессор той же кафедры

научного общества кардиологов (ВНОК) были приняты аналогичные целевые уровни АД [7].

Практически все антигипертензивные препараты, отраженные в рекомендациях по лечению АГ, продемонстрировали протекторное действие в отношении развития осложнений АГ при условии достижения уровня АД <140/90 мм рт.ст. [2,5,6]. Таким образом, существует тесная взаимосвязь между степенью снижения АД и эффективностью профилактики осложнений АГ, не зависящая от выбранного препарата. В связи с этим Рекомендации ESC 2007 г. подчеркивают положение о том, что инициальная и поддерживающая антигипертензивная терапия может осуществляться различными классами препаратов [2]. Кроме того, большинство пациентов для достижения целевых уровней АД нуждаются в комбинированной терапии, что уменьшает актуальность выбора какого-либо одного препарата для инициального лечения [2,5-7]. На сегодня только комбинированная терапия является основой современной стратегии ведения пациентов, реально обеспечивающей возможность достижения целевых уровней АД [2,5-7].

Преимущества комбинированной антигипертензивной терапии

Недостаточное применение комбинированной терапии является одним из факторов, определяющих плохой контроль АГ у пациентов во всем мире. Действительно, эффективность контроля АД существенно возрастает при назначении двух препаратов. Особенно велика необходимость в комбинированной терапии у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, у больных сахарным диабетом (СД) и пациентов с заболеванием почек, т.е. в тех случаях, когда целевое значение АД <130/80 мм рт.ст. [6,8,9].

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований подтвердили комплексное взаимодействие между отдельными механизмами, регулирующими АД. Комбинированное лечение, влияющее на многие звенья патогенеза заболевания, имеет несомненные преимущества в улучшении контроля АД и снижении частоты побочных эффектов. Также известно, что индивидуальные особенности пациентов обуславливают разнообразную реакцию на один и тот же препарат. Присоединение к терапии дополнительного лекарственного средства увеличивает частоту достижения целевого артериального давления. Дополнительные гемодинамические, нейрогуморальные, метаболические эффекты лекарственных препаратов разных классов помогают достичь синергизма реакций [4, 8].

Существуют несколько подходов к использованию комбинированной терапии. Первый подход — ступенчатый (add-on approach). Два, три препарата и более

можно назначать последовательно, постепенно титруя дозы компонентов. После достижения целевого АД подобранная комбинация может быть использована для длительной поддерживающей терапии. Второй подход — использование фиксированных комбинированных препаратов в виде усовершенствованных лекарственных форм. Рациональный подбор компонентов создает предпосылки для однократного назначения в сутки эффективной комбинации препаратов [8, 9].

В случае использования фиксированных низкодозовых комбинаций антигипертензивных препаратов отмечают и преимущества, и недостатки. Преимуществами являются простой и удобный режим приема, упрощение рецептурной прописи, высокая приверженность пациентов лечению, снижение риска использования нерациональных комбинаций, уверенность в оптимальном и безопасном дозовом режиме, невысокая цена. К недостаткам относят фиксированность (неизменяемость) доз компонентов, ограничение в подборе компонентов, трудности в идентификации нежелательных явлений [10].

В крупнейшем исследовании HOT изучалось влияние комбинированной антигипертензивной терапии на риск неблагоприятных исходов [11]. Результаты исследования продемонстрировали, что в большинстве случаев (до 70%) целевой уровень АД может быть достигнут и поддерживаться только при использовании комбинированной терапии. На момент включения в исследование HOT 59% пациентов получали монотерапию, тогда как через 3,2 года единственный антигипертензивный препарат принимали лишь 32% пациентов. При этом отмечалась четкая зависимость между величиной целевого диастолического АД (ДАД) и частотой комбинированной терапии. Для достижения ДАД <90 мм рт.ст. комбинированная терапия потребовалась в 63% случаев, ДАД <85 мм рт.ст. — в 68%, а для ДАД <80 мм рт.ст. — в 74% (причем среднее ДАД в этой группе составило 81 мм рт.ст., т.е. цель так и не была достигнута). Использование комбинации антигипертензивных препаратов становится основным подходом в терапии АГ, особенно при лечении АГ высокого риска, у больных с поражением почек, у страдающих сахарным диабетом, для которых целевые значения АД ниже [11].

Результаты исследования HOPE представляют большой интерес и с точки зрения эффективности комбинированной терапии при АГ в группах высокого риска [12]. АД было повышено у 47% больных, включенных в исследование, большинство из которых страдали ИБС. Частота комбинированного применения ингибитора АПФ (иАПФ) рамиприла с антагонистом кальция (АК) составила 47%, с бета-блокатором (ББ) — 40%, с диуретиками — 25% [12].

В исследовании ASCOT у 9 из 10 пациентов, до-

стигших целевых значений АД 140/90 мм рт.ст. и ниже, потребовалось назначение двух и более антигипертензивных препаратов. Преимущество комбинации иАПФ+АК подтверждено в исследовании ASCOT-BPLA. Результаты этого исследования продемонстрировали, что в сравнении с комбинацией ББ+диуретик при одинаковом снижении АД влияние на конечные точки оказалось лучше при использовании комбинации иАПФ+АК. К тому же, в случае комбинации иАПФ+АК было отмечено уменьшение числа новых случаев сахарного диабета 2 типа на 32% [13]. Частота назначения двух и более антигипертензивных препаратов в других исследованиях также оказалась велика: в исследовании SHEP — 45,0%, MAPHY — 48,5%, ALLHAT — 62,0%, STOP-Hypertension — 66,0%, IPPPSH — 70,0%, INVEST — 84,0%, в исследовании LIFE лишь 11% пациентов, рандомизированных в группу лозартана, к концу исследования получали только один препарат, а в 89% случаев потребовалось назначение комбинированной терапии [14-19].

Рациональные комбинации антигипертензивных препаратов

Комбинированная антигипертензивная терапия имеет целый ряд неоспоримых преимуществ. Прежде всего, при назначении рациональных комбинаций происходит не механическое сложение эффективности назначаемых совместно препаратов, а потенцирование их действия. Это обусловлено тем, что различные классы антигипертензивных препаратов действуют на различные звенья патогенеза АГ, усиливая общую антигипертензивную эффективность. Именно рациональная комбинированная терапия приводит к торможению контррегуляторных механизмов, которые практически всегда запускаются на начальном этапе назначения антигипертензивных средств и приводят к уменьшению их эффективности. Еще одним достоинством комбинированной антигипертензивной терапии является уменьшение частоты появления побочных эффектов и улучшение переносимости лечения. Известно, что с увеличением дозы препарата не только происходит усиление его терапевтического эффекта, но и существенно возрастает риск появления побочных действий. Поэтому лекарственное средство, назначенное в низких дозах, значительно реже вызывает нежелательные побочные реакции, чем назначаемое в субмаксимальных и максимальных дозах. Назначение комбинированной терапии позволяет назначить антигипертензивные препараты в более низких дозах, чем требуется при монотерапии. Кроме этого, снижение частоты появления побочных эффектов при грамотном подборе препаратов для совместного применения происходит, потому что одно из лекарств в комбинации «противостоит» побочным эффектам другого, и на-

оборот. Признанным считается и тот факт, что комбинированная терапия наиболее эффективно предотвращает поражение органов-мишеней и приводит к уменьшению частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ. Следует подчеркнуть, что преимущества комбинированной терапии, заключающиеся в усилении антигипертензивного эффекта и уменьшении числа побочных эффектов, присущи лишь так называемым рациональным комбинациям антигипертензивных препаратов: диуретика и ББ, диуретика и иАПФ (или блокатор рецепторов ангиотензина II — БРА), диуретика и АК; АК и иАПФ или БРА, АК (дигидропиридинового ряда) и ББ; альфа-адреноблокатора и ББ [2,5,6].

В настоящее время все возможные комбинации могут быть разделены на несколько групп: установленные рациональные комбинации; возможные рациональные комбинации; возможные, но менее рациональные комбинации; нерациональные комбинации и комбинации, рациональность которых требует уточнения. Наиболее предпочтительны следующие варианты комбинированной терапии: диуретик+иАПФ (или БРА), диуретик+АК (любой), дигидропиридиновый АК+ББ, АК (любой)+ингибитор АПФ (блокатор рецепторов ангиотензина). Комбинация диуретика и ББ широко использовалась в различных исследованиях, однако в последнее время ее стали считать не самой оптимальной из-за возможного отрицательного влияния на риск развития сахарного диабета. Однако это применимо лишь к лицам с риском развития сахарного диабета, в первую очередь к больным с метаболическим синдромом [2,5,13,20].

Перспективы применения дженериков в составе комбинаций

Принимая во внимание данные доказательной медицины и необходимость повышения приверженности больных лечению, можно утверждать, что комбинированная терапия недорогими дженерическими препаратами с доказанной терапевтической эффективностью и безопасностью имеет большие преимущества.

Облегчить финансовое бремя пациентов может более широкое использование менее дорогих дженерических лекарственных препаратов. В состав дженерика входят те же фармакологически активные вещества (субстанции), он выпускается в такой же дозировке и лекарственной форме [21-24]. С учетом экономической целесообразности ВОЗ в последние 15 лет настоятельно рекомендует странам с ограниченными ресурсами ориентировать свое лекарственное снабжение преимущественно на закупки дженериков [23,24]. Доля дженерических препаратов на российском фармацевтическом рынке (по различным данным) составляет от 78 до 95% [21,22].

Главным преимуществом дженерика является более низкая стоимость по сравнению с оригинальным препаратом, а потенциальным недостатком — неполное соответствие по клиническим свойствам. Только при точном соблюдении технологии производства и подтверждении его качества в исследованиях биоэквивалентности и клинических исследованиях можно быть уверенным в том, что препарат-дженерик обеспечивает тот же терапевтический эффект, что и оригинальный препарат, и является безопасным и эффективным [24]. В российской практике достаточно редко проводятся исследования, комплексно оценивающие клиническую эквивалентность под контролем концентрации, и даже просто сравнительные исследования клинического эффекта оригинального и дженерического препаратов. Эквивалентность дженерика оригинальному препарату доказывают с помощью исследований по фармакокинетической эквивалентности (биоэквивалентности) [22,25]. Немногочисленные клинические исследования демонстрируют весьма неоднозначную картину соответствия дженерика оригинальному препарату. Если в ряде случаев наблюдалось полное или почти полное соответствие эффективности оригинального препарата и дженерика [26,27], то в других случаях такого соответствия выявить не удалось [28,29]. Таким образом, получение объективной информации о новых дженериках, в том числе в составе комбинированной терапии, для практического врача крайне необходимо.

В России были выполнены несколько крупных многоцентровых исследований по изучению комбинированной антигипертензивной терапии дженерическими препаратами различных классов. Так, в Российском многоцентровом нерандомизированном неконтролируемом исследовании «ЭПИГРАФ» оценивалась эффективность нефиксированной комбинации иАПФ эналаприла и тиазидного диуретика индапамида. В исследовании принимали участие 30 центров, которые включили 550 пациентов с эссенциальной или вторичной (почечного генеза) АГ с уровнем АД выше 160 и 90 мм рт.ст. Целевой уровень АД был достигнут у 385 из 550 больных, т.е. в 70% случаев. Были отмечены высокая эффективность комбинации эналаприла с индапамидом, хорошая переносимость лечения. При этом установлено, что эффективность комбинированной терапии эналаприлом и индапамидом существенно не зависит от пола и возраста, а также от типа АГ (эссенциальной или симптоматической) [30].

В крупном многоцентровом открытом контролируемом российском национальном исследовании «РОСА» проводилось сравнение эффективности, безопасности и влияния на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ двух тактик лече-

ния: применения алгоритма ступенчатого назначения 4-х классов антигипертензивных дженерических препаратов в группе интенсивного лечения и произвольной антигипертензивной терапии в группе стандартного лечения. Результаты исследования показали, что у большинства больных АГ для достижения целевого уровня АД необходимо применение комбинированной антигипертензивной терапии, включающей в себя 2 и более препарата, что позволяет добиться большего гипотензивного эффекта, чем увеличение дозы принимаемого в виде монотерапии препарата до максимальной. Комбинированная антигипертензивная терапия позволяла больным достоверно чаще достигать целевого уровня АД (АД < 140/90 мм рт.ст.), при этом антигипертензивный эффект был более стабильным. Пациенты с сахарным диабетом также чаще достигали целевого уровня АД (АД < 130/85 мм рт.ст.). Применение алгоритма ступенчатого назначения лекарственных средств не ведет к увеличению числа нежелательных явлений и не приводит к более частому прекращению приема антигипертензивных препаратов по сравнению с произвольно подбираемой антигипертензивной терапией [31].

Результаты многоцентрового открытого рандомизированного исследования «КАМЕЛИЯ», проводимого в двух параллельных группах пациентов (n=320) с АГ и избыточной массой тела или ожирением со ступенчатым подбором дозы антигипертензивных препаратов, подтверждают более высокую эффективность комбинированной терапии дженерическими препаратами карведилола или метопролола (соответственно рандомизации), амлодипина и гидрохлортиазида: целевые показатели АД при комбинированной терапии были достигнуты в группе карведилола у 96,2% пациентов, в группе метопролола — у 95,5% [32].

Основные результаты исследования «НОРСТ»

В клиническом исследовании по сравнительному изучению нового дженерического препарата амлодипина (Стамло М, Dr.Reddy's, Индия) и оригинального препарата (Норваск, Pfizer) у больных артериальной гипертензией 1-2 степени (АГ) оценивалась возможность достижения целевого уровня АД при отдельном приеме каждого препарата амлодипина. Также оценивались эффективность и безопасность комбинаций с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента лизиноприлом (Листрил, Dr.Reddy's, Индия) и гидрохлортиазидом (Гипотиазид). Комбинация препаратов группы АК и иАПФ относится к одной из рациональных и оправданных комбинаций при антигипертензивной терапии, что нашло отражение в клинических рекомендациях [2,5].

Исследование проводилось в трех центрах, всего были включены 60 пациентов, страдающих АГ 1-2 степени. Результаты исследования продемонстрировали терапевтическую эквивалентность изучаемых препаратов у пациентов с АГ [33]. Целевой уровень АД удалось достичь у 26 пациентов (90%) при комбинированной терапии, основанной на дженерическом препарате амлодипине (Стамло М), а у 3 человек, рандомизированных в эту группу, целевой уровень АД достигнут не был. У 27 из 28 пациентов (97%), рандомизированных в группу лечения оригинальным амлодипином, также были достигнуты целевые значения АД на фоне комбинированного лечения. Различия между препаратами не достигло статистической значимости (при сравнении относительных частот в двух группах). Анализ антигипертензивной терапии препаратами амлодипина в виде монотерапии и в комбинации с препаратами других классов (иАПФ, диуретики) выявил развитие следующих побочных эффектов: отечный синдром, характерный для АК, а также тахикардия, которая отмечена у 1 пациента в каждой группе. Развитие отечного синдрома носило дозозависимый характер и проявилось при применении препаратов амлодипина в дозе 10 мг в 6 случаях из 8. При анализе согласованности побочных реакций на исследуемые гипотензивные препараты критерий Фишера не превышал критическое значение, соответствующий уровню значимости $p < 0,05$, что свидетельствует о статистически незначимом отличии между исследуемыми препаратами [33].

Заключение

Результат анализа многочисленных данных подтверждает существенные преимущества комбинированной терапии над монотерапией при лечении пациентов, страдающих АГ: влияние препаратов различ-

ных классов на разные физиологические системы, вовлеченные в регуляцию АД; доказанное увеличение числа больных, отвечающих на лечение (достижение целевого уровня АД в 70-90% случаев при комбинированной терапии); нейтрализация контррегуляторных механизмов, направленных на повышение АД; уменьшение количества визитов к врачу; возможность более быстрой нормализации АД без увеличения частоты нежелательных явлений (нередко частота побочных реакций при применении комбинации препаратов даже снижается); частая потребность в быстром и хорошо переносимом снижении АД и/или достижении низких целевых значений АД в группах высокого риска; возможность расширения показаний для назначения.

В связи с тем, что терапия АГ проводится неопределенно долго, большое значение приобретают дженерические препараты, позволяющие существенно снизить финансовую нагрузку при лечении столь распространенного хронического заболевания и предупреждения его осложнений. Однако эффективность и безопасность используемых дженерических препаратов, в том числе и их комбинаций, должна быть подтверждена результатами грамотно спланированных ограниченных рандомизированных клинических исследований. Результаты одного из таких исследований — НОРСТ — подтверждают хорошую антигипертензивную эффективность и безопасность дженерика амлодипина (Стамло М, Dr.Reddy's), сопоставимого по клинической эффективности с оригинальным препаратом. Использование данного дженерика в комбинированной терапии с препаратами лизиноприла (Листрил) и гидрохлортиазида (Гипотиазид) позволяет добиться целевого уровня АД у 90 % пациентов с АГ 1-2 степени, что позволяет рекомендовать комбинацию этих препаратов для длительной терапии больных АГ.

Литература

- Oganov R.G. Prevention of cardiovascular diseases: opportunities for health protection. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2002; 1: 5–9. Russian (Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 1: 5–9).
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206–52.
- Shalnova S.A., Balanova Yu.A., Konstantinov V.V. et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, anti-hypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal* 2006; 4: 45–50. Russian (Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал 2006; 4: 45–50).
- Moser M. Clinical management of Hypertension. Fourth edition. Caddo: Professional Communications Inc.; 1999.
- 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.
- European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. 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 Rehabil.* 2007 Sep;14 Suppl 2:S1–113.
- National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2008; 7(6) Prilozhenie 2; 1–32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) Приложение 2; 1–32).
- Opie L.H., Messerli F.H. Combination Drug Therapy for Hypertension. NY, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997.
- Messerli F.H. Clinician's manual on combination therapy and hypertension SP, 2003, pp. 62.
- Sica D., Ripley E. Low-dose fixed-combination antihypertensive therapy in hypertension. In: Oparil S., Weber M., editors. *Hypertension: a companion to Brenner and Rector's the kidney*. Philadelphia, (PA): WB Saunders Company, 2000: 497–504.
- Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351(9118):1755–62.
- HOPE study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342(3):145–53.
- Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9489): 895–906.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265(24):3255–64.

15. Olsson G., Tuomilehto J., Berglund G. et al. Primary prevention of sudden cardiovascular death in hypertensive patients. Mortality results from the MAPHY study. *Am J Hypertens* 1991; 4:151-8
16. Dahlöf B., Lindholm L.H., Hansson L. et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338(8778):1281-5
17. Pepine C., Handberg-Thurmond E. et al. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): An internet-based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998 Nov; 32(5):1228-37.
18. IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertens* 1985; 3(4): 379-392.
19. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359(9311):995-1003
20. Dickerson J.E., Hingorani A.D., Ashby M.J. et al. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999; 353(9169):2008-13
21. Meshkovskiy A.P. Place of generics in the pharmaceutical supply. *Farmateka* 2003; 3:103-104. Russian (Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. *Фарматека* 2003; 3:103-104).
22. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Dmitrieva N.A., Belolipetskaya V.G. Choosing a medication in cardiology: what are the guiding points for a practitioner? *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2004; 4: 77-82. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолипецкая В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004; 4: 77-82).
23. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations - WHO Technical Report Series, No. 863 - Thirty-fourth Report; 1996, pp. 114-154. Available on: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5516e/s5516e.pdf>
24. International comparator products for bioequivalence testing. *WHO Drug Information* 1999; 13(3): 158-162.
25. Vikulova S. Bioequivalence and generics: were made for each other. *Remedium* 1999; 12: 30-2. Russian (Виколова С. Биоэквивалентность и дженерики: созданы друг для друга. *Ремедиум* 1999; 12: 30-2)
26. Lukina J.V., Deev A.D., Dmitrieva N.A. et al. Comparative study of new drug of long acting metoprolol tartrate — Egilok retard and original drug of metoprolol succinate — Betaloc ZOK in patients with mild to moderate arterial hypertension. *Rational Pharmacother Card* 2005; 3:35-40. Russian (Лукина Ю.В., Деев А.Д., Дмитриева Н.А. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия — эгилока ретард и оригинального препарата метопролола сукцината — беталока ЗОК у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *РФК* 2005; 3: 35-40).
27. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. Therapeutic equivalence of two amlodipine preparations (original and generic) in patients with arterial hypertension. Results of a double-blind, randomized cross-over study. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* 2004; 4: 53-56. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования. *Российский кардиологический журнал* 2004; 4: 53-56).
28. Martsevich S.Yu., Lukina J.V., Deev A.D. et al. Comparative study of combined drugs of enalapril maleate and hydrochlorothiazide: «Renipril HT» and «Co-renitec» in patients with mild to moderate arterial hypertension. *Rational Pharmacother. Card.* 2005; 3:29-34. Russian (Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазида: «рениприла ГТ» и «ко-ренитека» у больных мягкой и умеренной АГ. *РФК* 2005; 3: 29-34).
29. Nedogoda S.V., Marchenko I.V., Chalyabi T.A. Comparative antihypertensive efficacy of generic ACE inhibitor enalapril-Renitec (Enap, Ednit, Invoril, Envas and Enam) and the cost of treatment in patients with hypertension. *Arterial'naya gipertenziya* 2000; 1:52-54. Russian (Недогода С.В., Марченко И.В., Чалаби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла-ренитека (энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. *Артериальная гипертензия* 2000; 1:52-54).
30. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. on behalf of the Working Group study EPIGRAF. Enalapril plus Indapamide in the treatment of stable arterial hypertension: efficacy and safety of a rational combination pharmacotherapy (EPIGRAF). The first results of Russian multicenter study. *Serdtshe* 2003; 2(4): 3-7. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. от имени рабочей группы исследования ЭПИГРАФ. Эналаприл Плюс Индапамид в лечении стабильной артериальной гипертензии: оценка эффективности и безопасности Рациональной комбинированной Фармакотерапии (ЭПИГРАФ). Первые результаты Российского многоцентрового исследования. *Сердце* 2003; 2(4): 3-7)
31. Chazova I.E., Belenkov Yu.N. ROSA — The Russian study on the optimal reduction in blood pressure. *Sistemnye gipertenzii* 2004; 6(2): 13-28. Russian (Чазова И.Е., Беленков Ю.Н. РОСА — Российское исследование по Оптимальному Снижению Артериального давления. Системные гипертензии 2004; 6(2): 13-28)
32. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Shilova E.V. et al. on behalf of the working group on the study "KAMELIYA". Carvedilol in patients with arterial hypertension and overweight / obesity. Results of the study "KAMELIYA". *Trudnyy patsient* 2009; (4-5): 19-23. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В. и соавт. от имени рабочей группы по проведению исследования «КАМЕЛИЯ». Карведилол в лечении пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. Результаты исследования «КАМЕЛИЯ». *Трудный пациент* 2009; (4-5): 19-23).
33. Martsevich S.Yu., Dmitrieva N.A., Deev A.D. et al. Achievement of target blood pressure level in hypertensive patients with amlodipine: original drug versus generic. *Rational Pharmacother Cardiol* 2009; (6):35-40. Russian (Марцевич С.Ю., Дмитриева Н.А., Деев А.Д. и соавт. Достижение целевого уровня артериального давления у больных артериальной гипертензией: оригинальный и дженерический препараты амлодипина. *РФК* 2009; 6: 35-40)

Поступила 14.12.2010

Принята в печать 16.12.2010



реклама

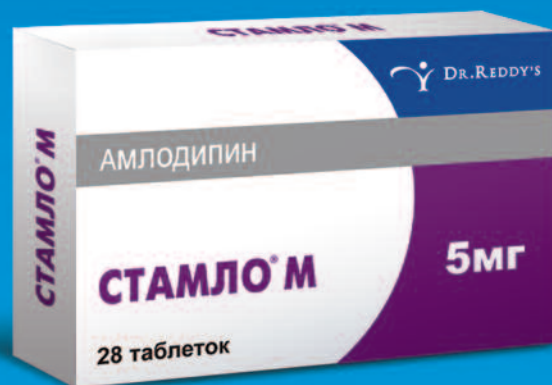
Легкое дыхание сердца!

СТАМЛО® М

АМЛОДИПИНА МАЛЕАТ
таблетки 5 мг и 10 мг

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

- артериальной гипертонии
- стенокардии напряжения
- вазоспастической стенокардии





Надежный
путь к цели

АТОРИС®

таблетки по 10 мг, 20 мг и 40 мг

аторвастатин

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

дозы: Аторис принимается один раз в сутки, независимо от приема пищи, в одно и то же время. Начальная доза – 10 мг, максимальная доза 80 мг. **Форма отпуска:** Только по рецепту врача. **Упаковка:** 10 и 30 таблеток, покрытых оболочкой, по 10 мг, 20 мг и 40 мг.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

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



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

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАТИНОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

С.В. Шалаев¹, З.М. Сафиуллина¹, Л.В. Кремнева^{2*}, О.В. Абатурова¹

¹ Тюменская медицинская академия. 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

² Тюменский отдел Южно-Уральского научного центра РАМН.
625000, Тюмень, 4-ый км Червишевского тракта, д. 7.

Сравнительная эффективность статинов в профилактике и лечении ишемической болезни сердца

С.В. Шалаев¹, З.М. Сафиуллина¹, Л.В. Кремнева^{2*}, О.В. Абатурова¹

¹ Тюменская медицинская академия. 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54.

² Тюменский отдел Южно-Уральского научного центра РАМН. 625000, Тюмень, 4-ый км Червишевского тракта, д. 7.

В исследованиях последних лет с использованием atorvastatina и rosuvastatina была продемонстрирована возможность не только стабилизации, но и обратного развития атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. Доказано преимущество агрессивной липидснижающей терапии в сравнении со стандартной терапией как у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), так и с обострениями ИБС. В реализации протективных свойств статинов чрезвычайно важны и их плеiotропные эффекты, в частности влияние на функцию эндотелия, способность снижать содержание С-реактивного белка в крови. В исследованиях АТЛАНТИКА, ФАРВАТЕР было доказано, что уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений и снижение скорости прогрессирования атеросклероза у больных ИБС достоверно связано с более выраженным снижением уровней как атерогенных липидов, так и С-реактивного белка.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, статины, atorvastatin, С-реактивный белок

РФК 2010;6(6):865-869

Comparative efficacy of the statins in preventing and treating of the coronary heart disease

S.V. Shalaev¹, Z.M. Safiullina¹, L.V. Kremneva^{2*}, O.V. Abaturova¹

¹ Tyumen Medical Academy. ul. Odesskaya 54, Tyumen, 625023 Russia. ² Tyumen Department of South Ural Research Center. 4th km Chervishevskogo tracta 7, Tyumen, 625000 Russia

The possibility to stabilize and reverse the atherosclerotic plaques in coronary arteries due to therapy with atorvastatin and rosuvastatin was demonstrated in recent studies. The advantage of aggressive lipid-lowering therapy compared with standard therapy is proven in patients with both stable and acute forms of ischemic heart disease (IHD). Pleiotropic effects, in particular, effect on endothelial function, ability to reduce the blood level of C-reactive protein are important in the statins mode of action. Risk reduction of cardiovascular complications and slow down of atherosclerosis progression in patients with IHD was significantly associated with decrease in levels of both atherogenic lipids and C-reactive protein.

Key words: ischemic heart disease, statins, atorvastatin, C-reactive protein.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):865-869

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Shalaev@tokb.ru

Введение

Болезни, связанные с атеросклерозом, занимают основные позиции в структуре заболеваемости и смертности в развитых странах. Дислипидемия – одна из основных причин развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). Эпидемиологические исследования свидетельствуют о прямой зависимости между уровнем общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛНП) и смертностью вследствие ИБС.

Статины – наиболее распространенный класс препаратов для лечения гиперхолестеринемии. Статины являются ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, который определяет скорость синтеза ХС в клетке, превращая 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в ме-

валоновую кислоту. В результате угнетения ГМГ-КоА-редуктазы снижается внутриклеточное содержание ХС и увеличивается экспрессия рецепторов к ХСЛНП, содержание ХСЛНП в крови соответственно снижается.

Доказательная база эффективности статинов

В рандомизированных исследованиях убедительно доказана не только высокая гиполипидемическая активность статинов, но и эффективное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности как при первичной, так и при вторичной профилактике ИБС (табл. 1). По результатам мета-анализа 14 рандомизированных исследований статинов [1] с включением данных о 90056 пациентах, снижение общего ХС и ХСЛНП до целевых уровней сопровождается достоверным уменьшением частоты фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. В российских рекомендациях определены целевые уровни ХСЛНП, равные 100 мг/дл (2,5 ммоль/л) для всех больных ИБС и 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) – для больных высокого риска [2]. Разделение пациентов по категории риска необходимо для определения тактики липид-кор-

Сведения об авторах:

Шалаев Сергей Васильевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС Тюменской медицинской академии

Сафиуллина Земфира Мидхатовна – д.м.н., профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС Тюменской медицинской академии

Кремнева Людмила Викторовна – д.м.н., ведущий научный сотрудник Тюменского отдела Южно-Уральского научного центра РАМН

Абатурова Ольга Викторовна – д.м.н., профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС Тюменской медицинской академии

Таблица 1. Снижение смертности в основных исследованиях статинов

Исследование	Препарат	Общая смертность	Смертность от ИБС	Все случаи инсультов
4S	Симвастатин	-30%	-42%	-38%
LIPID	Правастатин	-23%	-24%	-20%
CARE	Правастатин	-9%	-20%	-31%
HPS	Симвастатин	-12%	-17%	-27%
GREACE	Аторвастатин	-43%	-47%	-47%

Таблица 2. Показания к началу лекарственной терапии и целевые уровни ХСЛНП

Уровни риска	Применение лекарств	Целевой ХСЛНП
Низкий	>4,0 (155)	≤3,0 (115)
Умеренный	>3,5 (135)	≤3,0 (115)
Высокий	>3,0 (115)	<2,5 (100)*
Очень высокий	<2,5 (100)	<2,0 (80)**

Данные представлены в ммоль/л (мг/дл). * - возможно ≤1,8 (70 мг/дл),
 ** - оптимально 1,8 ммоль/л (70 мг/дл)

регулирующей терапии и целевых значений липидов и липопротеинов. Уровни ХСЛНП, при которых нужно начинать медикаментозную терапию, и целевые уровни ХСЛНП, которых рекомендуется достичь при лечении, представлены в таблице 2.

В исследованиях последних лет с использованием аторвастатина и розувастатина была продемонстрирована возможность не только стабилизации, но и обратного развития атеросклеротических бляшек в коронарных артериях (REVERSAL, ASTEROID, ESTABLISH) [3-5]. Современные исследования статинов доказали их эффективность и безопасность у больных артериальной гипертензией (ASCOT), сахарным диабетом 2 типа (CARDS), острым коронарным синдромом (MIRACL, PROVE IT) [6-9].

Показана польза раннего применения статинов у больных острым коронарным синдромом. Назначение статинов в первые 24 часа развития острого коронарного синдрома сопровождается снижением госпитальной летальности на 15%, отдаленной (через 18 месяцев) — на

50% [10]. В исследовании MIRACL раннее (в первые 96 часов) назначение статинов больным острым коронарным синдромом приводило к снижению риска основных сердечно-сосудистых событий (смерть, нефатальный инфаркт миокарда, госпитализация по поводу прогрессирования стенокардии) на 16% ($p=0.048$) [8].

Исследования PROVE IT, TNT, IDEAL показали преимущества агрессивной липидснижающей терапии в сравнении со стандартной терапией как у больных с обострениями ИБС, так и у больных стабильной ИБС [8, 11, 12]. Это явилось основанием для достижения более низких целевых уровней ХСЛНП среди пациентов с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Различия в уровнях ХСЛНП — 77 мг/дл (2,0 ммоль/л) и 101 мг/дл (2,6 ммоль/л) — между двумя группами больных в исследовании TNT обеспечивалось использованием двух доз аторвастатина — 80 и 10 мг/день, что отразилось в абсолютном снижении частоты основных сердечно-сосудистых событий на 2,2% и относительном уменьшении риска на 22% (относительный риск — 0,78; 95%-й доверительный интервал — 0,69 — 0,89; $p<0.001$) [11].

В исследовании IDEAL у больных, перенесших инфаркт миокарда, интенсивное снижение ХСЛНП на фоне терапии аторвастатином 80 мг/день в сравнении с терапией симвастатином 20 мг/день не только не привело к достоверному уменьшению первичных исходов, к которым относили основные коронарные события, но и уменьшило риск других составляющих вторичных конечных точек и случаев повторного нефатального инфаркта миокарда [12].

Фармакокинетика статинов

В клинической практике в настоящее время используют следующие статины — ловастатин, правастатин, флувастатин, симвастатин, аторвастатин, розувастатин. Статины различаются по своим физико-химическим и фармакологическим характеристикам (табл. 3). Ловастатин, симвастатин и правастатин получены путём естественной ферментации грибов; флувастатин, аторвастатин и розувастатин являются синтетическими препаратами. Правастатин, флувастатин, аторваста-

Таблица 3. Фармакологическая характеристика статинов

Препарат	Растворимость	$T_{1/2}$, часы	Наличие активных метаболитов	Метаболизм
Ловастатин	жирорастворимый	2-3	+	Цитохром P450 3A4
Правастатин	водорастворимый	1,5-2	-	Сульфатирование
Флувастатин	жирорастворимый	1	-	Цитохром P450 2C9
Симвастатин	жирорастворимый	2	+	Цитохром P450 3A4
Аторвастатин	жирорастворимый	14	+	Цитохром P450 3A4
Розувастатин	водорастворимый	20	+	Цитохром P450 2C9, Цитохром P450 2C19

Таблица 4. Сравнительная эффективность статинов в снижении ХСЛНП

Розувастатин (мг/день)	Аторвастатин (мг/день)	Симвастатин (мг/день)	Ловастатин (мг/день)	Правастатин (мг/день)	Флувастатин (мг/день)	Среднее снижение ХСЛНП от исходного, Δ%
-	-	10	20	20	40	-27
-	10	20	40	40	80	-34
5	20	40	80	-	-	-41
10	40	80	-	-	-	-48
20	80	-	-	-	-	-52
40	-	-	-	-	-	-55

тин и розувастатин поступают в организм в активной форме, а лактоновое кольцо ловастатина и симвастатина гидролизуется после поступления в организм, поэтому эти статины являются пролекарствами. Большинство статинов метаболизируются в печени при участии изоферментов 3А4 и 2С9 системы цитохрома Р450. Через систему цитохрома Р450 3А4 также осуществляется метаболизм следующих препаратов: циклоспорина, эритромицина, фелодипина, лидокаина, мибефрадила, мидазолама, нифедипина, хинидина, тербинафина, триазолама, верапамила, варфарина, а также ряда других лекарственных средств. Цитохром Р450 2С9 участвует в метаболизме следующих препаратов: ателолола, диклофенака, гексобарбитала, N-десметилдиазепама, толбутамида, варфарина. Конкурентное связывание фермента приводит к повышению концентрации статинов в плазме крови и, соответственно, к увеличению их потенциальных побочных эффектов.

Период полувыведения для большинства статинов составляет 2-3 часа, аторвастатин и розувастатин от-

личаются более длительным периодом полувыведения (более 12 часов), что, несомненно, отражается и на их более выраженной способности снижать уровень атерогенных фракций ХС (табл. 4).

В некоторых исследованиях продемонстрированы преимущества аторвастатина перед другими представителями этого класса препаратов как в отношении влияния на замедление процессов атеросклероза, так и на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений. Предполагают, что указанные преимущества аторвастатина связаны не только с гиполипидемическим действием, но и с плеiotропными эффектами [13,14].

Плеiotропные эффекты статинов

В реализации протективных свойств статинов чрезвычайно важны их плеiotропные эффекты, в частности положительное влияние на функцию эндотелия, способность снижать содержание С-реактивного белка в крови, противовоспалительное действие. Статины тормозят индуцированную γ -интерфероном активацию Т-лимфоцитов, снижают адгезивные свойства моно-

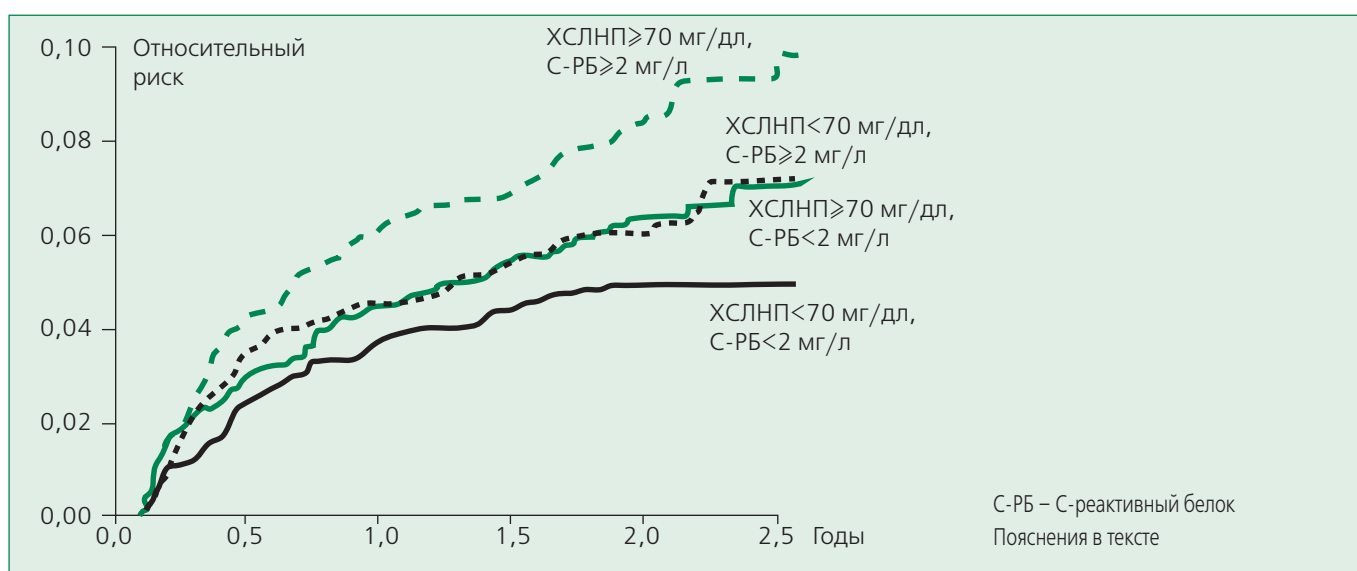


Рисунок 1. Кумулятивный риск смертей вследствие сердечно-сосудистых причин и нефатальных инфарктов миокарда в зависимости от достигнутых уровней ХСЛНП и С-реактивного белка. Данные исследования PROVE IT [18]

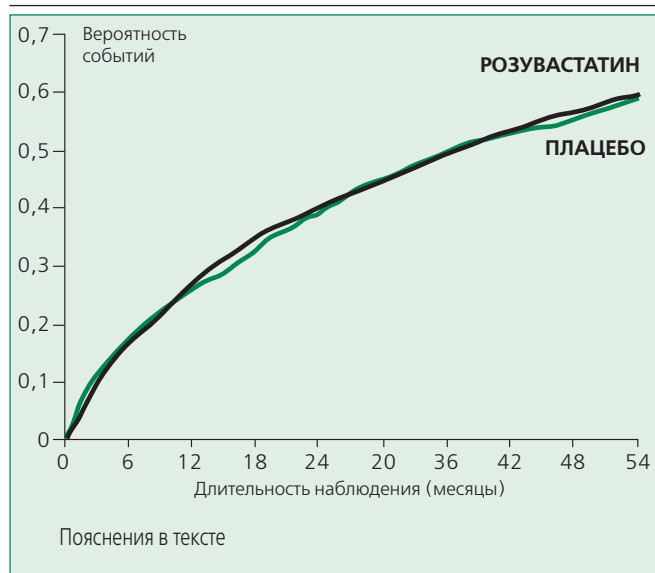


Рисунок 2. Вероятность смерти от любых причин или госпитализации вследствие сердечно-сосудистых причин среди больных сердечной недостаточностью при применении розувастатина. Данные исследования GISSI-HF [24]

цитов, уменьшают количество макрофагов в атеросклеротической бляшке и секрецию ими металлопротеиназ, влияют на пролиферацию гладко-мышечных клеток, что приводит к стабилизации покрышки атеросклеротической бляшки [15]. Кроме того, статины тормозят активацию тромбоцитов, уменьшают формирование тромбоцитарного тромба, снижают уровень С-реактивного белка в крови [16]. Эффект статинов по снижению уровня С-реактивного белка превосходит эффект аспирина. По результатам дополнительного анализа исследований REVERSAL и PROVE IT, у больных ИБС уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений и снижение скорости прогрессирования атеросклероза было достоверно связано с более выраженным снижением уровней как атерогенных липидов, так и С-реактивного белка [17, 18]. При этом, как видно из данных, представленных на рис. 1, кумулятивный риск смертей вследствие сердечно-сосудистых причин и нефатальных случаев инфаркта миокарда был сопоставимым среди больных, достигших в процессе наблюдения оптимального уровня ХСЛНП, но не достигших снижения уровня С-реактивного белка менее 2 мг/л, в сравнении с больными, достигшими оптимального снижения С-реактивного белка, но имевших ХСЛНП выше целевого уровня. Иными словами, у больных ИБС для улучшения прогноза важно, как представляется, не только достижение оптимального уровня ХСЛНП, но и С-реактивного белка. Так, плейотропные эффекты аторвастатина (Аторис) изучены в российских исследованиях АТЛАНТИКА и ФАРВАТЕР [19, 20]. Оценивали влияние аториса на уровень фибриногена, С-реак-

тивного белка, функциональные параметры сосудистой стенки. Аторис (КРКА, Словения) – дженерик аторвастатина, рекомендованный экспертами Российского общества кардиологов по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Данный препарат зарегистрирован в России в 2003 г. и широко используется в клинической практике [21]. По данным исследований АТЛАНТИКА, ФАРВАТЕР, Inter-Ars аторвастатин компании КРКА не уступает по гиполипидемической эффективности оригинальному аторвастатину [19, 20]. Снижение уровня С-реактивного белка через 24 недели от начала терапии составило 27% в исследовании АТЛАНТИКА, 15% – в исследовании ФАРВАТЕР, но было недостоверным [19, 20]. Эффект препарата на уровень С-реактивного белка не был дозозависимым. Лечение аторисом сопровождалось повышением эндотелий-зависимой вазодилатации на 51%, улучшением растяжимости сосудистой стенки на 43%, снижением жесткости артерий на 25,6% [19, 20].

Безопасность применения статинов

Эффективность и безопасность розувастатина у пациентов с сердечной недостаточностью изучали в исследованиях CORONA, GISSI-HF [22, 23]. В исследовании CORONA оценивали эффективность и безопасность применения розувастатина в дозе 10 мг/день у больных ИБС с сердечной недостаточностью II-IV класса по NYHA и фракцией выброса не выше 40% [22]. При этом впервые в крупном рандомизированном испытании обусловленное статином выраженное снижение ХСЛНП (на 45%) и С-реактивного белка (на 37%) не сопровождалось практически никаким существенным клиническим эффектом [22]. Недавно доложенные результаты исследования GISSI-HF подтвердили нецелесообразность назначения статинов больным сердечной недостаточностью [23]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у больных с хронической сердечной недостаточностью любой этиологии розувастатин 10 мг/день не влиял на клинические исходы ИБС при длительности наблюдения около 4-х лет [23]. Как видно из данных, представленных на рис. 2, вероятность смертей вследствие любых причин, а также госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам (один из первичных комбинированных критериев в исследовании GISSI-HF) среди больных сердечной недостаточностью, принимавших розувастатин, была практически идентична таковой в группе больных, принимавших плацебо [23].

Необходимость достижения более низких целевых уровней ХСЛНП, более интенсивные режимы с повышением доз используемых статинов сопряжены с неизбежным увеличением побочных реакций и диктуют необходимость учитывать безопасность проводимой те-

рапии. По данным завершённых клинических исследований повышение активности печёночных ферментов наблюдается у 1-5% больных, получающих статины [1,24]. Если уровень ферментов при двух последовательных измерениях превышает в 3 раза верхние границы нормальных значений, приём статинов следует прекратить. В случаях умеренного повышения уровня печёночных ферментов можно ограничиться снижением дозы препарата. Пациенты с неалкогольным стеатогепатитом, жировой инфильтрацией печени нуждаются в более тщательном контроле активности печеночных ферментов. В 0,1-3% случаев при приёме статинов наблюдаются миалгии и миопатии [24]. По результатам 21 рандомизированного клинического исследования со статинами, миопатия имела место у 5, а рабдомиолиз – у 1,6 пациентов на 100 тыс. пациенто-лет [25]. Мета-анализ 13 клинических исследований показал, что гипохолестеринемическая терапия статинами способствует сохранению скорости клубочковой фильтрации и уменьшению протеинурии у больных с почечной па-

тологией, то есть обладает ренопротективными свойствами [25]. У больных сахарным диабетом, находящихся на гемодиализе, также доказана безопасность применения статинов, при этом частота развития миопатии и миалгии была сравнима в группах аторвастатина и плацебо, случаев рабдомиолиза или развития поражения печени зарегистрировано не было [7,26].

Заключение

Класс ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы подтвердил эффективное влияние на снижение смертности от сердечно-сосудистых осложнений при хорошей переносимости и относительной безопасности этих средств. С современных позиций применение статинов является долговременной стратегией первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Применение препарата Аторис является залогом высокой комплаентности пациентов за счет высокой эффективности, доступной цены и хорошей переносимости.

Литература

- Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493): 1267-78.
- National guidelines for diagnosis and correction of disorders of lipid metabolism in order to prevent and treat atherosclerosis. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2007; 6(6) prilozhenie 3:1–32. (Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6(6) приложение 3:1-32).
- Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Sipahi I. et al. Effects of obesity on lipid-lowering, anti-inflammatory, and antiatherosclerotic benefits of atorvastatin or pravastatin in patients with coronary artery disease (from the REVERSAL Study). *Am J Cardiol* 2006;97(11):1553-7.
- Scheen A.J. Clinical study of the month: ASTEROID: regression of coronary atherosclerosis with rosuvastatin at a maximal daily dose of 40 mg. *Rev Med Liege* 2006;61(4):267-72.
- Dohi T., Miyauchi K., Okazaki S. et al. Early intensive statin treatment for six months improves long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome (Extended-ESTABLISH trial): a follow-up study. *Atherosclerosis* 2010;210(2):497-502.
- Extended ASCOT - lipid lowering (ASCOT-LLA) study shows positive results of atorvastatin. *Cardiovasc J Afr* 2008;19(1):49-51.
- Charlton-Menys V., Betteridge D.J., Colhoun H. et al. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem* 2009;55(3):473-80.
- Olsson A.G., Schwartz G.G., Szarek M. et al. Effects of high-dose atorvastatin in patients > or =65 years of age with acute coronary syndrome (from the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering [MIRACL] study). *Am J Cardiol* 2007;99(5):632-5.
- Bangalore S., Qin J., Sloan S. et al. What Is the Optimal Blood Pressure in Patients After Acute Coronary Syndromes? Relationship of Blood Pressure and Cardiovascular Events in the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 Trial. *Circulation* 2010;122(21):2142-2151.
- Panchenko E.P. Mekhanizmy razvitiya ostrogo koronarnogo sindroma. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2000;8 (109): 359-64. Russian (Панченко Е.П. Механизмы развития острого коронарного синдрома. *PMJ* 2000;8 (109): 359-64).
- Johnson C., Waters D.D., DeMicco D.A. et al. Comparison of effectiveness of atorvastatin 10 mg versus 80 mg in reducing major cardiovascular events and repeat revascularization in patients with previous percutaneous coronary intervention (post hoc analysis of the Treating to New Targets [TNT] Study). *Am J Cardiol* 2008;102(10):1312-7.
- Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction: The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005;294(19):2437–2445.
- Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C. et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *New Engl J Med* 2004;350(15):1495–1504.
- Pasceri V., Cheng J.S., Willerson J.T., Yeh E.T. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by antiatherosclerotic drugs. *Circulation* 2001; 103(21): 2531-4.
- Yalymov A.A., Shekhyan G.G., Bylyeva A.A., Zadionchenko V.S. Lipid and pleiotropic effects of atorvastatin in patients with acute coronary syndrome. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2009;8(7):64-72. Russian (Ялымов А.А., Шехин Г.Г., Быльева А.А., Задюнченко В.С. Липидные и нелипидные эффекты аторвастатина у больных с острым коронарным синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009;8(7):64-72).
- Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *New Engl J Med* 2008;359(21):2195-2207.
- Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Sipahi I. et al. Effects of obesity on lipid-lowering, anti-inflammatory, and antiatherosclerotic benefits of atorvastatin or pravastatin in patients with coronary artery disease (from the REVERSAL Study). *Am J Cardiol* 2006;97(11):1553-7.
- Ridker P.M., Morrow D.A., Rose L.M. et al. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(10):1644-8.
- Mareev V.Yu. Atorvastatin in the Treatment of High Risk Patients With Ischemic Heart Disease and Dyslipidemia. Safety Assessment in the Russian Multicenter Study ATLANTIKA. *Kardiologiya* 2010;9:4-14. Russian (Мареєв В.Ю. Аторвастатин в лечении больных ишемической болезнью сердца и дислипидемией и высоким общим риском (по результатам российского многоцентрового исследования АТЛАНТИКА): оценка безопасности. Кардиология 2010;9:4-14).
- Susekov A.V., Rozhkova T.A., Tripoten M.I. et al. Randomized study FARVATER: Part II. Atorvastatin effects on endothelial function, vascular wall distensibility and stiffness. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2007;6(3):68-75. Russian (Сусеков А.В., Рожкова Т.А., Трипотен М.И. и др. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР. Эффект аторвастатина на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6(3):68-75).
- Shalnova S.A., Deev A.D., Kiseleva N.V. Atorvastatin effectiveness and safety in patients with high cardiovascular risk. Revising the results of the OSCAR Study (2006). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2010; 9(6): 57-62. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Киселева Н.В. Эффективность и безопасность аторвастатина у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. вновь вернемся к результатам российского исследования ОСКАР 2006. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010; 9(6): 57-62).
- Velavan P., Loh P.H., Clark A., Cleland J.G. Is the Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure (CORONA) the answer to the cholesterol paradox in heart failure? *Congest Heart Fail* 2008;14(1):55.
- Gissi-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9645):1231-9.
- Law M., Rudnicka A.R. Statin safety: a systemic review. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):52C-60C.
- Fried L.F., Orchard T.J., Kasiske B.L. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59(1): 260-9.
- Wanner C., Krane V., Marz W. et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353(3): 238-48.

Поступила 29.11.2010
Принята в печать 03.12.2010

ВОЗМОЖНОСТИ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ СМЕРТИ У БОЛЬНЫХ С ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ АРИТМИЯМИ

Ю.А. Бунин*

Российская медицинская академия последиplomного образования.
123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Возможности антиаритмической терапии в первичной профилактике смерти у больных с желудочковыми аритмиями

Ю.А. Бунин*

Российская медицинская академия последиplomного образования. 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Рассматриваются актуальные вопросы первичной профилактики смерти у больных с желудочковыми аритмиями (ЖА). Приведён обзор всех основных клинических исследований, посвящённых изучению возможностей различных антиаритмических препаратов в профилактике смерти у больных с ЖА. Подчёркивается, что у больных с органическими заболеваниями сердца и ЖА только бета-блокаторы и амиодарон могут привести к снижению смертности, тогда как применение других препаратов либо не влияет на смертность, либо даже увеличивает летальность в основном за счёт аритмогенного эффекта. Представлены данные последних клинических исследований, посвящённых эффективности применения кардиовертеров-дефибрилляторов у рассматриваемой категории больных. Показано, что применение кардиовертеров-дефибрилляторов в сравнении с медикаментозной терапией имеет большую эффективность в профилактике смертельных исходов.

Ключевые слова: желудочковая аритмия, антиаритмические препараты, бета-блокатор, амиодарон.

РФК 2010;6(6):870-875

The possibilities of antiarrhythmic therapy in primary prevention of death in patients with ventricular arrhythmias

Yu.A. Bunin*

Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

Highlights of primary prevention of death in patients with ventricular arrhythmias (VA) are discussed. Overview of all main clinical trials exploring various anti-arrhythmic drugs in prevention of death in patients with VA is presented. It is emphasized that in patients with organic heart disease and VA only beta-blockers and amiodarone are able to reduce mortality, while other drugs have no effect on mortality, or they even increase mortality mainly due to arrhythmogenic effect. Recent clinical studies of the cardioverter-defibrillators efficacy in these patients are presented. It is shown that the use of cardioverter defibrillators compared with pharmacotherapy is more effective in prevention of fatal outcomes.

Key words: ventricular arrhythmias, antiarrhythmic drugs, beta-blockers, amiodarone.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):870-875

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yabunin@rol.ru

Введение

Первичная профилактика смерти при желудочковых аритмиях (ЖА) — это профилактика смерти у больных, не имевших в анамнезе устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) или фибрилляции желудочков (ФЖ), но с высоким риском их развития. В первую очередь к ним относятся больные с потенциально злокачественными ЖА (желудочковая экстрасистолия, неустойчивая ЖТ) и/или с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка [ФВЛЖ] <40%). По мнению экспертов АСС/АНА/ESC [1], при анализе исследований, посвященных данной проблеме (особенно у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) или с хронической сердечной недостаточностью (ХСН)), кроме внезапной сердечной смерти (ВСС) надежной конечной точкой является общая смертность. Обусловлено это различной интерпретацией разных вариантов смерти, в том числе и ВСС, а также в ряде случаев — значительной долей неаритмической смерти в общей структуре смертности.

Антиаритмики для первичной профилактики смерти

Попытка использовать любые антиаритмики для первичной профилактики смерти (подавление желудочковой эктопической активности) может в ряде случаев привести к ухудшению прогноза (табл. 1). Для иллюстрации данного положения можно сослаться на уже ставшие классикой многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования CAST-I и CAST-II (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) [2,3]. В последних изучалось влияние антиаритмической терапии препаратами IC класса (флекаинид, энкаинид, морицизин) на выживаемость больных с желудочковой экстрасистолией (6 и более в час), перенесших ИМ (ФВЛЖ ≤ 40%). Оба исследования были досрочно прекращены из-за значительного и достоверного увеличения смертности у больных, принимавших антиаритмики, по сравнению с группой плацебо. Так, аритмическая (внезапная) смерть у 730 пациентов, получавших энкаинид и флекаинид, составила 4,5% по сравнению с 1,2% в группе плацебо (725 больных) (относительный риск (ОР)=3,6; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,7-8,5), а общая смертность была, соответственно, 7,7% и 3,0% (ОР=2,5; 95% ДИ

Сведения об авторе:

Бунин Юрий Андреевич — д.м.н., профессор кафедры кардиологии РМАПО

Таблица 1. Основные клинические исследования по первичной профилактике смерти у больных с потенциально опасными желудочковыми аритмиями

Исследование	Лечение	Краткая характеристика исследования	Результаты
CAST (I, II) [2,3]	Флекаинид, энкаинид, морицизин или плацебо	Постинфарктный кардиосклероз; 6 и более ЖЭ в 1 час; ФВЛЖ<40%; n=1 455/10-18 мес	Аритмическая смерть и общая смертность достоверно выше в группах больных, получавших антиаритмики
BHAT [8]	Пропранолол или плацебо	5-21 день после ИМ; n=3 837/25 мес	Внезапная смерть и общая смертность ниже в группе пропранолола
Teo K.K. et al. [5]	Бета-блокаторы или без бета-блокаторов (контроль)	Постинфарктный кардиосклероз; n=53 268	Общая смертность ниже в группе бета-блокаторов
EMIAT [13]	Амиодарон или плацебо	Постинфарктный кардиосклероз; ФВЛЖ<40%; n=1 486/21 мес	Амиодарон достоверно уменьшал внезапную смерть, но не общую смертность
CAMIAT [12]	Амиодарон или плацебо	Постинфарктный кардиосклероз; 10 и более ЖЭ в 1 час; n=1 202/1,7 года	Амиодарон достоверно уменьшал внезапную смерть, но не общую смертность
GESICA [16]	Амиодарон и без антиаритмической терапии	Застойная сердечная недостаточность; ФВЛЖ≤35%; n=516/24 мес	Амиодарон достоверно уменьшал общую смертность
CHF-STAT [14]	Амиодарон или плацебо	Застойная сердечная недостаточность; 10 и более ЖЭ в 1 час; ФВЛЖ<40%; n=674/45 мес	Амиодарон не уменьшал смертность у больных с ИБС, но была тенденция к ее снижению при неишемической кардиомиопатии
SCD-HeFT [17]	Амиодарон, ИКД или плацебо	Застойная сердечная недостаточность II-III ФК; ФВЛЖ≤35%; n=2 521/45,5 мес	Амиодарон не влиял на смертность во всей группе б-х, но увеличивал ее при ХСН III ФК. ИКД уменьшали смертность во всей группе б-х и не влияли на неё при ХСН III ФК
CABG-PATCH [28]	КШ и КШ плюс ИКД	ИБС; ФВЛЖ<36% и поздние потенциалы желудочков; n=900	Общая смертность в группах не различалась
MADIT [25]	ИКД или антиаритмики (80% амиодарон)	Постинфарктный кардиосклероз; неустойчивая ЖТ, индуцируемая устойчивая ЖТ, не купирующаяся новокаином; ФВЛЖ ≤35%; n=196/27 мес	Общая смертность у больных с ИКД достоверно меньше по сравнению с группой антиаритмиков
MADIT-II [27]	ИКД или без ИКД (современное медикаментозное лечение после ИМ)	Постинфарктный кардиосклероз; ФВЛЖ≤30%; n=1 232/20 мес	Общая смертность у больных с ИКД достоверно меньше

ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

1,6-4,5; $p<0,01$). Исследование CAST-II было преждевременно остановлено в июле 1991 года, потому что смертность на фоне приема морицизина оказалась достоверно выше, чем в группе плацебо ($p<0,02$). После опубликования результатов исследования CAST появился ряд сообщений, основанных на его ретроспективном анализе. В них указывалось положительное влияние на смертность "легкого" подавления ЖЭ препаратами IC класса или целесообразность сочетания этой группы антиаритмиков с бета-блокаторами при потенциально злокачественных желудочковых аритмиях. Несмотря на это, представляется нецелесообразным практическое использование данных заключений, так

как не было проведено ни одно рандомизированное исследование, доказывающее их правоту.

В некоторых других работах установлено, что применение блокаторов натриевых каналов IA и IB классов (хинидин, дизопирамид, мексилетин) у этой категории больных также сопряжено с риском увеличения общей смертности, вероятно, за счет их проаритмогенных эффектов [1,4]. В подтверждение этого анализ 50 исследований, включавших 23229 больных, перенесших ИМ, установил статистически значимое увеличение смертности у больных, получавших различные антиаритмические препараты I класса ($p=0,03$) [5].

Бета-блокаторы

К настоящему времени накоплен достаточный опыт использования антиаритмиков других классов при потенциально злокачественных ЖА. Ряд клинических исследований и их мета-анализ продемонстрировали, что бета-блокаторы без внутренней симпатомиметической активности (ВСА), применяемые в достаточно высоких дозах, уменьшают общую смертность в среднем на 20-25% у больных группы высокого риска, перенесших ИМ с зубцом Q [5,6].

Так, по данным Тео К.К. et al. [5], назначение бета-блокаторов после ИМ ($n=26973$) привело к достоверному снижению риска смерти на 19% по сравнению с контрольной группой ($n=26295$) больных, перенесших ИМ ($OR=0,81$; 95% ДИ 0,75-0,87; $p<0,00001$). В то же время, при многофакторном анализе, проведенном в рамках Cooperative Cardiovascular Project [7] (201752 больных с ИМ; наблюдение не менее 24 месяцев), показано, что снижение риска смерти при применении бета-блокаторов после ИМ происходит независимо от размеров ИМ (уменьшение OR на 40%), возраста больных (<70 лет — уменьшение OR на 40%; >80 лет — на 32%), наличия сахарного диабета (уменьшение OR на 36%), проведенного ЧКВ (уменьшение OR на 40%) и ряда других факторов.

Установлено также, что у больных, перенесших ИМ, бета-блокаторы статистически снижают частоту ВСС и повторного ИМ [8,9]. Например, в одном из самых часто цитируемых исследований BHAT (The β -blocker Heart Attack Trial) в группе пропранолола (180-240 мг/сут) ВСС смерть составляла 3,3%, а в группе плацебо — 4,6% ($p<0,05$) [8]. Эксперты АСС/АНА [10] не отдают предпочтения каким-либо бета-блокаторам без ВСА. Однако к препаратам, имеющим наибольшую доказательную базу, относят метопролол, пропранолол, тимолол.

Определенный интерес вызывает многоцентровое (17 стран, 163 центра) рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование CAPRICORN (Carvedilol Postinfarct Survival Control in LV Dysfunction) [11]. В него были включены больные с систолической дисфункцией ЛЖ ($ФВ \leq 40\%$), развившейся после ИМ (1959 пациентов, наблюдение 1,3 года). В группе больных, леченных карведилолом (максимальная доза 25 мг 2 раза/сут), отмечено снижение общей смертности ($p=0,03$), количества повторных ИМ ($p=0,014$) и случаев сердечно-сосудистой смерти ($p=0,024$). Однако имелась только недостоверная тенденция к уменьшению ВСС.

Амиодарон

Более сложное отношение к роли амиодарона в первичной профилактике смерти. Его эффективность в этом направлении изучалась в группах повышенного риска

во многих исследованиях (см. табл. 1). Однако в большинстве из них амиодарон не оказывал существенного влияния на общую смертность, но значительно снижал риск ВСС. Например, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial) [12] комбинированная первичная конечная точка (аритмическая смерть и успешная реанимация после ФЖ) регистрировалась на 38,2% реже у больных, леченных амиодароном, чем в группе плацебо ($p=0,029$). В то же время, общая смертность у них статистически значимо не различалась ($p=0,13$). В другом крупном плацебо-контролируемом исследовании EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) [13] получены подобные данные. Общая смертность не уменьшалась у больных, получавших амиодарон ($p=0,96$), но аритмическая смерть у них была на 35% меньше ($p=0,05$).

Необычные результаты отмечены в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CHF-STAT (Congestive Heart Failure Survival Trial on Antiarrhythmic Therapy) [14]. Амиодарон не снижал смертность во всей группе, получавшей его ($p=0,6$), но имелась тенденция к уменьшению общей смертности у больных с неишемической кардиомиопатией ($p=0,07$). Кроме того, он был эффективен в улучшении сократительной функции ЛЖ.

Для уточнения реального влияния амиодарона на смертность был проведен мета-анализ ATMA (The Amiodarone Trials Meta-analysis), включавший 13 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включавших 6553 больных, перенесших ИМ и/или с застойной сердечной недостаточностью, большинство из которых имели потенциально злокачественные ЖА (средняя ФВЛЖ — 31%, средняя частота ЖЭ — 18 в час) [15]. Амиодарон снижал внезапную (аритмическую) смерть на 29% ($p=0,003$), но не влиял на другие причины смерти и поэтому уменьшал общую смертность только на 13% ($p=0,03$). Необходимо отметить, что детальный анализ исследований с амиодароном уже тогда указывал на то, что он уменьшает общую смертность преимущественно у больных с неишемической кардиомиопатией и неустойчивой ЖТ, сочетающихся с низкой ФВЛЖ (в среднем менее 40%). Это довольно отчетливо было продемонстрировано в исследованиях GESICA [16] и CHF-STAT [14].

Продолжая обсуждение значения амиодарона в первичной профилактике смерти, надо остановиться на работах последних лет и, в частности, на рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) [17]. В исследование были включены 2521 больных в возрасте 18 лет и старше с систолической ХСН ишемического (52%) и неишемического (48%) генеза (70% — II и 30% — III ФК по классификации NYHA), которых рас-

пределили на 3 группы: (1) общепринятая фармакотерапия ХСН плюс плацебо; (2) общепринятая фармакотерапия ХСН в сочетании с амиодароном (поддерживающая доза 200-400 мг/сут); (3) общепринятая фармакотерапия ХСН плюс имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД). Частота назначения бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II в группах практически не различалась. Применение амиодарона у всех больных ХСН не приводило к снижению смертности по сравнению с группой плацебо (наблюдение 45,5 месяца): общая смертность в группе амиодарона составляла 28%, а в группе плацебо — 29% ($p=0,53$). В то же время, у больных с ИКД общая смертность была достоверно меньше, чем в группе плацебо — 22% ($p=0,007$). Обращает на себя внимание то, что у больных с более тяжелой ХСН (III ФК), принимавших амиодарон, смертность была выше, чем в группе плацебо ($p=0,01$), а ИКД также не снижали её ($p=0,3$).

Таким образом, в исследовании SCD-HeFT было показано, что амиодарон не уменьшает смертность при систолической ХСН II и III ФК, а в случаях её более тяжелого течения (III ФК) неэффективны даже ИКД. Однако надо иметь в виду то, что у больных, включенных в исследование, было мало потенциально злокачественных ЖА (от 21% до 25% неустойчивой ЖТ). Это, по нашему мнению, не позволяет экстраполировать его результаты на больных с более высоким риском ВСС. Тем не менее, можно предположить, что при крайне тяжелом поражении миокарда любой этиологии большинство современных антиаритмических средств, вероятно, будут в большей степени проявлять свое аритмогенное действие, чем обеспечивать антиаритмический эффект.

Thomas K.L. с соавт. [18] провели ретроспективный анализ смертности у больных с ИМ, осложненным СН и/или систолической дисфункцией ЛЖ, принимавших (825 больных) и не принимавших (13875 больных) амиодарон, в исследовании VALIANT (исследование посвящено изучению влияния валсартана, каптоприла и их сочетания на течение ИМ с нарушением сократительной функции ЛЖ). По их данным, использование амиодарона ассоциировалось с достоверным увеличением смертности в ранние и поздние сроки после перенесенного ИМ (наблюдение до 3 лет): 1-16 день ($p=0,02$), 17-45 день ($p<0,001$), 46-198 день ($p=0,51$) и 199-1096 день ($p<0,01$). Необходимо отметить, что этот анализ имеет также ряд недостатков, несмотря на использование современных статистических методик: отсутствовала рандомизация на группы больных с амиодароном и без амиодарона, группа амиодарона была существенно меньше и в ней было больше больных высокого сердечно-сосудистого риска (преобладание желудочковых аритмий, АГ, тяжелой СН, сахар-

ного диабета, ФП и др.).

Появление новых данных о роли амиодарона в первичной профилактике смерти послужило поводом для выполнения мета-анализа, включавшего современные исследования. Он был опубликован в 2009 г. [19] и содержал 15 рандомизированных контролируемых исследований (8522 больных с потенциально злокачественными ЖА и/или систолической дисфункцией ЛЖ; наблюдение от 6 до 45,5 месяцев). Амиодарон статистически значимо уменьшал относительный риск развития ВСС на 29% (7,1% и 9,7%; ОР — 0,71 [95% ДИ — 0,61-0,84]; $p<0,001$) и сердечно-сосудистой смерти на 18% (14% и 16,3%; ОР — 0,82 [95% ДИ — 0,71-0,94]; $p=0,004$) по сравнению с группой плацебо/контроль. В то же время, общая смертность хотя и была ниже у больных, леченных амиодароном (18,1% и 19,6%), но эта разница не достигала статистической достоверности (ОР — 0,87; 95% ДИ — 0,75-1,02; $p=0,093$).

Эффективность комбинации амиодарона с бета-блокаторами у больных, перенесших ИМ, проанализирована в двух крупных исследованиях, обсужденных нами ранее — EMIAT и CAMIAT: сердечная смерть ($p=0,03$), а также аритмическая смерть плюс успешная кардиопульмональная реанимация, проводимая в связи с остановкой сердца ($p=0,02$), достоверно реже встречались у больных, получавших бета-блокаторы и амиодарон, чем при применении только амиодарона или плацебо [20]. Общая смертность тоже была ниже в группе амиодарона с бета-блокаторами, но это различие оказалось статистически незначимым. Совместное применение амиодарона и бета-блокаторов не приводило к более частой отмене амиодарона из-за выраженной брадикардии по сравнению с использованием только амиодарона (1,2% и 1,0%, соответственно). Следовательно, если у больного, перенесшего ИМ и принимающего бета-блокаторы, планируется назначение амиодарона для лечения симптомной аритмии, лечение бета-блокатором должно быть продолжено.

Другие антиаритмические средства

При появлении новых антиаритмиков III класса они всегда изучались в плане возможности снижения смертности у больных группы высокого риска. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (1456 больных, перенесших ИМ; наблюдение в течение 1 года) соталол хотя и снижал ОР общей смертности на 18%, эти данные были статистически недостоверны (смертность 7,3% и 8,9%; $p=0,3$) [21]. В качестве комментария к данной работе нужно отметить, что соталол сразу назначался в максимальной дозе (320 мг/сут), на фоне чего отмечалось увеличение смертности по сравнению с группой плацебо в ранние сроки исследования. Однако отсутствие других данных, которые

показали бы положительное влияние соталолола на первичную профилактику смерти, не позволяет использовать его с этой целью.

Не оказывает влияния на смертность больных, перенесших ИМ, и больных с систолической ХСН антиаритмический препарат III класса дофетилид (DIAMOND-MI trial — 1510 больных, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и DIAMOND-CHF trial — 1518 больных) [22].

Противоречивые результаты получены при оценке влияния на смертность нового антиаритмика III класса дронедарона. Так, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ANDROMEDA (627 больных с систолической ХСН, из которых около 60% имели III или IV ФК по NYHA; наблюдение 7 месяцев) [23] было досрочно прекращено из-за существенного увеличения смертности в группе дронедарона (8,1% и 3,8%; ОР — 2,13 [95% ДИ — 1,07-4,25]; $p=0,03$). В другом исследовании ATHENA (4628 больных с ФП и систолической ХСН, из которых 21,2% имели II или III ФК по NYHA; наблюдение 21 месяц) [24] не показано различий в общей смертности в группах дронедарона и плацебо (5,0% и 6,0%; ОР — 0,84 [95% ДИ — 0,66-1,08]; $p=0,18$). Однако сердечно-сосудистая смертность была меньше в группе дронедарона ($p=0,03$). Заканчивая обзор данных работ, отметим, что в исследовании ATHENA тяжесть ХСН была существенно меньше, чем в исследовании ANDROMEDA, что не могло не повлиять на его результаты.

Следующий этап исследований по первичной профилактике ВСС и общей смертности заключался в сравнении эффективности ИКД и медикаментозной терапии у больных высокой группы риска: в основном, это больные ИБС со сниженной ФВ ЛЖ ($<30-40\%$), перенесшие ИМ, или (реже) с ХСН неишемического происхождения.

В исследовании MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) [25] сравнивалась эффективность ИКД и антиаритмических препаратов (80% больных получали амиодарон) в первичной профилактике смерти у 196 больных ИБС после ИМ с ФВ ЛЖ $<35\%$. Все больные имели спонтанную неустойчивую ЖТ (её наличие подтверждалось длительным мониторингом ЭКГ) и индуцированную инвазивным электрофизиологическим исследованием (ЭФИ) устойчивую ЖТ, не купирувавшуюся в/в введением новокаинамида. Исследование было досрочно прекращено из-за существенно более низкой общей смертности у больных с ИКД (15% и 38%; ОР — 0,46 [95% ДИ — 0,26-0,82]; $p=0,009$). Несмотря на впечатляющие результаты данной работы, она вызвала ряд критических замечаний: в частности, отмечалось, что в группе больных с ИКД значительно чаще использовались бета-блокаторы, а у 10% больных группы антиаритмической терапии применялись антиаритмические

препараты I класса. Однако исследование MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial) [26], выполненное по протоколу, подобно тому, который использовался в исследовании MADIT, подтвердило его результаты.

Исследование MADIT-II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II — 1232 больных после ИМ, наблюдение 20 месяцев) [27] расширило показания для применения ИКД у больных ишемической кардиомиопатией с ФВ ЛЖ 30% и меньше. Для включения в него не требовалось проведения инвазивного ЭФИ с целью индукции ЖА. Из исследования исключались больные с ХСН IV ФК по NYHA, имеющие устойчивую ЖТ, а также те, кому была проведена реваскуляризация миокарда в течение предшествующих 3 месяцев. Данное исследование продемонстрировало, что в группе больных, у которых не менее чем через 30 дней после ИМ фракция выброса ЛЖ остается ниже 30%, выживаемость при ИКД на 31% больше ($p=0,016$), чем при проведении современной фармакотерапии (табл. 2).

Напомним, что в указанном нами ранее исследовании SCD-HeFT эффективность ИКД в снижении смертности у больных как с ишемической, так и с неишемической кардиомиопатиями также была выше, чем при медикаментозном лечении, включавшем ингибиторы АПФ, бета-блокаторы и амиодарон. В то же время, его результаты показали, что ИКД, вероятно, способны снижать риск смерти только у больных с умеренно выраженной систолической ХСН. С другой стороны, в исследованиях CABG-PATCH [28] и DINAMIT [29] не продемонстрировано преимущества ИКД перед фармакотерапией. Так, в исследовании CABG-PATCH (900 больных ИБС; ФВ ЛЖ $<36\%$ и наличие поздних потенциалов желудочков) у больных, рандомизированных на две группы (операция КШ плюс имплантация КД и контрольная группа — только КШ), не было различий в общей смертности при наблюдении в течение 32 месяцев. В исследовании DINAMIT (674 больных с ИМ и реду-

Таблица 2. Результаты исследования MADIT-II

	ИКД (n=742)	Фармакотерапия (n=490)	ОР (95% ДИ)	p
Общая смертность	105 (14,2%)	97 (19,8%)	0,69 (0,51-0,93)	0,016

цированной сократительной функцией ЛЖ — ФВ ЛЖ $\leq 35\%$) ИКД, несмотря на достоверное уменьшение внезапной смерти (ОР — 0,42; 95% ДИ — 0,22-0,83; $p=0,009$), также не влияли на общую смертность ($p=0,66$).

Анализ результатов 10 исследований по первичной профилактике смерти ИКД (MADIT, MADIT-II, MUSTT,

SCD-HeFT, CAT, AMIOVIRIT, COMPANION, DEFINITE, CABG-Patch, DINAMIT) у 7253 больных с потенциально злокачественными ЖА и/или систолической дисфункцией ЛЖ показал, что они снижают относительный риск общей смертности по сравнению с группой фармакотерапии на 25% (18,5% и 26,4%; OR — 0,75 [95% ДИ — 0,63-0,21]; $p=0,003$) [30].

Заключение

Таким образом, для улучшения прогноза жизни при потенциально злокачественных ЖА и/или систолической дисфункции ЛЖ (в основном, это больные ИБС, перенесшие ИМ) целесообразно назначение бета-блокаторов без ВСА, так как они имеют наибольшую клиническую доказательную базу из всех современных антиаритмических средств в первичной профилактике смерти. В то же время, учитывая все ранее изложенное, амиодарон не является основным препаратом, который следует применять с этой целью (особенно у больных с ишемической кардиомиопатией и ХСН III-IV ФК по NYHA). Однако, вероятно, он может использоваться при высоком риске ВСС и наличии противопоказаний к бета-блокаторам, если отсутствует возможность имплантации КД. Результаты исследо-

ваний последних 15 лет продемонстрировали, что имплантация КД может быть эффективнее, чем современное медикаментозное лечение, для первичной профилактики смерти у определенных групп больных высокого риска. Эксперты АСС/АНА/НРС [31] рекомендуют следующие показания для имплантации КД с целью первичной профилактики смерти:

1. ФВ ЛЖ <30% у больных, перенесших ИМ менее 40 дней назад и имеющих ХСН I ФК по NYHA (класс I, уровень доказательства A);
2. ФВ ЛЖ <35% у больных, перенесших ИМ менее 40 дней назад и имеющих ХСН II или III ФК по NYHA (класс I, уровень доказательства A);
3. ФВЛЖ <35% у больных с неишемической дилатационной кардиомиопатией и ХСН II или III ФК по NYHA (класс I, уровень доказательства B);
4. неустойчивая ЖТ у больных ИБС, перенесших ИМ и имеющих ФВЛЖ <40%, у которых при ЭФИ индуцируется ФЖ или устойчивая ЖТ (класс I, уровень доказательства B).

Очевидно, требуется дальнейшее уточнение показаний к применению ИКД — конкретизация критериев индивидуального риска развития аритмической смерти.

Литература

1. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace* 2006; 8(9): 746-837.
2. Cardiac arrhythmia suppression trial (CAST) investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321(6): 406-412.
3. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. The cardiac arrhythmia suppression trial II investigators. *N Engl J Med* 1992; 327(4): 227-233.
4. Morganroth J., Goin J.E. Quinidine-related mortality in the short-to-medium term treatment of ventricular arrhythmias: a meta-analysis. *Circulation* 1991; 84(5): 1977-1983.
5. Teo K.K., Yusuf S., Furberg C.D. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. *JAMA* 1993; 270(13): 1589-1595.
6. Antman E.M. ST-elevation myocardial infarction: management. In: Braunwald E., Zipes L., Libby P., Bonow R (eds). *Heart disease*. Philadelphia: W.B. Saunders company; 2005. p.1167-1226.
7. Gottlieb S.S., MacCarter 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.
8. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 1982; 247(12):1707-1714.
9. Freemantle N., Cleland J.G., Young P. et al. Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318(7200): 1730-1737.
10. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004; 110(5): 588-636.
11. Dargie H.J. Effect carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001; 357(9266): 1385-1390.
12. Cairns J.A., Connolly S.J., Roberts R., Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997; 349(9053): 675-682.
13. Julian D.G., Camm A.F., Frangin G. et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349(9053): 667-674.
14. Singh S.N., Fletcher R.D., Fisher S.G. et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995; 333(2): 77-82.
15. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials. *Lancet* 1997; 350(9089): 1417-1424.
16. Doval H.C., Nul D.R., Grancelli H.O. et al. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent markers of increased mortality due to sudden death. GESICA-GEMA investigators. *Circulation* 1996; 94(12): 3198-3203.
17. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. Amiodarone or implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352(3): 225-237.
18. Thomas K.L., Al-Khatib S.M., Lokhnygina Y. et al. Amiodarone use after acute myocardial infarction complicated by heart failure and/or left ventricular dysfunction may be associated with excess mortality. *Am Heart J* 2008; 155(1): 87-93.
19. Piccini J.P., Berger J.S., O'Connor C.M. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2009;30(10):1245-53.
20. Bontieff F., Boissel J.-P., Connolly S.J. Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators. *Circulation* 1999; 99(17): 2268-2275.
21. Julian D.G., Prescott R.J., Jackson F.S., Szekely D. Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. *Lancet* 1982; 1(8282): 1142-1147.
22. Sager P.T. New advances in class III antiarrhythmic drug therapy. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15(1): 41-53.
23. Kober L., Torp-Pedersen C., McMurray J.J. et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358(25): 2678-2687.
24. Hohnloser S.H., Crijns H.J., van Eickels M. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360(7): 668-678.
25. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S. et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335(26): 1933-1940.
26. Buxton A.E., Lee K.L., Fisher J.D. et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341(25): 1882-1890.
27. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J. et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346(12): 877-883.
28. Bigger J.T. Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997; 337(22): 1569-1575.
29. Hohnloser S.H., Kuck K.H., Dorian P. et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351(24): 2481-2488.
30. Nanthakumar K., Epstein A.E., Kay G.N. et al. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(11): 2166-2172.
31. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *Circulation* 2008; 117(21): e350-e408.

Поступила 17.08.2010
Принята в печать 11.10.2010

ПРОБЛЕМА ВЫБОРА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ НА ПРИМЕРЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

С.Ю. Марцевич^{1,2*}, Н.П. Кутишенко¹, Ю.В. Лукина^{1,2}

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

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

Проблема выбора лекарственного препарата с позиций доказательной медицины на примере бета-адреноблокаторов

С.Ю. Марцевич^{1,2*}, Н.П. Кутишенко¹, Ю.В. Лукина^{1,2}

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

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

Приводятся основные принципы, на которых строится стратегия выбора бета-адреноблокаторов (БАБ). Внимание сконцентрировано на фактах, касающихся вопросов доказательной базы различных БАБ в отношении влияния на исходы сердечно-сосудистых заболеваний. С этой точки зрения рассматриваются показания к назначению БАБ и безопасность их длительного приема.

Наличие убедительных данных о влиянии на прогноз заболевания должны быть основой выбора любого БАБ, который должен назначаться в тех же дозах, в которых он применялся в крупных рандомизированных исследованиях.

Ключевые слова: проблема выбора лекарственного препарата; риск сердечно-сосудистых осложнений, бета-адреноблокаторы.

РФК 2010;6(6):876-881

The choice of drug from the standpoint of evidence-based medicine: case study of beta-blockers

S.Yu. Martsevich^{1,2*}, N.P. Kutishenko¹, Yu.V. Lukina^{1,2}

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

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

Basic principles of beta-blockers choice strategy are presented. Attention is focused on the facts concerning the evidence base for effects of various beta-blockers on the outcomes of cardiovascular diseases. Beta-blocker indications and safety of their long-term use are considered from this point of view. Convincing data about beta-blocker impact on the prognosis of cardiovascular disease should be the reason for any beta-blocker choice, as well as choice of their doses which were tested in large randomized trials.

Key words: drug choice, cardiovascular risk, beta-blockers.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):876-881

*Автор, ответственный за переписку: smartsevich@gnicpm.ru

Введение

Несомненным достижением современной кардиологии является продемонстрированная в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) возможность снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Эта возможность была реализована на практике во многих развитых странах мира и выразилась в снижении показателей смертности. Наиболее очевидное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь от ИБС, было в США, причем специально проведенный анализ показал, что в значительной степени это снижение смертности от ИБС объяснялось использованием современных лекарственных препаратов с доказанным действием на исходы сердечно-сосудистых заболеваний.

Препараты, спасающие жизнь

Препараты, продемонстрировавшие в РКИ спо-

собность влиять на показатели смертности и вероятность тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, мозгового инсульта), стали называть препаратами, спасающими жизнь (life-saving drugs). К ним, в первую очередь, относятся антиагреганты, рекомендованные к обязательному назначению в острой стадии инфаркта миокарда (ИМ), а также как средство вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС); тромболитики, назначаемые в острой стадии ИМ; бета-адреноблокаторы (БАБ) — после перенесенного ИМ и при хронической сердечной недостаточности (ХСН); ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), назначаемые после перенесенного ИМ, при наличии признаков сердечной недостаточности, а также антигипертензивные препараты.

Проблема замены лекарств

Следует учитывать, что данные о влиянии лекарственных препаратов на выживаемость больных были получены в строго контролируемых исследованиях, проводящихся по жестким протоколам, предполагающих тщательный контроль над приемом лекарства, его эффективностью и безопасностью. Поэтому возникает вопрос: реально ли добиться полученного в этих исследованиях результата в отношении улучшения прогноза заболева-

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

Лукина Юлия Владимировна — к.м.н., с.н.с. того же отдела, ассистент той же кафедры

Кутишенко Наталья Петровна — д.м.н., руководитель лаборатории того же отдела

ния в обычной клинической практике? Очевидно, что для того, чтобы добиться аналогичного результата, необходимо как минимум назначать те же лекарства в тех же дозах и обеспечивать такую же приверженность терапии, как и в проведенных исследованиях.

Не секрет, что в обычной клинической практике далеко не всегда есть возможность соблюдать условия, названные выше, даже если врач и захочет это сделать. По тем или иным причинам врач должен будет заменять лекарственные препараты, причем окончательный результат, по-видимому, будет зависеть от того, насколько будут эквивалентны произведенные замены. Обсуждая эквивалентность замены лекарственных препаратов, необходимо выделять их различные типы, среди которых, в первую очередь, обозначить следующие:

1. Всегда ли эквивалентна замена одного препарата на другой внутри одного и того же класса (проблема "класс-эффекта")?

2. Всегда ли эквивалентна замена одной лекарственной формы препарата на другую?

3. Всегда ли препарат одинаково действует, если он представлен различными солями, изомерами и пр.?

4. Всегда ли одинаково действие одного и того же препарата, если он представлен оригинальным препаратом и скопированным (дженериком)? В этом случае, по-видимому, неодинаковость эффекта может объясняться только присутствием в дженерике каких-то дополнительных компонентов — наполнителей, примесей и т.д.

На чем строится стратегия выбора препарата

Безусловно, прямым ответом на поставленные выше вопросы было бы проведение прямых сравнительных РКИ. Однако далеко не всегда мы располагаем результатами таких РКИ даже при решении вопроса об эквивалентности препаратов внутри класса (как правило, из-за физической невозможности провести такое количество сравнительных исследований). Что касается эквивалентности разных лекарственных форм, солей, изомеров, то мы чаще всего либо располагаем данными небольших краткосрочных РКИ, либо вынуждены обращаться к данным доклинических исследований на здоровых добровольцах и исследований, выполненных "in vitro" (фармацевтическая эквивалентность). Результаты последних при решении вопроса об эквивалентности различных солей одного и того же препарата, а также оригинальных препаратов и дженериков, как правило, вполне достаточно. Вопрос о роли соли в составе препарата остается предметом научных дискуссий. Известно, что эффективность препарата зависит от его концентрации, а вид соли определяет различия в фармакокинетике. В соответствии с определением EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal

Products), различные соли, сложные эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы производных действующего вещества считаются той же активной субстанцией, если они существенно не отличаются по свойствам с точки зрения безопасности и/или эффективности [1]. Однако существует и другая точка зрения, когда различные соли или эфиры препаратов рассматриваются как фармацевтически альтернативные продукты наряду с различными лекарственными формами одного и того же препарата [2].

По поводу эквивалентности препаратов внутри класса часто высказываются прямо противоположные суждения, основная причина которых, как отмечалось выше, — отсутствие объективных данных в виде РКИ. Возникает вопрос: если нет данных прямых сравнений, надо ли отдавать предпочтение в реальной практике именно тем препаратам, которые использовались в конкретных РКИ или же можно смело заменять внутри класса одни препараты на другие, руководствуясь какими-либо другими принципами (например, удобством приема препарата, какими-то дополнительными свойствами, на которых нередко делают акцент, не обращая внимания на доказанность пользы от этих свойств)?

Необходимо отметить, что практика решения этих вопросов может значительно отличаться в разных ситуациях и разных странах. Можно обратиться к опыту американской FDA (Food and Drug Administration), занимающейся в том числе регистрацией показаний к назначению лекарственных препаратов. Последняя, как правило, решает этот вопрос весьма строго, исходя из данных РКИ с конкретным лекарственным препаратом, не экстраполируя их на другие препараты этого же класса и другие лекарственные формы этого же препарата (с нашей точки зрения, такой подход использования конкретного препарата только в тех случаях, когда он доказал свое действие, и отказ от перенесения этих свойств на другие, пусть и близкие ему препараты, наиболее полно соответствует общим принципам доказательной медицины).

Попытаемся кратко рассмотреть обозначенные выше проблемы на примере БАБ — группе препаратов, широко используемой в кардиологии, представленной более чем 15 препаратами, многие из которых обладают дополнительными свойствами и особенностями действия, иногда достаточно специфичными.

Бета-адреноблокаторы — препараты с доказанным влиянием на прогноз жизни

Бета-адреноблокаторы — группа препаратов, основным свойством которых является способность обратимо блокировать бета-адренергические рецепторы. Основным их достоинством является способность улучшать прогноз жизни больных, доказанная в многочис-

ленных РКИ, проводившихся с конца 60-х гг. XX века у разнообразных групп больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Единственной "претензией" к БАБ является то, что с момента проведения многих РКИ, доказавших положительное влияние БАБ на показатели смертности, изменилась в значительной степени основная терапия таких больных, в связи с чем возникает вопрос — можно ли все данные проводившихся ранее исследований переносить на современное лечение больных?

Так, например, основные исследования, в которых была четко доказана способность БАБ улучшать прогноз жизни больных ИБС, проводились до того, как стали широко использоваться такие методы лечения острого инфаркта миокарда, как тромболизис и коронарная ангиопластика, а также до того, как стали использоваться для вторичной профилактики ИБС такие препараты, как статины и ингибиторы АПФ. Тем не менее, других РКИ, выполненных с БАБ, у нас, видимо, не появится, и основные правила их использования в настоящее время нам придется решать, исходя из ранее проведенных РКИ.

Все ли бета-блокаторы одинаковы?

Несмотря на общую для всех БАБ способность блокировать бета-адренорецепторы, эти препараты различаются между собой по степени избирательности действия на разные подвиды этих рецепторов, а также по наличию дополнительных свойств. Существуют два основных типа бета-адренорецепторов — бета1 и бета2-адренорецепторы. Часть БАБ (пропранолол, надолол, карведилол и др.) действуют в одинаковой степени на оба типа бета-адренорецепторов, они называются неселективными. Другие (метопролол, атенолол, бисопролол и др.) в большей степени влияют на бета1-адренорецепторы, расположенные главным образом в сердце, поэтому они называются селективными (или кардиоселективными). Степень селективности разных БАБ различна, но всегда она существенно уменьшается с увеличением дозы препарата. Некоторые БАБ (ацебутолол, пиндолол, соталол, талинолол) обладают также и так называемой внутренней (или собственной) симпатомиметической активностью (BCA), т.е. совмещают в себе свойства антагониста и агониста. БАБ с BCA обладают менее выраженным влиянием на частоту сердечных сокращений. Однако клинические исследования показали, что БАБ с BCA обладают существенно менее выраженным влиянием на прогноз жизни, чем БАБ, не обладающие таким свойством.

Ряд БАБ обладают дополнительным свойством оказывать вазодилатирующее действие. Это достигается за счет наличия у них альфа1-адреноблокирующей активности (лабетолол, карведилол) либо за счет стимуляции синтеза оксида азота в эндотелии (небиволол).

Данные об основных БАБ приведены в табл. 1.

Прямых сравнений разных БАБ в крупных РКИ не-

много, причем в некоторых из них разные БАБ ставились в неравное положение (например, в исследовании COMET сравнивали неэквивалентные дозы метопролола тартрата и карведилола (85 мг/сут и 42 мг/сут, соответственно)) [3]. Обращает внимание также, что доказательная база разных БАБ в отношении влияния на исходы заболевания очень неодинакова. Общие сведения о показаниях к назначению БАБ, основанные на результатах крупных РКИ и в связи с этим одобренные FDA, приведены в табл. 2.

Артериальная гипертензия

Доказательства эффективности в виде снижения артериального давления (АД) (суррогатная конечная точка) имеют практически все используемые в настоящее время БАБ, соответственно, артериальная гипертензия (АГ) является показанием к назначению любого препарата из группы БАБ. Однако доказательная база в отношении влияния БАБ на вероятность осложнений АГ строится на основании крупных РКИ, в которых использовали в основном пропранолол, метопролола тартрат, атенолол — MAPHY (метопролола тартрат), MRC (атенолол), NAPPHY (метопролола тартрат, атенолол, пропранолол), STOP-Hypertension сравнение с плацебо (метопролола тартрат, пиндолол, атенолол) [6-9]. Прямых сравнений в длительных РКИ между разными БАБ у больных с АГ не проводилось.

Обращает внимание, что с новыми БАБ (бисопролол, бетаксолол, карведилол, метопролола сукцинат) не проводилось крупных РКИ с изучением их влияния на конечные точки. Однако возможность их широкого использования объясняется доказанной способностью влиять на суррогатную конечную точку — уровень АД, а также некоторыми дополнительными преимуществами, которые эти препараты имеют (удобство приема, несколько лучшая переносимость и пр.).

Хроническая ИБС

Большинство БАБ изучалось в качестве антиангинальных препаратов и может использоваться в этом качестве. Известен ряд относительно коротких РКИ, в которых сравнивали эффективность различных БАБ между собой, однако ни в одном из них не было выявлено достоверных различий между ними в выраженности антиангинального эффекта.

Перенесенный инфаркт миокарда

Далеко не все БАБ изучались у больных, перенесших ИМ. Доказательства влияния на показатели смертности у таких больных имеют тимолол, пропранолол и метопролола тартрат. Прямых сравнений между названными БАБ во влиянии на отдаленные результаты не проводилось. Назначение метопролола сукцината в исследовании COMMIT (в этом исследовании участвовали

Таблица 1. Свойства и суточные дозировки основных бета-адреноблокаторов

Препарат	Средняя суточная доза	Кратность приема (раз в сутки)	Период полужизни (часы)	Кардиоселективность	Внутренняя симпатомиметическая активность	Альфа-блокирующий эффект
Ацебутолол*	200-1200 мг/сут	2	3-4	Да	Да	Нет
Атенолол	50-100 мг/сут	1	6-9	Да	Нет	Нет
Бетаксолол	5-40 мг/сут	1	14-22	Да	Нет	Нет
Бисопролол	5-20 мг/сут	1	9-12	Да	Нет	Нет
Картеолол*	2,5-10 мг/сут	1	6	Нет	Да	Нет
Карведилол	12,5-50 мг/сут	2	7-10	Нет	Нет	Да
Карведилола фосфат (контролируемое высвобождение)*	20-80 мг/сут	1	10,6-11,5	Нет	Нет	Да
Лабеталол*	200-1200 мг/сут	2	3-6	Нет	Нет	Да
Метопролола тартрат**	50-200 мг/сут	2	3-7	Да	Нет	Нет
Метопролола сукцинат	50-400 мг/сут	1	3-7	Да	Нет	Нет
Надолол*	20-240 мг/сут	1	10-20	Нет	Нет	Нет
Небиволол	5-40 мг/сут	1	12-19	Да	Нет	Нет
Пенбутолол*	20 мг/сут	1	5	Нет	Да	Нет
Пиндолол	10-60 мг/сут	2	3-4	Нет	Да	Нет
Пропранолол	40-240 мг/сут	2	3-4	Нет	Нет	Нет
Пропранолол пролонгированный*	60-240 мг/сут	1	8-11	Нет	Нет	Нет
Тимолол	10-40 мг/сут	2	4-5	Нет	Нет	Нет

* — не зарегистрированы в настоящее время в Российской Федерации
 ** — существует лекарственная форма метопролола тартрата с замедленным высвобождением (средняя доза 50-200 мг/сут, кратность приема 1 раз в день)

45582 больных — больше, чем во всех исследованиях, в которых изучали влияние БАБ на прогноз жизни) не выявило достоверного влияния препарата ни на одну из первичных конечных точек — смерть, повторный инфаркт миокарда или остановка сердца либо смерть от любой причины. Дополнительный анализ показал, что назначение метопролола сукцината приводило к уменьшению риска реинфаркта и фибрилляции желудочков, однако повышало риск развития кардиогенного шока [10]. Можно обсуждать вопрос о том, почему в исследовании COMMIT не было получено отчетливого влияния метопролола сукцината на исходы заболевания: сказались особенности действия использовавшегося в нем метопролола сукцината или изменившиеся условия терапии таких больных. Однако, видимо, при лечении пациентов, перенесших ИМ, предпочтение должно отдаваться именно метопролола тартрату (что и было зафиксировано в документах FDA). У больных, перенесших ИМ и имеющих признаки сердечной недостаточности, доказанным влиянием на прогноз жизни больных обладает только карведилол (исследование CAPRICORN) [11].

Хроническая сердечная недостаточность

Доказанным влиянием на смертность больных обладают карведилол, метопролола сукцинат и бисопролол (исследования US Carvedilol, MERIT-HF, CIBIS-II) [12-14]. Назначение небиволола пожилым больным с сердечной недостаточностью снизило вероятность возникновения комбинированной конечной точки, однако при анализе влияния препарата на отдельные компоненты первичной конечной точки влияния небиволола на смертность больных выявлено не было [15]. Интересно, что FDA отказалась регистрировать сердечную недостаточность как показание к использованию небиволола в силу недостаточной доказанности его действия на показатели смертности (в рекомендациях Европейского общества кардиологов небиволол считают возможным использовать для лечения ХСН) [5].

Прямых сравнений в отношении влияния на исходы заболевания между 3 названными выше БАБ не проводилось. Во всех 3 исследованиях использовалась самая жесткая первичная конечная точка — общая смертность больных. Однако на основании результатов исследования COPERNICUS, в которое включались наиболее тяжелые больные с ХСН, делают вывод о пред-

Таблица 2. Показания к назначению БАБ (адаптировано из [4])

Препарат	АГ	Стабильная стенокардия	Предсердная аритмия	ХСН	Перенесенный инфаркт миокарда	Постинфарктная дисфункция ЛЖ (снижение сократительной функции)
Ацебутолол	Да	Да				
Атенолол	Да	Да			Да	
Бетаксолол	Да					
Бисопролол*	Да			Да (ESC)		
Картеолол	Да					
Карведилол	Да			I-IV ФК NYHA		Да
Карведилола фосфат (контролируемое высвобождение)	Да			I-IV ФК NYHA		Да
Лабеталол	Да					
Метопролола тартрат	Да	Да			Да	
Метопролола сукцинат	Да	Да		II-III ФК NYHA		
Надолол	Да	Да				
Небиволол*	Да			Да (ESC)		
Пенбутолол	Да					
Пиндолол	Да					
Пропранолол	Да	Да	Да			
Пропранолол пролонгированный	Да	Да	Да			
Тимолол	Да				Да	

ХСН — хроническая сердечная недостаточность. АГ — артериальная гипертензия. ЛЖ — левый желудочек

* — FDA не зарегистрировала хроническую сердечную недостаточность как показание к назначению этих препаратов. Для лечения хронической сердечной недостаточности они рекомендованы лишь Европейским обществом кардиологов (ESC) [4]

почтительности назначения именно карведилола при выраженной сердечной недостаточности [16].

Сахарный диабет

В ряде небольших РКИ, не отслеживавших исходы болезни, демонстрировали неблагоприятное влияние ряда БАБ на показатели углеводного обмена. В исследовании GEMINI было показано, что карведилол (в отличие от метопролола тартрата) не оказывает отрицательного влияния на обмен углеводов, показатели липидного обмена и массу тела [17]. Единственным крупным РКИ, в котором было продемонстрировано положительное влияние контроля АД с помощью БАБ у больных сахарным диабетом, было исследование UKPDS, в котором использовался атенолол [18]. Поэтому, по-видимому, именно этим двум БАБ следует отдавать предпочтение при необходимости назначить БАБ у больных с сахарным диабетом.

Безопасность лечения БАБ и побочные действия

Несмотря на различия в фармакологическом действии разных БАБ, прямых доказательств существенных

различий в отношении их безопасности не получено. Побочные эффекты при приеме БАБ являются общими для данного класса препаратов, а среди известных БАБ нет ни одного, который бы отличался существенно лучшим профилем безопасности. Наиболее характерными побочными эффектами являются брадикардия, гипотония и головокружение, реже встречаются такие побочные эффекты, как сексуальная дисфункция, различные дерматологические и желудочно-кишечные симптомы.

Частота регистрации побочных эффектов сильно отличается и зависит от основного сердечно-сосудистого заболевания: например, при назначении БАБ пациентам с сердечной недостаточностью побочные эффекты регистрируются намного чаще (примерно 94-96%), чем при их назначении пациентам со стабильной стенокардией (25-30%), при этом существенных отличий между БАБ в частоте побочных эффектов не выявлено. Также не обнаружено значимых отличий в частоте прекращения приема БАБ вследствие побочных явлений [19].

Мета-анализ исследований, в которых проводилось прямое сравнение БАБ у пациентов с артериальной ги-

пертонией, сердечной недостаточностью и стабильной стенокардией не выявил существенных различий между БАБ в частоте развития брадикардии. Также не было выявлено значимых различий в частоте регистрации головокружения. Отмечаемое в некоторых исследованиях у больных с сердечной недостаточностью увеличение частоты регистрации головокружения на фоне приема карведилола не подтверждается результатами других исследований. Данный факт можно связать с различиями как в четком определении этого симптома, так и методах его верификации [20]. Частота регистрации гипотензии в прямых сравнительных исследованиях различных БАБ существенно не отличалась. Например, в исследовании COMET было зарегистрировано 14% случаев гипотензии при приеме карведилола и 11% — метопролола. Однако следует учитывать, что в РКИ регистрировались далеко не все эпизоды гипотензии, а только случаи выбывания пациентов вследствие данного нежелательного явления. Объединенный анализ 12-ти исследований с участием 94492 пациентов выявил повышенный риск развития новых случаев сахарного диабета для атенолола и метопролола в сравнении с плацебо, диуретиками, ингибиторами АПФ и антагонистами кальция, при этом для атенолола этот риск был статистически значимым (95% CI 1,11 – 1,52, RR=1,30). Однако представленные данные должны восприниматься с определенной долей осторожности, поскольку мета-анализ не может учесть все организационные методические различия между исследованиями, которые могут отразиться на окончательных результатах [21].

Заключение

Таким образом, краткий анализ доказательной базы большого класса препаратов — БАБ — в отношении способности улучшать прогноз жизни больных демонстрирует весьма существенные различия между ними. Безусловно, доказательная медицина далеко не всегда может дать ответ на вопрос, есть ли клинически значимые различия между конкретными препаратами одного и того же класса из-за отсутствия прямых сравнительных РКИ. Тем не менее, не фармакологические различия и какие-то второстепенные особенности действия, а доказанность влияния конкретного препарата на показатели риска сердечно-сосудистых осложнений должна в первую очередь ложиться в основу выбора. Именно так строится политика определения показаний к использованию конкретных препаратов в западных странах, в первую очередь в США.

Иными словами, делая выбор между лекарствами, обладающими сходным действием, назначаемыми больным с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, врач должен в первую очередь отдавать предпочтение тем из них, для которых доказано влияние на прогноз заболевания в конкретной клинической ситуации, и не переносить свойства одного препарата на свойства другого. Следует помнить и то, что на получение эффекта (в отношении улучшения прогноза заболевания) можно, как правило, рассчитывать только в тех случаях, когда лекарство используется в тех же дозах, в которых оно использовалось в крупных рандомизированных исследованиях.

Литература

1. EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products). Bioequivalence Guidelines/Regulations. Available on: <http://www.gcphelpdesk.com/index.php/bioequivalence-guidelinesregulations>.
2. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006. Available on: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937__annex7_eng.pdf.
3. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9377):7–13.
4. Drug facts and comparisons. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins / Springhouse; 2009.
5. ESC Guidelines Desk Reference 2010: Compendium of Abridged ESC Guidelines 2010. 1st Edition. Springer Healthcare Ltd.; 2010. p.336.
6. Olsson G., Tuomilehto J., Berglund G. et al. Primary prevention of sudden cardiovascular death in hypertensive patients. Mortality results from the MAPHY study. *Am J Hypertens* 1991;4(2 Pt 1): 151–8.
7. Lever A.F., Brennan P.J. MRC working party. MRC trial of treatment in elderly hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 1993;15(6):941–2.
8. Wilhelmsson L., Berglund G., Elmfeldt D. et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987;5(5):561–72.
9. Dahlöf B., Lindholm L.H., Hansson L. et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338(8778):1281–5.
10. Chen Z.M., Pan H.C., Chen Y.P. et al. Commit (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous than oral metoprolol in 45582 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9497):1622–32.
11. Dargie H.J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357(9266):1385–90.
12. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334(21): 1349 – 55.
13. Hjalmarson Å., Goldstein S., Fagerberg B. et al. mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure. The Metoprolol CR/XL Randomized International Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000;283(10):1295–302.
14. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9146):9–13.
15. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J.S. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORES). *Eur Heart J* 2005; 26(3): 215–225.
16. Packer M., Fowler M., Rouleau J. COPENICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial). A multicenter randomized double-blind, placebo-controlled study to determine the effect of carvedilol on mortality in severe congestive heart failure (abstract). *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13(1):24.
17. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. et al. Metabolic Effects of Carvedilol vs Metoprolol in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 292(18): 2227–2236.
18. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317(7160):713–20.
19. Helfand M., Peterson K., Christensen V. et al. Drug Class Review. Beta Adrenergic Blockers. Final Report, update 4. 2009 by Oregon Health & Science University Portland, Oregon. Available on: http://derp.ohsu.edu/final/BB_Final_Report_Update%204_09_JUL.pdf.
20. Metra M., Guibini R., Nodari S. et al. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 2000; 102(5): 546–551.
21. Bangalore S., Parkar S., Grossman E., Messerli F.N. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of the new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007; 100(8): 1254–1262.

Поступила 03.12.2010
Принята в печать 08.12.2010

РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ «ADMA-eNOS»—АССОЦИИРОВАННЫХ ПУТЕЙ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

М.В. Покровский*, Н.Г. Филиппенко, М.В. Корокин, В.В. Гуреев, Т.Г. Покровская, А.А. Барсук, Л.В. Корокина, Е.В. Проскурякова, Н.В. Мальцева, О.В. Левашова, О.С. Гудырев, А.С. Белоус, О.С. Полянская

Курский государственный медицинский университет. 305000, Курск, ул. К.Маркса, 3

Реалии и перспективы фармакологической коррекции «ADMA-eNOS»—ассоциированных путей при преэклампсии

М.В. Покровский*, Н.Г. Филиппенко, М.В. Корокин, В.В. Гуреев, Т.Г. Покровская, А.А. Барсук, Л.В. Корокина, Е.В. Проскурякова, Н.В. Мальцева, О.В. Левашова, О.С. Гудырев, А.С. Белоус, О.С. Полянская

Курский государственный медицинский университет. 305000, Курск, ул. К.Маркса, 3

Метилированные аналоги L-аргинина — асимметричный диметиларгинин (ADMA) и монометиларгинин (L-NMMA) — являются эндогенными ингибиторами NO-синтазы (eNOS). Концентрация ADMA в материнской плазме гораздо выше у женщин с преэклампсией, а ее повышение у беременных рассматривается как предиктор преэклампсии. В проводимых ранее исследованиях нами было показано, что L-аргинин на ADMA-подобной модели L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции эффективно увеличивал активность eNOS и продукцию оксида азота. Эффективными на данной модели оказались активатор eNOS (резвератрол), антиоксиданты, потенцированные поликлональные антитела к eNOS и др. Более того, определенное развитие получили исследования эндотелиопротективной активности на других «ADMA-eNOS-ассоциированных» экспериментальных моделях «метаболического X-синдрома, гомоцистеин-индуцированной, гипозэстроген-индуцированной, сепсис-индуцированной эндотелиальной дисфункции и эндотелиальной дисфункции при реактивном поствакцинальном васкулите».

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, преэклампсия, ADMA, eNOS.

РФК 2010;6(6):882–887

Realities and prospects for pharmacological correction of «ADMA-eNOS»-associated ways in preeclampsia

M.V. Pokrovsky*, N.G. Filipenko, M.V. Korokin, V.V. Gureyev, T.G. Pokrovskaya, A.A. Barsuk, L.V. Korokina, E.V. Proskuryakova, N.V. Maltseva, O.V. Levashova, O.S. Gudyrev, A.S. Belous, O.S. Polyanskaya

Kursk State Medical University. Karla Marxa ul. 3, Kursk, 3305000 Russia

Methylated analogs of L-arginine - asymmetric dimethylarginine (ADMA) and monomethylarginine (L-NMMA) - are endogenous inhibitors of endothelial NO-synthase (eNOS). ADMA level in maternal plasma is increased in women with preeclampsia. The high level of ADMA is one of the predictors of preeclampsia. L-arginine increases the activity of eNOS and production of nitric oxide in the ADMA-similar model of L-NAME-induced endothelial dysfunction. ENOS activator (resveratrol), antioxidants, potentiated polyclonal antibodies to eNOS and others agents have been effective in this model. Studies of endothelioprotective activity in other «ADMA-eNOS-associated» experimental models of metabolic syndrome and homocysteine-induced, gipoestrogen-induced sepsis-induced endothelial dysfunction and endothelial dysfunction in postvaccinal vasculitis have been developed.

Key words: endothelial dysfunction, preeclampsia, ADMA, eNOS.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):882–887

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mvpokrovskiy@pharmstd.ru

Введение

Изучение роли эндотелия в патогенезе многих патологических состояний привело к пониманию и развитию концепции о нем как о мишени для профилактики и лечения данных патологий. Как известно, эн-

дотелиальная дисфункция (ЭД) рассматривается как предиктор целого ряда заболеваний, в том числе артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, а также патогенетический компонент органических повреждений при сахарном диабете, гипозэстрогенных и других состояниях [1].

Среди избытка биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, важнейшим является оксид азота — NO. Нормально функционирующий эндотелий отличается непрерывной базальной выработкой NO с помощью эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) из L-аргинина. Это необходимо для поддержания нормального базального тонуса сосудов. В то же время, NO обладает ангиопротективными свойствами, подавляя пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и моноцитов [1] и предотвращая тем самым патологическую перестройку сосудистой стенки (ремоделирование), прогрессирование атеросклероза.

ЭД проявляется снижением образования и биодоступности оксида азота (NO) при одновременном повышении уровня супероксид-аниона и продукции мощных вазоконстрикторов, что приводит к дисбалансу медиаторов, обеспечивающих в норме эндотелий-зависимые процессы [2].

Недостаток L-аргинина может вызываться диетическими факторами, повышением активности аргиназы

Сведения об авторах:

Покровский Михаил Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии КГМУ

Филиппенко Николай Григорьевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии КГМУ

Корокин Михаил Викторович — к.м.н., докторант кафедры нормальной физиологии КГМУ

Гуреев Владимир Владимирович — к.м.н., н.с. Научно-исследовательского института экологической медицины КГМУ

Покровская Татьяна Григорьевна — к.м.н., с.н.с. того же института

Барсук Анна Александровна — аспирант кафедры фармакологии КГМУ

Корокина Лилия Викторовна — к.м.н., соискатель кафедры фармакологии КГМУ

Проскурякова Елена Витальевна — соискатель той же кафедры

Мальцева Наталья Викторовна — заочный аспирант той же кафедры

Левашова Оксана Владимировна — к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии КГМУ

Гудырев Олег Сергеевич — к.м.н., докторант той же кафедры

Белоус Александр Сергеевич — к.м.н., докторант кафедры фармакологии КГМУ

Полянская Оксана Сергеевна — студентка 6 курса лечебного факультета КГМУ

(фермент, разрушающий L-аргинин), окисленными липопротеидами низкой плотности, увеличением присутствия эндогенного ингибитора eNOS — асимметричного диметиларгинина (ADMA) и NG-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) [3]. Как следствие, происходит нарушение метаболизма и мембранного транспорта L-аргинина, что в результате приводит к существенным сдвигам в редокс-окислительных компонентах eNOS, при этом биосинтез NO резко снижается.

Несмотря на то, что в патогенезе преэклампсии обнаружено множество факторов, в последние годы наибольшее внимание уделяется эндотелиальной дисфункции [4]. Плацентарная ишемия приводит к высвобождению многочисленных плацентарных факторов, которые оказывают серьёзное влияние на кровоток и регуляцию сосудистого русла [5,6]. Эти факторы включают в себя рецептор-1 растворимого фактора роста эндотелия сосудов (VEGF; sFlt-1) [6-8], аутоантитело к рецептору 1 типа ангиотензина II (AT1-AA) [9,10] и цитокины (фактор некроза опухоли (TNF-α)) [3,11], которые по очереди формируют масштабную дисфункцию эндотелия материнских сосудов [5,6]. Последняя проявляется усиленным образованием эндотелина, активных форм кислорода (ROS), тромбоксана, 20-гидроксизйкозатетраеновой кислоты (20-HETE) и повышенной чувствительностью к ангиотензину II [12]. Кроме этого, преэклампсия также связана с уменьшенным формированием сосудорасширяющих факторов (NO и простациклин) [13]. Эти изменения в функции сосудов ведут не только к гипертензии, но и к дисфункции многих органов, особенно у женщин с ранним проявлением преэклампсии [13,14].

Метилированные аналоги L-аргинина — асимметричный диметиларгинин (ADMA) и монометиларгинин (L-NMMA) — являются эндогенными ингибиторами эндотелиальной окиси азота (eNOS) [13].

В последние годы обнаружено, что концентрации ADMA в материнской плазме гораздо выше у женщин с преэклампсией [11] и что повышенные концентрации ADMA являются одними из предикторов преэклампсии [11,15,16].

Таким образом, сформировался фармакологический путь «ADMA-eNOS» при преэклампсии, который явился одним из объектов настоящего исследования.

В проводимых ранее исследованиях нами было показано, что L-аргинин как монотерапия, так и в сочетании с антигипертензивными средствами на ADMA-подобной модели L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции эффективно увеличивал активность эндотелиальной NO-синтазы и продукцию оксида азота, а также предотвращал развитие эндотелиальной дисфункции у крыс-самцов [2,13]. Эффективными на данной модели оказались активатор eNOS (резвератрол), антиоксиданты, потенцированные поликло-

нальные антитела к eNOS [13,17-22] и др. Более того, определенное развитие получили исследования эндотелиопротективной активности на других «ADMA-eNOS-ассоциированных» экспериментальных моделях метаболического-X синдрома, гомоцистеин-индуцированной [23], гипэстроген-индуцированной, сепсис-индуцированной эндотелиальной дисфункции и эндотелиальной дисфункции при реактивном поствакцинальном васкулите.

В связи с вышеизложенным, целью настоящего обзора явилось освещение и обобщение литературных данных о механизмах, вовлеченных в регуляцию функции сосудистого эндотелия, и формирование возможных путей фармакологической коррекции преэклампсии.

Путь «ADMA-eNOS»

Прежде всего, следует обратить внимание на то, что эндотелиальная дисфункция может стать результатом снижения выработки эндотелием NO. Повышенные концентрации ADMA действуют как эндогенный ингибитор NOS, что способствует развитию зависящей от эндотелия дисфункции сосудов при диабете, гипертензии, гиперхолестеринемии и ожирении [13,24,25]. Мы считаем, есть все основания полагать, что первым и наиболее важным является путь «ADMA-eNOS».

Путь «ADMA-окислительный стресс»

Помимо препятствования синтезу NO посредством конкурентного ингибирования NOS, ADMA может способствовать разрыву ферментной активности NOS и преобразовывать NOS в генератор супероксида [26]. Предполагается, что такая разрывающая активность ADMA в дальнейшем способствует дисфункции сосудов и может играть значимую роль в патогенезе преэклампсии, выступая в качестве источника окислительного стресса сосудов [26].

Роль ангиогенных факторов роста (VEGF и PlGF) и их рецепторов

Совсем недавно обнаружился повышенный интерес к роли ангиогенных факторов роста (VEGF и PlGF) и их рецепторов (sFlt-1, антиангиогенный) в патогенезе преэклампсии [6-8]. ADMA является другой важной молекулой, способной оказывать негативное влияние на развитие кровеносных сосудов (ангиогенез) при беременности и преэклампсии. В частности, негативное влияние на развитие кровеносных сосудов оказывают высокие концентрации ADMA [16] и ангиогенная активность факторов роста (эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), плацентарный фактор роста (PlGF) и основной фактор роста фибробластов (bFGF)) опосредуются зависящим от окиси азота механизмом, который ингибируется ADMA [16]. Также сообщалось

о том, что ADMA снижает экспрессию VEGF в культивируемых эндотелиальных клетках и, следовательно, может оказывать негативное влияние не только на активность фактора роста, но и на его выработку [16]. Поэтому весьма интересным является размышление о том, что на раннем сроке беременности между проангиогенными факторами роста (VEGF и PIGF) и антиангиогенными факторами (такими как ADMA и sFlt-1) возможно наличие взаимодействий, способных повлиять на риск развития преэклампсии.

Вовлечение диметиламиногидролазы диметиларгинина

Механизм, отвечающий за наличие высоких концентраций ADMA в плазме женщин, у которых впоследствии развивается преэклампсия, остаётся неизвестным. ADMA возникает в результате катаболизма (разложения) белков, содержащих остатки метилированного аргинина. Когда метилированные белки подвергаются процессу катаболизма, остатки метилированного аргинина высвобождаются в материнский кровоток. Основным путём разрушения ADMA является путь деградации посредством фермента диметиламиногидролазы диметиларгинина (DDAH). DDAH имеет две изоформы: DDAH I и DDAH II. Изоформа DDAH II является базисной изоформой в эндотелиальных клетках и плаценте. Предполагается, что снижение активности DDAH является первостепенным механизмом, посредством которого происходит повышение концентрации ADMA. Весомым является предположение о том, что окислительный стресс является важным фактором, который способствует патогенезу преэклампсии и ингибирует активность DDAH [27].

Кроме этого, концентрации ADMA (подобно концентрациям других аминокислот) испытывают негативное влияние со стороны выделительной функции почек. Концентрации ADMA снижаются в ходе беременности (в сравнении с небеременными женщинами). Следовательно, у женщин с развивающейся преэклампсией концентрации ADMA могут повышаться вторично, что приведёт к избыточному производству остатков метилированного аргинина в белках, степень метаболизма ADMA посредством DDAH может снижаться, или же высокие концентрации ADMA могут стать результатом изменений почечной функции [3,6,9].

Система «ET-1- TNF-α»

Другим важным эндотелиальным фактором, который может играть свою роль при преэклампсии, является эндотелин-1 (ET-1). Несмотря на то, что отсутствуют существенные изменения циркулирующих концентраций ET-1 при умеренных формах преэклампсии, вопрос о потенциальной роли ET-1 в качестве паракринного или аутокринного агента при эклампсии остаётся в цент-

ре внимания [23,28]. Сыворотка беременных крыс, подверженных воздействию хронических снижений давления маточной перфузии, повышает степень генерации ET-1 культивируемыми эндотелиальными клетками [28]. Точный механизм, связывающий усиленную почечную генерацию ET-1 с плацентарной ишемией беременных крыс или женщин в состоянии преэклампсии, остаётся неясным. Одним возможным механизмом для усиленной генерации ET-1 является транскрипционная регуляция гена ET-1 посредством фактора некроза опухоли (TNF-α). Содержание TNF-α повышено у женщин, находящихся в состоянии преэклампсии. Ла-Марка и его коллеги сообщили о том, что хроническая/постоянная инфузия TNF-α беременным крысам существенным образом повышает кровяное давление [9,14]. Повышение артериального давления, формируемое двух- и трёхкратным повышением уровня/концентрации TNF-α в плазме беременных крыс, связано с существенным повышением степени локальной генерации ET-1 в почках, плаценте и сосудистой сети [14]. Кроме того, повышение среднего артериального давления в ответ на TNF-α полностью устранялось у беременных крыс, которые получали антагонист рецептора ET_A [14]. Все вышеизложенное позволяет сделать предположение о существовании еще одного пути «ET-1- TNF-α», где эндотелин (посредством активации рецептора ET_A) играет важную роль в процессе опосредования гипертензии (индуцируемой TNF-α) [8,25].

Система «ренин-ангиотензин»

В ходе обычной беременности активность ренина и уровень ангиотензина II (AT II) в плазме являются повышенными, но, несмотря на это, чувствительность сосудов к AT II является пониженной [29]. Напротив, при преэклампсии наблюдается явное повышение чувствительности к AT II [10]. Хотя механизм, лежащий в основе данных наблюдений, остаётся неясным, существует значительное число работ, позволяющих констатировать, что система «ренин-ангиотензин» безусловно вовлечена в патогенез преэклампсии [12].

Плацентарная ишемия, TNF-α - AT1-AA

У женщин в состоянии преэклампсии обнаружено наличие повышенных концентраций AT1-AA [11]. Повышенные уровни AT1-AA у женщин с преэклампсией сохраняются и после родов, что связано с резистентностью к инсулину и sFlt-1 [25]. По-видимому, AT1-AA отвечает за множество эффектов в нескольких различных тканях, которые варьируются от повышенной мобилизации внутриклеточного Ca²⁺ до активации моноцитов и стимуляции выработки интерлейкина IL-6 из мезангиальных клеток [10]. Другим эффектом, связанным с рецептором AT1, является стимуляция экспрессии sFlt-1 из клеток трофобластов [10]. Несмотря на то, что

это подразумевает роль AT1 в качестве центрального медиатора нескольких путей преэклампсии, специфические механизмы, которые ведут к избыточной генерации, и механизмы, посредством которых AT1-AA повышает кровяное давление в ходе беременности, остаются неясными. При этом было показано, что плацентарная ишемия у беременных крыс связана с повышенными циркулирующими концентрациями AT1-AA [10]. Кроме этого, хроническое повышение уровня TNF- α у беременных крыс также было связано с повышенной генерацией AT1-AA. Наконец, гипертензия, возникающая как ответ на плацентарную ишемию у беременных крыс, а также как ответ на длительную инфузию TNF- α беременным крысам, заметно ослаблялась посредством антагонизма рецептора AT1.

Роль метаболического синдрома

Существуют и другие сопутствующие состояния (такие как ожирение, диабет, гиперлипидемия и гипергомоцистеинемия), в отношении которых были выдвинуты предположения о том, что они являются потенциальными факторами, способствующими эндотелиальной дисфункции при преэклампсии [16,30]. Недавние исследования указали на связь между элементами метаболического синдрома (такими как повышенные концентрации триглицеридов и свободных жирных кислот в сыворотке, резистентность к инсулину и непереносимость глюкозы) и возникновением преэклампсии [24]. В действительности, резистентность к инсулину может предвещать проявление преэклампсии [26]. Несмотря на то, что уровни липидов в плазме повышены при нормальной беременности, концентрации богатых триглицеридами липопротеинов и незатерифицированных жирных кислот повышены в еще большей степени у женщин с развивающейся преэклампсией. Существенно завышенная концентрация триглицеридов в плазме женщин с преэклампсией связана с повышенными концентрациями липопротеинов низкой плотности. Скорее всего, метаболические факторы, объединенные в X-синдром, могут способствовать развитию эндотелиальной дисфункции при преэклампсии, и в этом смысле они являются еще одной мишенью для фармакологической коррекции при преэклампсии.

Система «eNOS-тетрагидробиоптерин»

Особого внимания заслуживают сведения о том, что уровень гомоцистеина в плазме на ранних сроках беременности коррелирует с вероятностью преэклампсии и ограничением внутриутробного развития/роста [23,31]. В эксперименте было показано, что сосудистая сеть в процессе беременности может демонстрировать повышенную чувствительность к гомоцистеину [32]. Так, зависящая от эндотелия вазодилатация у беременных

мышей является более чувствительной к влиянию повышенной концентрации гомоцистеина (в сравнении с артериями небеременных мышей). Данное влияние гомоцистеина возникает, по-видимому, в результате утраты опосредованной NO вазодилатации, характерной для окислительной деактивации кофактора NO-синтазы — тетрагидробиоптерина [32]. Уровень гомоцистеина зависит от особенностей питания. В частности, пониженное содержание фолиевой кислоты и витамина B₁₂ ведёт к повышению уровня гомоцистеина [29]. Дополнительное введение фолатов в процессе беременности улучшало состояние сердечно-сосудистой системы потомства, нарушенное при ограничении белков у лабораторных животных [29].

Роль L-аргинина в терапии преэклампсии

Подводя итог вышеизложенному, следует отметить, что ADMA играет важную роль в функции сосудов, включающей в себя зависящую от эндотелия вазодилатацию, развитие кровеносных сосудов (ангиогенез) и артерий (артериогенез). Эти виды активности испытывают негативное влияние при преэклампсии. Кроме этого, некоторые нарушения связаны с высокими уровнями ADMA и дисфункцией сосудов. Они включают в себя гипертензию, дисфункцию почек, воспаление, диабет, гиперхолестеринемия, окислительный стресс и ожирение, которые связаны с повышенным риском развития преэклампсии. Эти данные позволяют предполагать, что повышенные уровни асимметричного диметиларгинина могут стать потенциальной биологической конвергенцией состояний, которые повышают степень риска развития преэклампсии. Поэтому повышенные концентрации ADMA могут играть важную роль в патогенезе преэклампсии. Из этого следует, что включение L-аргинина в комплексную фармакологическую профилактику и терапию преэклампсии с целью преодоления конкурентных эффектов ADMA является патогенетически оправданным и подтверждается результатами наших экспериментов.

Переходя к обсуждению возможных точек приложения и механизмов положительного протективного влияния L-аргинина при экспериментальной преэклампсии, прежде всего, заслуживает внимания феномен «парадокса L-аргинина».

Несколько лет назад группой авторов во главе с R.H. Böger было выдвинуто предположение о том, что эндогенный конкурентный ингибитор синтазы оксида азота может отвечать за существование парадокса L-аргинина [13,26]. Наличие конкурентного ингибитора синтазы окиси азота в плазме человека (in vivo) может объяснить, почему L-аргинин, несмотря на отсутствие эффективности in vitro [13,26], приводит к улучшению эндотелиальной функции in vivo. Введение избыточного экзогенного L-аргинина, по-видимому, приводит к

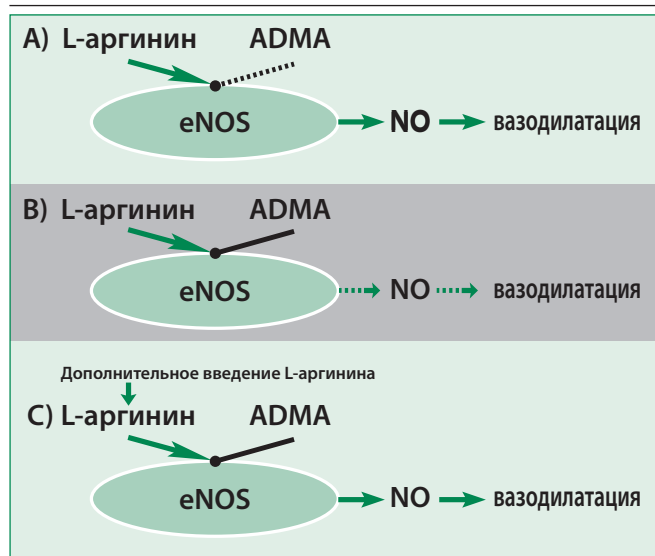


Рисунок 1. Схема, объясняющая феномен «парадокс L-аргинина» [33]

L-аргинин – эндогенный субстрат eNOS. ADMA – конкурентный ингибитор NO-синтазы. А) Физиологическая концентрация L-аргинина, обеспечивающая достаточную активность eNOS при низком физиологическом уровне ADMA. В) Превышение физиологического уровня ADMA снижает биодоступность L-аргинина для образования NO. С) Добавление L-аргинина восстанавливает продукцию NO, преодолевая повышенную концентрацию ADMA

вытеснению/замещению конкурентного ингибитора (ADMA) и восстановлению выработки NO до физиологических уровней.

Результаты проведенных нами исследований возможности фармакологической коррекции экспериментальной преэклампсии убедительно свидетельствуют о способности L-аргинина (200 мг/кг) оказывать выраженное протективное действие на развитие ADMA-подобной L-NAME-индуцированной преэклампсии в эксперименте. Это сопровождается как улучшением плацентарной микроциркуляции, так и коррекцией гипертензии и эндотелиальной дисфункции. Антагонист кальция дигидропиридинового ряда амлодипин (0,5 мг/кг) в качестве монотерапии существенно уступал L-аргину, а при сочетанном применении усиливал протективный эффект последнего [33].

В экспериментальных исследованиях на изолированных артериальных сегментах *in vitro* асимметричный диметиларгинин ингибирует выработку оксида азота сосудами в концентрациях от 3 до 15 мкмоль/л [13,26]. Эти исследования убедительно доказали, что асимметричный диметиларгинин модулирует активность эндотелиальной синтазы оксида азота в пределах диапазона концентраций, обнаруживаемого у пациентов с заболеванием сосудов. Это подводит к предположению, что даже незначительные изменения концентрации ADMA оказывают существенное негативное влияние на выработку NO и тонус сосудов. Это позволило определить асимметричный диметилар-

гинин (ADMA) в качестве маркера эндотелиальной дисфункции [26].

Физиологическая регуляция осуществляется таким образом, что при наличии обычных уровней L-аргинина любое повышение уровней ADMA может стать причиной относительного дефицита L-аргинина в отношении оптимальной активности синтазы оксида азота. Так как ADMA является конкурентным ингибитором eNOS, его ингибирующее действие может быть преодолено повышением концентрации ферментного субстрата (L-аргинина) [13,26]. На рисунке 1 приведена схема, объясняющая «парадокс L-аргинина».

Поэтому дополнительное введение L-аргинина может помочь в восстановлении физиологического состояния синтеза оксида азота путём нормализации соотношения «L-аргинин-ADMA». В норме соотношение «L-аргинин-ADMA» колеблется от 50:1 до 100:1, т.е. при средних физиологических концентрациях L-аргинина от 50 до 100 мкмоль/л, концентрация ADMA колеблется в пределах 0,3-0,7 мкмоль/л.

Заключение

Таким образом, проведенные недавние немногочисленные клинические исследования продемонстрировали, что ADMA является фактором сердечно-сосудистого риска, связанным с усугублением эндотелиальной дисфункции и дефицитом NO.

В то же время, остается ряд вопросов, требующих своего решения:

1. Какие дозировки L-аргинина и какой режим дозирования достаточен для предотвращения внутреннего ингибирования eNOS со стороны ADMA? В этом отношении наиболее многообещающим является исследование ретардных форм L-аргинина с контролируемым высвобождением. По сообщению R.H. Böger [24], суточная доза может быть снижена до 2 граммов, что существенно увеличивает перспективы его использования.

2. Какое сочетание L-аргинина с основными антигипертензивными препаратами с доказанными эндотелий-протективными свойствами наиболее рационально? В настоящей работе мы попытались, прежде всего, оценить эффективность сочетанного использования с антагонистом кальция амлодипином и получили хороший результат. Заслуживает внимания исследование сочетанного использования с ингибиторами АПФ и антагонистами AT1-рецепторов.

3. Учитывая ограничения в возможностях фармакотерапии у беременных, представляют несомненный интерес исследования нового класса препаратов потенцированных разведений к поликлональным антителам eNOS [21] ангиотензину 2, TNF-α и другим цитокинам и ангиогенным факторам, принимающим участие в формировании синдрома преэклампсии.

Литература

- Babak O.Ya., Shaposhnikova Yu.N., Nemtsova V.D. Arterial hypertension and ischemic heart disease 2 endothelial dysfunction: a modern condition of a question. Ukrainian therapeutic journal 2004;1:14-21. UA (Бабак О.Я., Шапошникова Ю.Н., Немцова В.Д. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца — эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса. Украинский терапевтический журнал 2004;1:14-21).
- Golikov P.P., Lemenev V.I., Ahmetov V.V. et al. Dinamic of NO and the other factors of the oxidizing stress in the cerebral vessels before and after the carotid endarterectomy. Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya 2003;2(4):28-33. Russian (Голиков П.П., Леменев В.И., Ахметов В.В. и др. Динамика оксида азота (NOx) и других факторов окислительного стресса в прецеребральных сосудах до и после каротидной эндауректомии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2003;2(4):28-33).
- Boger R.N., Bode-Boger S.M., Szuba A. et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. Circulation 1998;98(18):1842-1847.
- Ohkuchi A., Hirashima C., Matsubara S. et al. Serum sFlt1: PlGF ratio, PlGF and soluble endoglin levels in gestational proteinuria. Hypertens Pregnancy 2009;28(1):95-108.
- Ariza A.C., Bobadilla N.A., Halhali A. Endothelin 1 and angiotensin II in preeclampsia. Rev Invest Clin 2007; 59(1):48-56.
- Bayhan G., Koçyigit Y., Atamer A. et al. Potential atherogenic roles of lipids, lipoprotein(a) and lipid peroxidation in preeclampsia. Gynecol Endocrinol 2005;21(1):1-6.
- Herr F., Baal N., Zygmunt M. Studies of placental vasculogenesis: a way to understand pregnancy pathology? Z Geburtshilfe Neonatol 2009;213(3):96-100.
- Smith C.L., Birdsey G.M., Anthony S. et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase activity modulates ADMA levels, VEGF expression, and cell phenotype. Biochem Biophys Res Commun 2003;308(4):984-9.
- Fliser D. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): the silent transition from an «uraemic toxin» to a global cardiovascular risk molecule. Eur J Clin Invest 2005; 35(2):71-79.
- Torrens C., Brawley L., Anthony F.W. et al. Folate supplementation during pregnancy improves offspring cardiovascular dysfunction induced by protein restriction. Hypertension 2006; 47(5):982-987.
- Roberts L., LaMarca B.B., Fournier L. et al. Enhanced endothelin synthesis by endothelial cells exposed to sera from pregnant rats with decreased uterine. Hypertension 2006;47(3):615-618.
- Powers R.W., Gandy R.E., Lykins D.L., Roberts J.M. Moderate hyperhomocysteinemia decreases endothelial-dependent vasorelaxation in pregnant but not nonpregnant mice. Hypertension 2004; 44(3):327-333.
- Pokrovskii M.V., Pokrovskaya T.G., Kochkarov V.I., Artiushkova E.B. Endothelioprotective properties of L-arginine in a nitric oxide deficiency model. Endothelioprotective properties of L-arginine in a nitric oxide deficiency model. Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya 2008;71(2):29-31. Russian (Покровский М.В., Покровская Т.Г., Кочкаров В.И., Артюшкова Е.Б. Эндотелиопротективные эффекты L-аргинина при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота. Экспериментальная и клиническая фармакология 2008;71(2):29-31).
- Grill S., Rusterholz C., Zanetti-Dällenbach R. et al. Potential markers of preeclampsia — a review. Reprod Biol Endocrinol 2009;7:70.
- Pope A.J., Karupiah K., Cardounel A.J. Role of the PRMT-DDAH-ADMA axis in the regulation of endothelial nitric oxide production. Pharmacol Res 2009;60(6):461-465.
- Roberts J.M., Catov J.M. Preeclampsia more than 1 disease: or is it? Hypertension 2008;51(4):989-90.
- Artyushkova E.B., Gumanova N.G., Metelskaya V.A. et al. Effect of furostanol glycosides from cultured Dioscorea deltoidea cells on regulatory function of endothelium in a rat model of hypoestrogen-induced endothelial dysfunction. Rational Pharmacother Card 2008;2:85-88. Russian (Артюшкова Е.Б., Гуманова Н.Г., Корокин М.В. и др. Влияние фураностаноловых гликозидов из культуры клеток растения Dioscorea deltoidea на регуляторную функцию эндотелия при моделировании гипостероид-индуцированной эндотелиальной дисфункции. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2008;2:85-89).
- Kochkarov V.I., Pokrovskii M.V., Pokrovskaya T.G. et al. Cardioprotective effects of resveratrol in experimental blockade of inducible nitric oxide synthase. Allergologia i immunologia 2008;9(1):157. Russian (Кочкаров В.И., Покровский М.В., Покровская Т.Г. и др. Кардиопротективные эффекты резвератрола при экспериментальной блокаде индуцибельной синтазы оксида азота. Аллергология и иммунология 2008;9(1):157).
- Artyushkova E.B., Pokrovskii M.V., Artyushkova E.V. et al. Metabolic and antioxidant therapy of the L-NAME-induced endothelial dysfunction. Kuban Scientific Medical Journal 2008; 3-4 (102-103):73-78. Russian (Артюшкова Е.Б., Покровский М.В., Артюшкова Е.В. и др. Метаболическая и антиоксидантная терапия L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции. Кубанский научно-медицинский вестник 2008; 3-4 (102-103):73-78).
- Artyushkova E.B., Pokrovskii M.V., Kochkarov V.I. i dr. New ways of correction of endothelial dysfunction. Russian journal of immunology 2006;9 suppl 3: 59-63. Russian (Артюшкова Е.Б., Покровский М.В., Кочкаров В.И. и др. Новый взгляд на коррекцию эндотелиальной дисфункции. Russian journal of immunology 2006;9 suppl 3: 59-63).
- Pokrovskii M.V., Kochkarov V.I., Pokrovskaya T.G. et al. Comparative study of potential endothelioprotectors and impaza in modeled nitric oxide deficiency. Bull Exp Biol Med 2009;148(3):514-7. Russian (Покровский М.В., Кочкаров В.И., Покровская Т.Г. и др. Сравнительное изучение потенциальных эндотелий-протекторов и препарата Импаза при моделировании дефицита оксида азота. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2009;148(8) приложение:154-158).
- Belous A.S., Pokrovskii M.V., Pokrovskaya T.G. Correction of endothelial dysfunction with impaza preparation in complex with enalapril and losartan during modeling of NO deficiency. Bull Exp Biol Med 2009;148(3):511-3. Russian (Белойс А.С., Покровский М.В., Покровская Т.Г. и др. Коррекция эндотелиальной дисфункции препаратом импаза в комплексе с эналаприлом и лозартаном при моделировании дефицита оксида азота. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2009;148(8) (приложение):151-153).
- Artiushkova E.B., Pashkov D.V., Pokrovskii M.V. et al. Pharmacological correction of experimental chronic limb ischemia. Eksp Klin Farmakol 2008;71(3):23-5. Russian (Артюшкова Е.Б., Пашков Д.В., Покровский М.В. и др. Возможности фармакологической коррекции хронической ишемии конечности в эксперименте. Экспериментальная и клиническая фармакология 2008; 71(3):23-25).
- Kontic-Vucinic O., Terzic M., Radunovic N. The role of antioxidant vitamins in hypertensive disorders of pregnancy. J Perinat Med 2008;36(4):282-290.
- Speer P.D., Powers R.W., Frank M.P. Elevated asymmetric dimethylarginine concentrations precede clinical preeclampsia, but not pregnancies with small-for-gestational-age infants. Am J Obstet Gynecol 2008;198(1):112-117.
- Böger R.H., Diemert A., Schwedhelm E. et al. The Role of Nitric Oxide Synthase Inhibition by Asymmetric Dimethylarginine in the Pathophysiology of Preeclampsia. Gynecol Obstet Invest 2009;69(1):1-13.
- LaMarca B., Parrish M., Ray L.F. et al. Hypertension in response to autoantibodies to the angiotensin II type I receptor (AT1-AA) in pregnant rats: role of endothelin. Hypertension 2009;54(4):905-909.
- Perticone F., Sciacqua A., Maio R. et al. Endothelial dysfunction, ADMA and insulin resistance in essential hypertension. Int J Cardiol 2010;142(3):236-41.
- Savvidou M.D., Hingorani A.D., Tsikas D. et al. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop preeclampsia. Lancet 2003; 361(9368):1511-1517.
- Pokrovskii M.V., Kochkarov V.I., Pokrovskaya T.G. et al. Methodological approaches for quantifying the development of endothelial dysfunction in L-NAME-induced model of deficiency of nitric oxide in the experiment. Kubanskiy nauchno-meditsinskiy vestnik 2006;10 (91):72-77. Russian (Покровский М.В., Кочкаров В.И., Покровская Т.Г. и др. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте. Кубанский научно-медицинский вестник 2006;10 (91):72-77).
- Korokin M.V., Polonskaia K.V., Pokrovskii M.V. The modeling capabilities of the homocysteine-induced endothelial dysfunction in rats. Kubanskiy nauchno-meditsinskiy vestnik 2009;5(110):43-48. Russian (Корокин М.В., Полонская К.В., Покровский М.В. Возможности моделирования гомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции у крыс. Кубанский научно-медицинский вестник 2009;5(110):43-48).
- LaMarca B.B., Bennett W.A., Alexander B.T. et al. Hypertension produced by reductions in uterine perfusion in the pregnant rat: role of tumor necrosis factor- α . Hypertension 2005;46(4):1022-1025.
- Pokrovskii M.V., Pokrovskaya T.G., Gureev V.V. et al. Pharmacological correction of L-arginine «ADMA-eNOS-associated targets» in experimental preeclampsia. Kubanskiy nauchno-meditsinskiy vestnik 2010;1:85-92. Russian (Покровский М.В., Покровская Т.Г., Гуреев В.В. и др. Фармакологическая коррекция L-аргиномом «ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней» при экспериментальной преэклампсии. Кубанский научный медицинский вестник 2010;1:85-92).

Поступила 02.03.2010

Принята в печать 19.07.2010

ЛЕЧЕНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST У БОЛЬНЫХ, КОТОРЫЕ ПОЗДНО ОБРАТИЛИСЬ ЗА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ ИЛИ У КОТОРЫХ НЕВОЗМОЖНО ПРОВЕДЕНИЕ РЕПЕРFUЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

Marc Cohen, Catalin Boiangiu, Mateen Abidi

Отделение кардиологии, Медицинский центр "Бет-Израэл" Ньюарк, Нью-Джерси, США

Перевод и публикация статьи осуществлены с разрешения American College of Cardiology и под контролем экспертов ВНОК. Статья M. Cohen, C. Boiangiu, M. Abidi Therapy for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Who present Late or Are Ineligible for Reperfusion Therapy впервые опубликована в J Am Coll Cardiol 2010; 55:1895-906. © 2010 by the American College of Cardiology Foundation.

Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у больных, которые поздно обратились за медицинской помощью или у которых невозможно проведение реперфузионной терапии

M. Cohen*, C. Boiangiu, M. Abidi

Отделение кардиологии, Медицинский центр «Бет-Израэл», Ньюарк, Нью-Джерси, США. Division of Cardiology, Newark Beth Israel Medical Center, 201 Lyons Avenue at Osborne Terrace, Newark, New Jersey 07112, USA

Несмотря на широкую доступность фармакологических и механических методов реперфузии, в значительной части случаев инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST все еще не назначают реперфузионной терапии, а некоторых больных расценивают как «не подходящих для реперфузии». Только малая часть таких ситуаций связана со спонтанной реперфузией или наличием противопоказаний к применению фибринолитиков или механической реперфузии. В последних публикациях активно обсуждается граница между «своевременным» и «поздним» обращением за медицинской помощью, целесообразность чрескожного вмешательства у больных, которые поздно обратились за медицинской помощью, а также влияние пола и возраста на возможность и/или выбор реперфузионной терапии.

В настоящее время при надлежащем практическом применении научных доказательств и клинических рекомендаций реперфузионную терапию должны получать большинство нуждающихся в ней больных ИМ с подъемом сегмента ST. Фармакологическая нетромболитическая терапия таких больных четко определена в современных рекомендациях. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у больных, не получающих реперфузионного вмешательства, антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином обеспечивает четкое уменьшение летальности. В сравнении с обычным лечением (введение нефракционированного гепарина или плацебо) фондапаринукс существенно снижает частоту летальных исходов и повторных ИМ без увеличения частоты серьезных кровотечений или инсультов. При лечении поздно обратившихся больных ИМ с подъемом сегмента ST (позднее первых 12 ч после появления симптомов) клиническая оценка и стратификация риска представляются наиболее важными элементами, помогающими выбору терапевтического вмешательства.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, антитромботическая терапия, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

РФК 2010;6(6):888-901

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): marcocohen@sbhcs.com

Перевод: Чипигина Н.С.

Наиболее тяжелой формой острого коронарного синдрома (ОКС) после внезапной сердечной смерти является инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST. По данным регистра NRMI-4 (Fourth National Registry of Myocardial Infarction), 29% пациентов с инфарктом миокарда имели ИМ с подъемом сегмента ST [1]. В то же время, по данным регистра European survey, EHS-ACS-II (Second Euro HeartSurvey on Acute Coronary Syndromes), ИМ с подъемом сегмента ST наблюдался у 47% больных ОКС [2].

Целью своевременной и полной реперфузии коронарных артерий с использованием фибринолиза или первичного чрескожного вмешательства на коронарных артериях (ЧКВ) при ИМ с подъемом сегмента ST является уменьшение размеров инфаркта и снижение частоты неблагоприятных исходов и смерти. Современные рекомендации поддерживают тактику проведения реперфузионной терапии у всех больных ИМ с подъемом сег-

мента ST, которые обратились за медицинской помощью не позднее 12 ч после появления симптомов [3-5], а недавний анализ данных регистра GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) указывает на предпочтительное применение первичного ЧКВ [6]. Однако значительной доле таких больных не назначается реперфузионная терапия, а некоторые из них считаются «не подходящими» для реперфузионной терапии. В обзоре рассмотрены проблема «ИМ без реперфузионной терапии» и её причины, проанализированы анти-тромботическая и неанти-тромботическая терапия (уменьшающая работу сердца и др.) больных, которым не проводилась реперфузионная терапия.

ИМ с подъемом сегмента ST без реперфузионной терапии Масштаб проблемы

По данным Германского регистра MITRA (Maximal In-



Рис. 1. Динамика частоты применения реперфузионной терапии с 1999 по 2006 гг.

dividual Therapy in Acute Myocardial Infarction), до широкого использования первичного ЧКВ реперфузионная терапия не применялась у 42,2% больных ИМ с подъемом сегмента ST, обратившихся за медицинской помощью в течение 48 ч после появления симптомов заболевания [7], а по данным Французского регистра ACS, в 2000 г. только 53% больных ИМ с подъемом сегмента ST, обратившихся в течение 5 ч после появления симптомов, получили реперфузионную терапию [8]. В исследовании EHS только 56% больных ИМ с подъемом сегмента ST получили реперфузионную терапию (35% — фибринолитики и 21% — первичное ЧКВ) [9]. Из 8 305 больных ИМ с подъемом сегмента ST, включенных в регистр ACOS (Acute Coronary Syndrome), 28,3% не получили никакой реперфузионной терапии [10]. В рандомизированном исследовании и регистре TETAMI (Treatment With Enoxapam and Tirofiban in Acute Myocardial Infarction) с 2001 по 2002 гг. реперфузионную терапию не получили 28% больных, обратившихся в течение 12 ч после возникновения симптомов ИМ [11]. С сожалением приходится констатировать, что в крупнейшем современном исследовании больных ИМ с подъемом сегмента ST [12] только у половины больных, которые обратились в течение 24 ч и не получили механического реперфузионного вмешательства, применялись фибринолитические препараты. В последующем наметился некоторый прогресс: в 2006 г. 33% больных ИМ с подъемом сегмента ST, обратившихся в пределах 12 ч, включенных в регистр GRACE, не получили реперфузионного лечения (рис. 1) [6]. В регистре NRM1 доля больных ИМ с подъемом сегмента ST, которым можно было провести реперфузионную терапию, но она не проводилась, начиная с 1992 г. медленно снижалась, но в 2006 г. всё еще достигала 28,1% (рис. 2) [13]. Та же тенденция наблюдалась в более позднем исследовании OASIS-6 (Sixth

Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes), в котором 23,7% больных не получали реперфузионного лечения [14].

Каковы клинические исходы в тех случаях, когда были «упущены потенциальные возможности» для реперфузии? В большинстве клинических испытаний такие больные исключаются из анализа. Единичные исследования, нацеленные на эту проблему, показывают, что отсутствие реперфузионной терапии связано с ухудшением исходов. По данным регистра TETAMI, 30-дневная летальность составляла 4,4% среди больных, у которых проводилась реперфузионная терапия, и 12% — у больных, не получивших реперфузионной терапии. Аналогично: третичная конечная точка, включающая летальный исход, повторный ИМ или рецидив стенокардии, была зарегистрирована у 11% больных, получивших реперфузионную терапию, и у 19,1% больных, не получивших ее (рис. 3). В регистре ACOS внутрибольничная летальность составляла 14% среди больных, которым не проводилась реперфузионная терапия, и только 6,3% — среди пациентов, получивших ее [10].

Причины отсутствия реперфузионной терапии

Почему же так много больных ИМ с подъемом сегмента ST, обратившихся за медицинской помощью в течение 12 ч после появления симптомов заболевания, не получают никакого реперфузионного лечения? Часть таких случаев объясняется спонтанной реперфузией или противопоказаниями к применению фибринолитиков и/или механической реперфузии. Однако в реальности такие объяснения применимы только к небольшой части больных. Другое важное обстоятельство, связанное с отсутствием реперфузионной терапии, — это обращение больных между 12 и 24 ч или позднее после возникновения симптомов. Ко времени поступ-

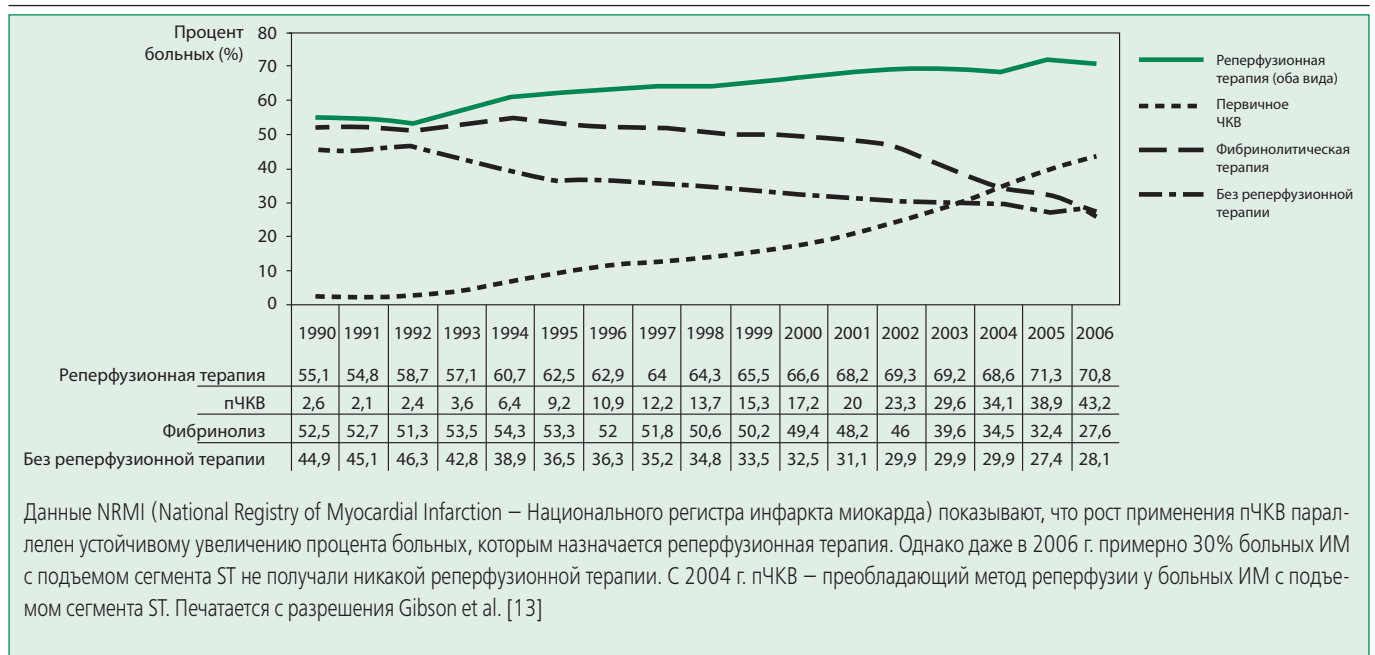


Рис. 2. Динамика частоты использования разных типов реперфузионной терапии среди «подходящих» для нее больных (с 1990 по 2006 гг.)

ления в стационар у многих таких больных симптомы заболевания уже не выражены; показатели гемодинамики и электрокардиограмма стабилизируются. Современные рекомендации по лечению ИМ с подъемом сегмента ST не предлагают пытаться проводить механическую или фармакологическую реперфузию у таких «поздних» или стабильных больных. На рис. 4 суммированы различные клинические ситуации, которые могут возникать при ИМ с подъемом сегмента ST, и соответствующие рекомендуемые опции лечения.

Больные, обратившиеся за медицинской помощью менее чем через 12 ч после появления симптомов

СПОНТАННАЯ РЕПЕРФУЗИЯ. Спонтанная реперфузия (СР) — хорошо известная ситуация при ИМ с подъемом сегмента ST, но данные о её частоте широко различаются (от 4% до 57%) [15–17]. При исследовании 710 больных ИМ с подъемом сегмента ST, «подходящих» для реперфузионной терапии [15], СР (определявшаяся как уменьшение суммарной элевации сегмента ST на 70% и более при сравнении с первоначальной электрокардиограммой и уменьшение боли на 70%) наблюдалась у 155 больных (22%). Итоги у больных со СР были лучше, чем у больных без СР. При многофакторном анализе была установлена значимая ассоциация СР с более низкой частотой совокупного исхода, включавшего 30-дневную летальность, застойную сердечную недостаточность и рецидив ОКС. По результатам предварительно запланированного анализа подгрупп в исследовании APEX-AMI (Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction — оценка пекселизумаба при остром ИМ) [16], СР, которая определя-

лась ангиографически как кровоток TIMI-3 при первом введении контраста (до ЧКВ) в инфаркт-связанной артерии, наблюдалась у 11,5% больных и даже чаще среди больных без сахарного диабета. У больных без са-



Рис. 3. Клинические исходы, наблюдавшиеся в течение 30 дней, — частота в зависимости от проведения реперфузионной терапии у больных в исследовании и регистре TETAMI (Treatment With Enoxaparin and Tirofiban in Acute Myocardial Infarction)

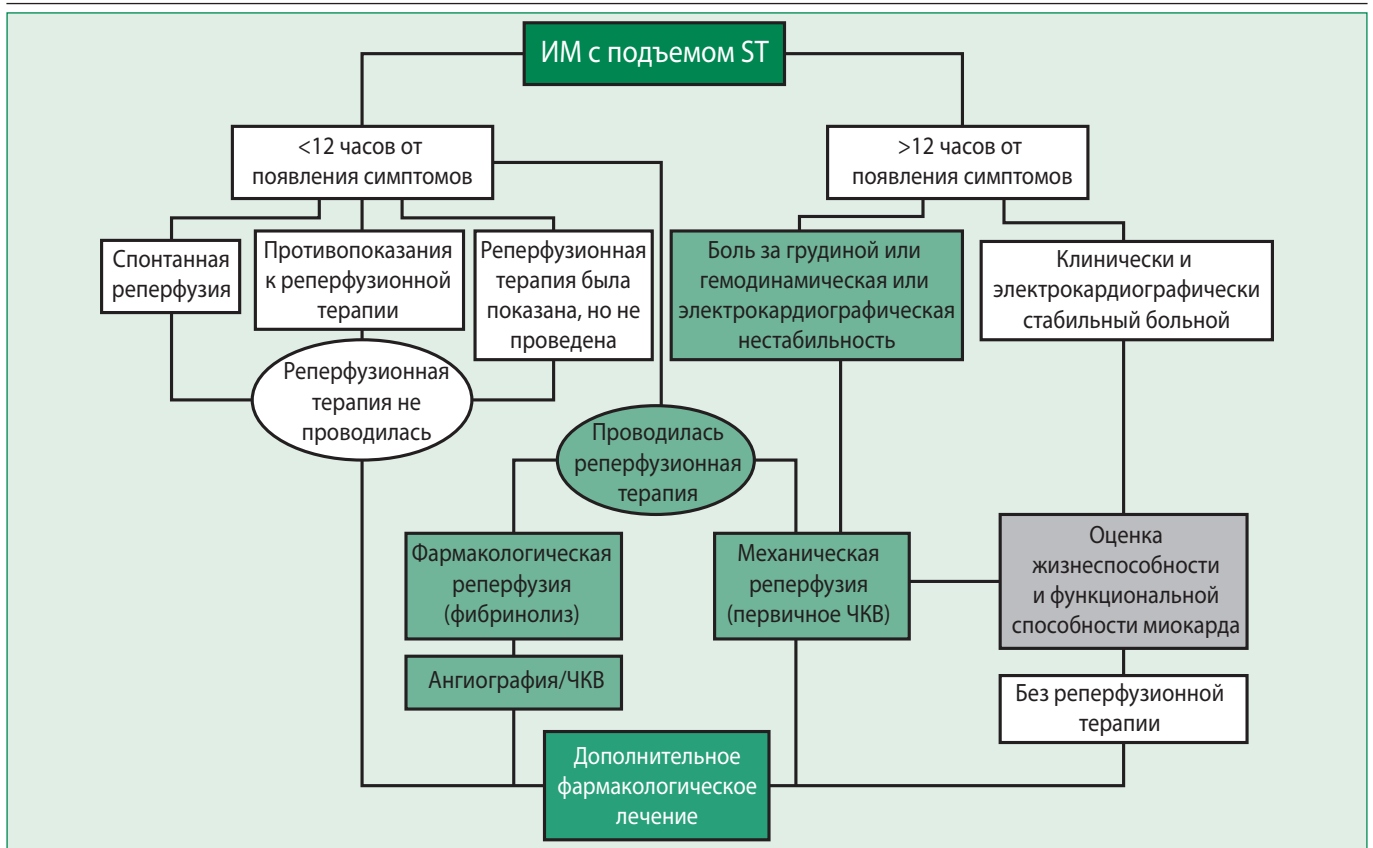


Рис. 4. Спектр клинических ситуаций и терапевтические опции при ИМ с подъемом сегмента ST

харного диабета было показано значительное улучшение 90-дневного составного исхода, включавшего смерть, шок или застойную сердечную недостаточность в случаях со СР, по сравнению со случаями без СР (4,0% и 8,9%, соответственно, $p=0,001$). Систематический анализ частоты и прогностических последствий СР, диагностированной с использованием электрокардиографических и ангиографических методов, был проведен в подгруппе ЧКВ исследования ASSENT-4 (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy for Acute Myocardial Infarction-4 – оценка безопасности и эффективности новой стратегии лечения острого ИМ-4) у 585 больных ИМ с подъемом сегмента ST, которые были рандомизированы в подгруппу лечения первичным ЧКВ [17]. Оценка частоты СР на основании уменьшения суммарной элевации сегмента ST на 70% и более или выявления кровотока TIMI-3 в инфаркт-связанной артерии была сопоставимой (14,9% и 14,7%, соответственно). Однако с более низкой летальностью ассоциировалась только СР, диагностированная электрокардиографически, тогда как заметных различий при сравнении летальности у больных с ангиографически диагностированной СР и у больных без СР не было. Эти данные подтверждают мнение, согласно которому устранение элевации сегмента ST отражает не только реканализацию инфаркт-связанной эпикардиальной артерии, но и улучшение микроциркуляции на клеточном уровне [18].

ПРОТОВОПОКАЗАНИЯ. Абсолютные и относительные противопоказания к фибринолизу четко определены в современных рекомендациях по лечению ИМ с подъемом сегмента ST и преимущественно связаны с риском внутримозгового кровоизлияния [3-5]. В клинических исследованиях редко сообщается о частоте таких противопоказаний, но она, вероятно, очень мала. В рандомизированном исследовании TETAMI только 1,4% «соответствующих» больных не получили фибринолитической терапии из-за абсолютных противопоказаний и 2,6% – из-за относительных противопоказаний [19]. Противопоказания к проведению первичного ЧКВ встречаются редко, за исключением опасения кровотечения при дополнительной антитромботической терапии [20].

Факторы, связанные с отсутствием реперфузионной терапии

У преобладающего большинства больных, которым «подходила», но не была проведена реперфузионная терапия, не было спонтанной реперфузии или противопоказаний к ней. В анализе GRACE в 2002 г. [21] были выявлены 4 фактора, имеющие сильную связь (отношение шансов [ОШ] $>2,0$) с недостаточным обеспечением или проведением реперфузионной терапии при ИМ с подъемом сегмента ST: возраст >75 лет, предшествующая сердечная недостаточность, ранее перенесенный ИМ или ранее перенесенное шунтирование коронарных артерий. Другими факторами, ассо-

цированными с отсутствием назначения реперфузионной терапии, были женский пол, сахарный диабет и позднее обращение [6, 21]. Многофакторный анализ результатов рандомизированного исследования и регистра TETAMI выявил, что позднее обращение (>12 ч), возраст >75 лет, систолическое артериальное давление <100 мм рт.ст. и географический регион были значимыми независимыми предикторами отсутствия проведения реперфузионной терапии [22].

ВОЗРАСТ. Больные старше 65 лет составляют половину лиц, госпитализированных по поводу ИМ с подъемом сегмента ST, и до 80% умерших от такого ИМ [23]. Только 9% из них имеют абсолютные противопоказания к фибринолитической терапии [24]. Тем не менее, по данным регистра MITRA, пожилой возраст (>70 лет) больных был одним из факторов, определяющих отсутствие реперфузионной терапии при ИМ с подъемом сегмента ST [7]. Как уже отмечалось, регистр GRACE выявил, что больные в возрасте ≥ 75 лет имеют меньше шансов получить реперфузионную терапию (ОШ 2,63; $p < 0,0001$). Подобным образом в исследовании и регистре TETAMI ОШ получения реперфузионной терапии для больных в возрасте >75 лет составило 0,425 [11].

Во многих исследованиях больные в возрасте >75 лет исключались заранее. Даже в те исследования, где не было ограничения по возрасту, включено мало пожилых больных по сравнению с реальным распределением по возрасту больных ИМ с подъемом сегмента ST. В объединенной базе исследований VIGOUR (Virtual Coordinating Center for Global Collaborative Cardiovascular Research — виртуальный координирующий центр глобального сотрудничества в кардиоваскулярных исследованиях), включающей более 100000 больных ИМ с подъемом сегмента ST, пациенты пожилого возраста составляют только 14%, тогда как в регистрах NRM и GRACE — 25% и 30%. У больных пожилого возраста чаще наблюдается атипичное начало заболевания, они позднее обращаются за медицинской помощью и имеют много сопутствующих заболеваний. Поэтому их обычно не включают в клинические испытания [25]. В крупнейшем к настоящему времени исследовании фибринолиза при ИМ с подъемом сегмента — ST ExTRACT-TIMI 25 (Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction 25) [26], включившем 20 506 больных, 2 532 из них (12,4%) были в возрасте ≥ 75 лет. Больных лечили стрептокиназой или фибрин-специфическим тромболитиком и рандомизировали в группы лечения эноксапарином или нефракционированным гепарином (НФГ). Показано, что коррекция дозы антикоагулянтной терапии позволяет значительно снизить частоту больших кровотечений (до 2,9% — при лечении НФГ и 3,3% — при лечении

эноксапарином) и особенно внутричерепных кровоизлияний (до 1,7% — при лечении НФГ и 1,6% — при лечении эноксапарином) у пожилых больных ИМ с подъемом сегмента ST [26]. Это представляется значительным достижением, так как в исследованиях ASSENT-3 и ASSENT-3 PLUS (анализ объединенных данных) при применении эноксапарина у больных в возрасте 76-85 лет частота больших кровотечений составляла 5,2% и внутричерепных кровоизлияний — 6,7% [27].

Исследование ExTRACT-TIMI 25 продемонстрировало, что фибринолитические препараты могут безопасно применяться у пожилых больных при условии корректировки доз дополнительной антикоагулянтной терапии. В другом исследовании, проведенном в Японии у 483 больных ИМ с подъемом сегмента ST в возрасте от 75 до 85 лет, 55% больных получали фибринолитическую терапию (успешную в 92% случаев) и 45% больных получали только «консервативную терапию». Стратегия фармакологической реперфузии не имела каких-либо клинических преимуществ в этом исследовании, а частота кровоизлияний в мозг в группах лечения практически не различалась [28].

В исследовании Senior PAMI (Primary Angioplasty and Thrombolytic Therapy in Elderly Patients With Acute Myocardial Infarction — первичная ангиопластика и тромболитическая терапия у пожилых больных острым инфарктом миокарда) [29] 480 больных ИМ с подъемом сегмента ST в возрасте старше 70 лет, обратившихся в течение 12 ч после появления симптомов заболевания, были рандомизированы в группы лечения ЧКВ или фибринолитиками. Результаты лечения ЧКВ были лучше: наблюдалось некоторое снижение частоты летальных исходов и несмертельного инсульта на 36% (11,3% в группе ЧКВ против 13% в группе тромболитической терапии, $p=0,57$) и статистически значимое снижение частоты смерти, инсульта или повторного инфаркта миокарда на 55% (11,6% в группе ЧКВ против 18% в группе тромболитической терапии, $p<0,05$). В подгруппе больных старше 80 лет ($n=131$) различий исходов в зависимости от типа реперфузионной терапии не было. Аналогично, в недавнем исследовании TRIANA (Tratamiento del Infarto Agudo de Miocardio en Ancianos) у больных ИМ с подъемом сегмента ST в возрасте старше 75 лет, обратившихся в течение первых 6 ч, проводились либо фибринолитическая терапия, либо первичное ЧКВ. Исследование показало значительное преимущество первичного ЧКВ по сравнению с фибринолизом в отношении частоты возникновения вторичной конечной точки — рецидива ишемии (0,8% и 9,7%, соответственно; $p<0,001$) [30]. Также наблюдалась тенденция к снижению частоты возникновения в течение 30 дней комбинированной первичной конечной точки, включавшей летальный исход, повторный ИМ или инвалидизирующий инсульт, при лечении

первичным ЧКВ по сравнению с фибринолитической терапией (18,9% и 25,4%, соответственно; $p=0,21$). Анализ объединенных данных 22 рандомизированных сравнительных исследований ЧКВ и фибринолитической терапии, проведенный исследователями PCAT-2 (Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis — Первичная коронарная ангиопластика в сравнении с тромболизом), показал, что абсолютное преимущество результатов лечения ЧКВ в сравнении с фибринолизом в отношении летальности увеличивается с возрастом: от 1% в возрасте 65 лет до 6,9% в возрасте старше 85 лет [31]. Тот факт, что у небольшого числа больных в возрасте >75 лет с кардиогенным шоком ($n=56$), включенных в исследование Shock (Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock — Должны ли мы немедленно проводить реваскуляризацию окклюзированных коронарных артерий при кардиогенном шоке), не наблюдалось пользы от реваскуляризации, стал поводом для современных рекомендаций относительно целесообразности ранней реваскуляризации только у больных моложе 75 лет. Однако в соответствующем регистре SHOCK летальность среди больных >75 лет, которым была проведена ранняя реваскуляризация ($n=44$) была на >50% ниже, чем у больных, которым ранняя реваскуляризация не проводилась ($n=233$; относительный риск 0,46; 95% доверительный интервал [ДИ] — 0,28-0,75; $p=0,002$) [32]. Аналогично, в исследовании, включавшем 88 старых (>85 лет) больных ИМ с подъемом сегмента ST, которым проводили первичное ЧКВ, были описаны хорошие краткосрочные и отдаленные исходы, а возраст >90 лет, позднее обращение, неэффективность ЧКВ (у 8% больных) и III или IV класс Killip (у 17% больных) были выделены в качестве предикторов летальных исходов при отдаленном наблюдении [33]. Все эти данные свидетельствуют о том, что сам по себе пожилой возраст при отсутствии угрожающих жизни сопутствующих заболеваний не должен ограничивать применение реперфузионной терапии у «подходящих» больных ИМ с подъемом сегмента ST.

ПОЛ. Отдельные исследования указывают на связь недостаточного использования реперфузионной терапии с женским полом. По данным регистра MITRA, даже среди «подходящих» больных ИМ с подъемом сегмента ST какую-либо реперфузионную терапию (в основном тромболизис) получали 48,6% женщин и 62,5% мужчин (ОШ: 0,83; $p<0,002$). Женщины в среднем были на 9 лет старше, чем мужчины, они позднее поступали в стационар и у них было больше сопутствующих заболеваний, что могло способствовать более редкому использованию реперфузионной терапии. Многовариантный стандартизованный по возрасту анализ данных регистра MITRA показал отсутствие

различий отдаленной летальности в зависимости от пола [7]. В рандомизированном исследовании и регистре TETAMI также была отмечена тенденция к более частому применению реперфузионной терапии у мужчин, чем у женщин (47,3% и 38,2%, соответственно) [11]. Однако при многофакторном анализе в этом исследовании женский пол также не остался предиктором отсутствия реперфузионной терапии [22]. Как и в регистре MITRA, в исследовании TETAMI женщины были старше, имели более высокий класс Killip при обращении за медицинской помощью и обращались позднее после появления симптомов заболевания. По данным регистра CRACE (Chinese Registry of Acute Coronary Events — Китайский регистр острых коронарных событий), женщины реже, чем мужчины, получали реперфузионную терапию (26,8% и 37,1%, соответственно; $p=0,013$) [34]. При этом среди женщин доля лиц в возрасте ≥ 75 лет была значительно выше, чем среди мужчин (19,4% и 12,1%, $p<0,0001$); поэтому недостаточное использование реперфузионных стратегий у женщин могло быть обусловлено влиянием возраста.

Таким образом, пол сам по себе, вероятно, не имеет прямой связи с недостаточным применением реперфузионной терапии, а меньшая частота реперфузионной терапии у женщин объясняется, скорее всего, более поздним их обращением за медицинской помощью, более частыми атипичными симптомами ИМ, более старшим возрастом и наличием большего числа сопутствующих болезней.

ЧИСЛО СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. Выявление сопутствующих заболеваний у больных ИМ с подъемом сегмента ST создает врачу дополнительные проблемы при решении вопроса о реперфузионной терапии. Так, в Канадском исследовании 73,5% «подходящих» больных получили реперфузионную терапию (70,8% — фибринолитики и 2,6% — первичное ЧКВ) [35]. При этом стандартизованная вероятность получения какой-либо реперфузионной терапии снижалась на 18% с каждым дополнительным сопутствующим заболеванием (рис. 5). В регистре AMI-Florence, включавшем 740 больных ИМ с подъемом сегмента ST, обратившихся за медицинской помощью в течение 12 ч после появления симптомов, только 63,5% больных получили реперфузионную терапию (91,5% из них — первичное ЧКВ) [36]. Как и в Канадском исследовании, доля больных, получивших реперфузионную терапию, прогрессивно снижалась с ростом числа хронических сопутствующих заболеваний (от 78,8% в нижнем тертиле до 41,9% в верхнем тертиле). В то же время, применение реперфузионной терапии у больных, вошедших в верхний тертиль по числу хронических сопутствующих заболеваний, привело к значительному снижению летальности в течение 1 г. (примерно на 53%)

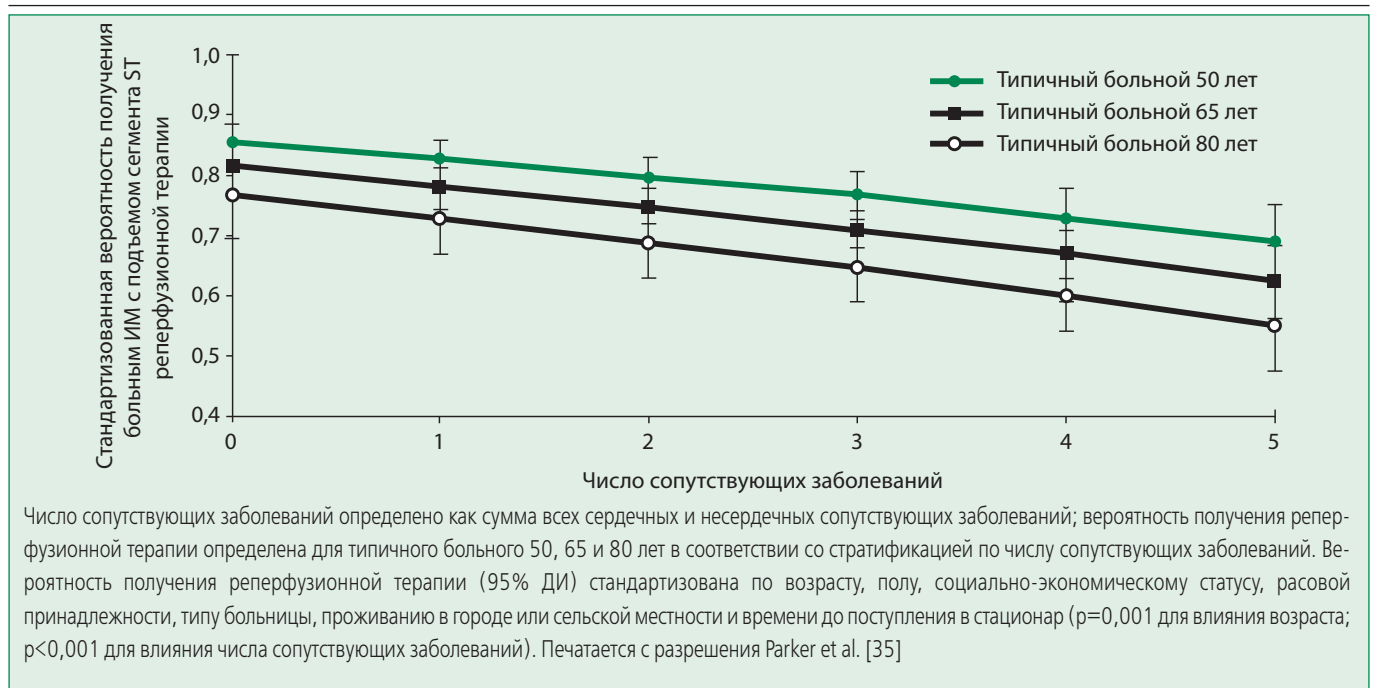


Рис. 5. Стандартизованная вероятность получения реперфузионной терапии больными ИМ с подъемом сегмента ST в зависимости от возраста и числа сопутствующих заболеваний

(рис. 6). Эти примеры иллюстрируют парадокс риска реперфузионной терапии: недостаточное ее использование у наиболее тяжелых больных ограничивает возможность предоставления наилучшего лечения именно тем больным, у которых ожидается наибольшая польза от такого лечения.

ПОЗДНЕЕ ОБРАЩЕНИЕ ЗА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ (> 12 ЧАСОВ ПОСЛЕ ПОЯВЛЕНИЯ СИМПТОМОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ). Время от начала симптомов заболевания до реперфузии — наиболее важный элемент, определяющий исходы у больных ИМ с подъемом сегмента ST. В современных рекомендациях у больных, обратившихся в течение 12 ч после появления симптомов, предпочтение отдается реперфузионной терапии. Этот лимит времени был первоначально определен в ранних исследованиях, которые продемонстрировали значительную зависимость эффективности тромболитической терапии (снижения летальности) от времени ее проведения. Исследование GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardico) показало, что эффект снижения летальности при лечении стрептокиназой резко уменьшается с 51 % у больных, пролеченных в течение 1 ч после появления симптомов, до всего лишь 20 %, если тромболитизис был проведен между 3 и 6 ч после появления симптомов [37]. По данным исследования LATE (Late Assessment of Thrombolytic Efficacy — поздняя оценка эффективности тромболитиков) [38], назначение тромболитической терапии при ИМ с подъемом сегмента ST в период от 12 до 24 ч после появления симптомов заболевания бесполезно.

Негативное влияние «более позднего» поступления в стационар, даже в пределах 12 часов, было выявлено при анализе NRM1: реперфузионную терапию в какой-либо форме получили 77 % больных, поступивших в течение 1 ч, и только 46 % больных, поступивших через 11–12 ч после появления симптомов; при более позднем обращении за медицинской помощью возрастало также время «от двери до баллона» (123 мин против 99 мин) и «от двери до иглы» (47 мин против 33 мин) [39]. Постепенно нарастающая в течение первых 12 ч после появления симптомов задержка времени до проведения механической реперфузии также неблагоприятно влияет на выживаемость и восстановление миокарда после первичной ЧКВ (рис. 7) [40].

Польза механической реперфузии позднее 12 ч изучалась в единичных проспективных исследованиях. Согласно гипотезе «открытия артерии» (open artery hypothesis), поздняя механическая реканализация после ИМ с подъемом сегмента ST может предотвратить расширение зоны инфаркта миокарда, уменьшить электрическую нестабильность и улучшить коллатеральное кровоснабжение других участков миокарда. В исследовании OAT (Occluded Artery Trial — исследование окклюзированной артерии) 2166 больных в стабильном состоянии с окклюзией инфаркт-связанной артерии, выявленной через 3–28 дней после развития ИМ с подъемом сегмента ST, были рандомизированы в группы ЧКВ и консервативного лечения [41]. При отдаленном наблюдении в течение 4 лет различий между группами ни по частоте составного первичного исхода (смерть, повторный ИМ или сердечная недостаточность

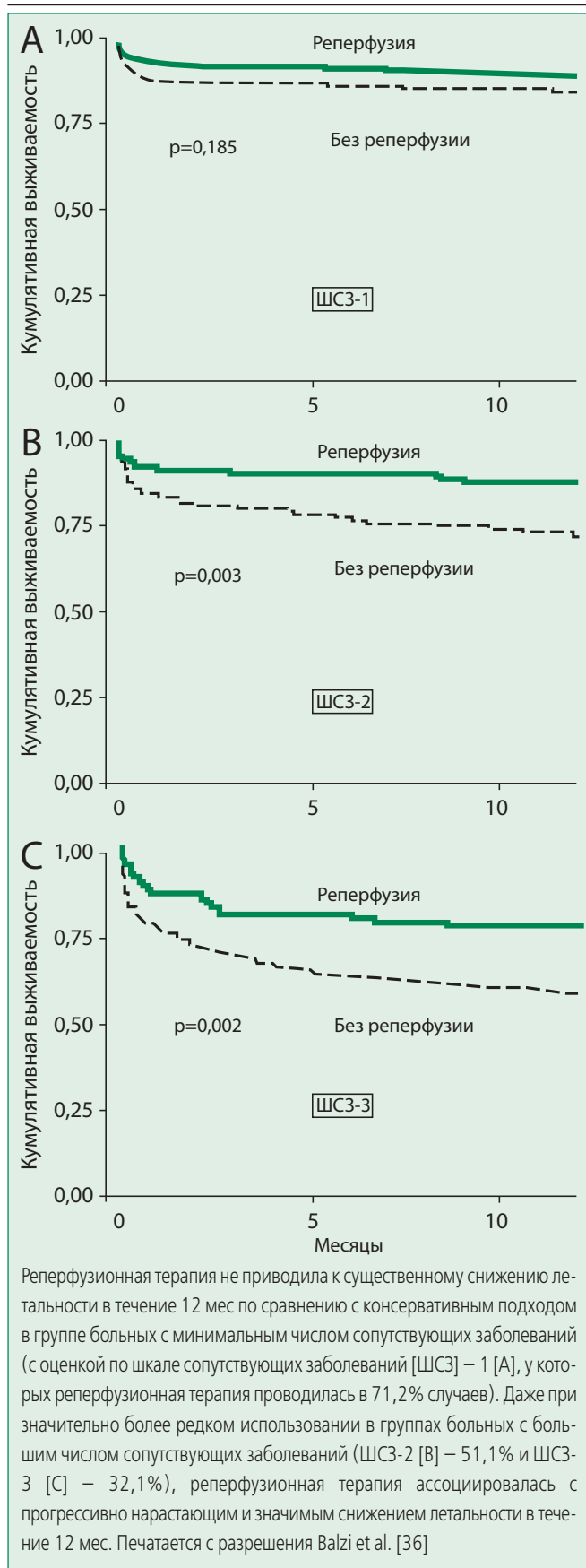


Рис. 6. Кумулятивные кривые выживания Kaplan-Meier в течение 12 мес в зависимости от проведения реперфузионной терапии и категории по шкале хронических сопутствующих заболеваний

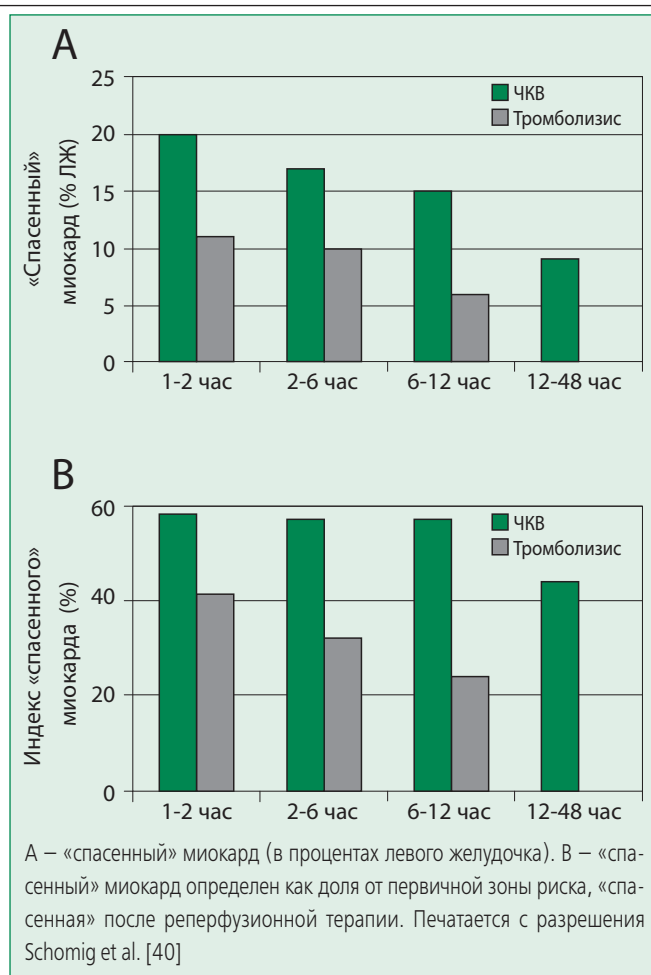


Рис. 7. Зависимость эффективности «спасения» миокарда от времени до начала лечения у больных ИМ с подъемом сегмента ST при ЧКВ или лечении тромболизисом

IV ФК (17,2% и 15,6%, $p=0,18$), ни по частоте летальных исходов (9,1% и 9,4%) не было. Следует отметить, что у 90% включенных в исследование больных, у которых до рандомизации был проведен стресс-тест, ишемия миокарда отсутствовала или была слабо выражена. Таким образом, отсутствие эффекта ЧКВ позднее 72 ч после первых проявлений ИМ с подъемом сегмента ST может иметь место только у больных без значительной остаточной ишемии миокарда.

Результаты исследования SWISSI-II (Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II – Шведское интервенционное исследование бессимптомной ишемии, II типа) [42], проведенного еще до широкого внедрения стентирования, напротив, указывают на то, что у недавно перенесших ИМ с подъемом сегмента ST больных с бессимптомной ишемией миокарда, выявленной методами визуализации с нагрузкой, баллонная ангиопластика снижает отдаленную частоту сердечной смерти, не смертельного ИМ или необходимости реваскуляризации, обусловленной появлением клинических симп-

томов, а также улучшает функциональную способность и фракцию выброса левого желудочка при определении через 4 года и через 10 лет. Таким образом, значительная остаточная ишемия может сохраняться у больных без болей за грудиной, что обычно расценивается как признак отсутствия активной ишемии.

ИМ с подъемом сегмента ST с нереперфузионной терапией

Возможности нереперфузионной терапии больных, которые поздно обратились за медицинской помощью или были расценены «не подходящими» для реперфузионной терапии

Современные рекомендации Американской коллегии кардиологов /Американской ассоциации сердца и рекомендации Европейского общества кардиологов предлагают всем больным ИМ с подъемом сегмента ST [3-5] лечение аспирином, тиенопиридинами, нефракционированным гепарином или низкомолекулярными гепаринами (НМГ), бета-блокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и статинами при отсутствии противопоказаний. Однако в настоящее время эффективность этих вмешательств у поздно обратившихся или признанных «не подходящими» для реперфузионной терапии больных ИМ с подъемом сегмента ST рассматривается лишь в ограниченном числе публикаций.

Антитромбоцитарная терапия ингибиторами агрегации тромбоцитов

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ, АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА. Ингибиторы агрегации тромбоцитов — основа антитромботического лечения ИМ с подъемом сегмента ST. Они снижают летальность как в случаях с проведением реперфузионной терапии, так и без неё. Исследование ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival — второе международное исследование выживаемости при инфаркте миокарда) показало, что применение аспирина у больных острым ИМ независимо от другой терапии дает снижение абсолютного риска 35-дневной летальности на 2,4% и относительного риска — на 23% [43]. Такой эффект был сопоставим с пользой, наблюдавшейся при лечении стрептокиназой (рис. 8). По оценке, представленной в современных рекомендациях по лечению больных ИМ с подъемом сегмента ST [3-5], при нормальном числе тромбоцитов терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК) связана со снижением относительного риска смерти на 20-25% независимо от проведения или отсутствия реперфузионной терапии; исключением являются только случаи истинной гиперчувствительности к аспирину. Роль терапии АСК наглядно продемонстрирована при развитии ОКС и тромбоцитопении у больных раком, когда обычно воздерживаются от применения АСК из-за опасения кровотечения. В обсервационном исследо-

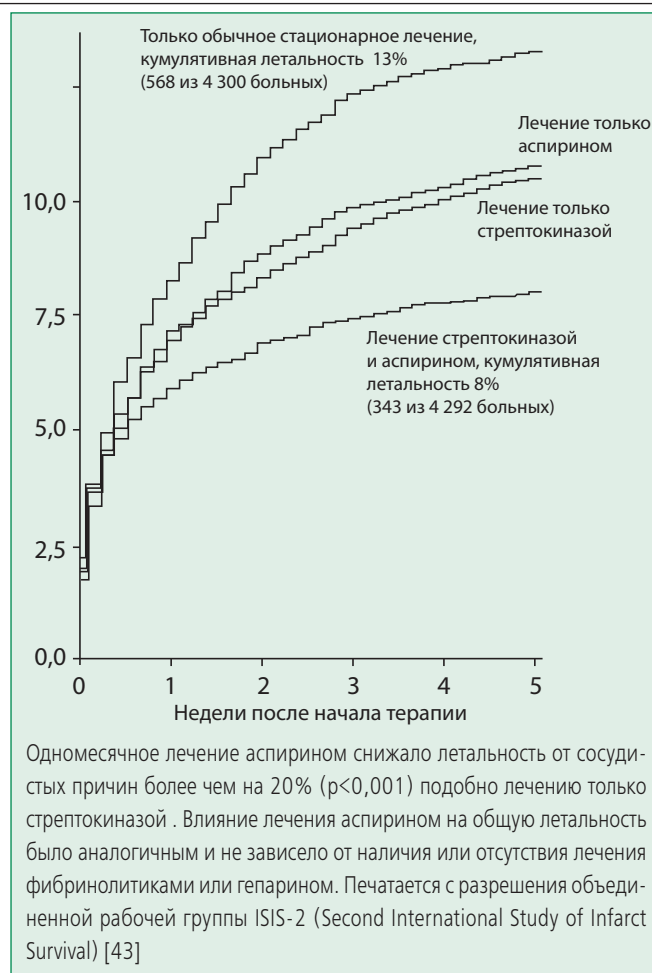


Рис. 8. 35-дневная летальность от сосудистых причин в исследовании ISIS-2

вании [44] у больных раком, которые в случаях развития ОКС с тромбоцитопенией не получали АСК, частота 7-дневного выживания составляла только 6% по сравнению с 90% у тех больных, которые получали АСК ($p < 0,0001$). У больных с количеством тромбоцитов $> 100\ 000 \times 10^9/\text{л}$, которые не получали АСК, 7-дневная выживаемость составила 45%, по сравнению с 88% у больных, получавших аспирин ($p = 0,01$). Применение АСК не было связано с более тяжелыми кровотечениями.

ТИЕНОПИРИДИНЫ. Клопидогрел применяется вместо аспирина у больных с гиперчувствительностью к аспирину [3-5] и рекомендуется больным ИМ с подъемом сегмента ST при проведении реперфузионной терапии (первичной ангиопластики или фибринолиза).

Изучение в регистре ACOS [45] влияния клопидогрела при добавлении к терапии аспирином на клинические исходы в течение 1 г у выживших больных ИМ с подъемом сегмента ST, которые лечились с применением реперфузии или без реперфузионной терапии, показало снижение частоты серьезных неблагоприятных сердечных и цереброваскулярных событий (смерть, не-

смертельный повторный ИМ или несмертельный инсульт) во всех группах пациентов (рис. 9). Наибольшее абсолютное снижение летальности (на 8%) было отмечено в группе больных, не получавших ранней реперфузионной терапии, у которых наблюдалась наиболее высокая летальность в течение 1 г (18%), однако после проведения многофакторного анализа достоверное улучшение исходов имело место только у больных, получавших реперфузионную терапию. В исследовании COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial — Изучение клопидогрела и метопролола при инфаркте миокарда) оценивалась эффективность комбинированной терапии аспирином и клопидогрелом при приеме в течение 4 нед в сравнении с лечением только аспирином у 45852 больных ИМ с подъемом сегмента ST, обратившихся за медицинской помощью в течение 24 ч после появления симптомов (в среднем в течение 10 ч; 34% в течение <6 ч) [12]; 43% из этих больных не получали никакой реперфузионной терапии. У больных, получавших двойную антиагрегантную терапию, по сравнению с теми, кто получал только аспирин, была значительно ниже частота составного исхода, включавшего смерть, повторный ИМ или инсульт (9,2% и 10,1%, соответственно; $p=0,002$), и частота смерти (7,5% и 8,1%, соответственно; $p=0,03$). Анализ в подгруппах показал аналогичное снижение частоты первичного исхода при лечении клопидогрелом независимо от применения фибринолитической терапии (на 11% при фибринолитической терапии и на 7% при ее отсутствии).

Ингибиторы агрегации тромбоцитов для парентерального введения

БЛОКАТОРЫ ГЛИКОПРОТЕИНОВЫХ IIb/IIIa РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ. Роль ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов в восстановлении перфузии исследовалась либо при комбинации этих препаратов с тромболитиками, либо как дополнительная терапия при первичной ангиопластике. Данных о внутривенном применении ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов в качестве самостоятельных антитромботических средств (без реперфузионной терапии) при ИМ с подъемом сегмента ST нет. Рандомизированное исследование TETAMI [19] показало, что добавление тирофибана к лечению НФГ или НМГ не дает дополнительного эффекта независимо от применения реперфузии.

Антитромботическая терапия антикоагулянтами для парентерального применения

НФГ. Результаты рандомизированных исследований, поддерживающие применение НФГ у больных острым ИМ включая ИМ с подъемом сегмента ST, были получены в раннем периоде таких исследований, когда лече-

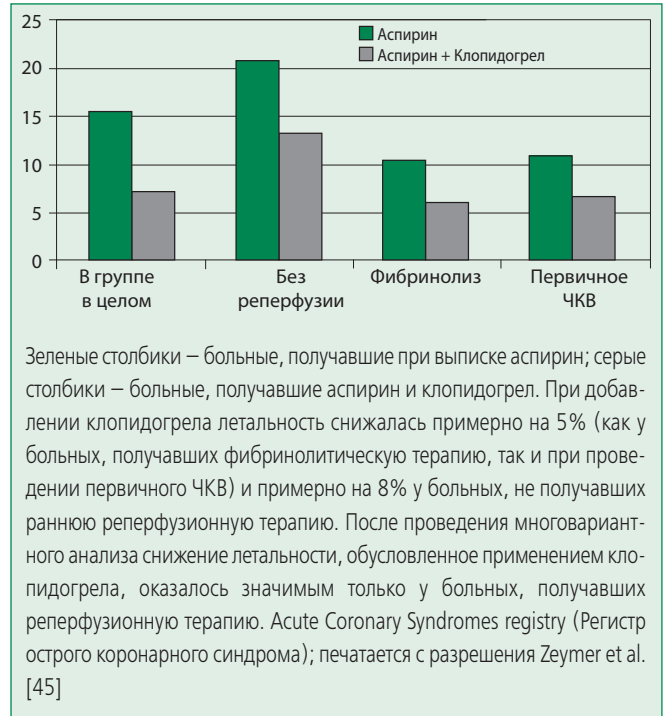


Рис. 9. Частота сердечных и цереброваскулярных неблагоприятных исходов (смерти, несмертельного повторного ИМ, несмертельного инсульта) в течение 1 года у выживших после ИМ с подъемом сегмента ST больных

ние аспирином и фибринолитиками еще не стало обычной практикой.

В систематических обзорах результатов ранней антикоагулянтной терапии (почти 73 000 больных с подозрением на острый ИМ; 26 рандомизированных исследований) [46,47] оценивали влияние добавления НФГ к аспирину или только НФГ на летальность и частоту других основных клинических исходов. В исследованиях без сопутствующего применения аспирина примерно 14% больных получали фибринолитическую терапию, тогда как в 6 исследованиях с применением аспирина (включавших почти 68000 больных) 93% больных получали фибринолитическую терапию. При отсутствии терапии аспирином лечение гепарином снижало летальность до 11,4% в сравнении с 14,9% в группе контроля (снижение относительного риска на $25 \pm 8\%$, 95% ДИ: 10-38%, $p=0,002$), частоту инсульта до 1,1% (2,1% в группе контроля, $p=0,01$) и тромбоэмболии легочной артерии до 2% (3,9% в группе контроля, $p<0,001$). При этом наблюдалось значимое увеличение частоты больших кровотечений (до 2,3% в сравнении с 1,1%, $p=0,01$). Добавление НФГ на фоне приема аспирина снижало летальность (до 8,6% в сравнении с 9,1% в группе лечения только аспирином, $p=0,03$) и частоту повторных ИМ (до 3% в сравнении с 3,3% при лечении только аспирином, $p=0,04$), но при этом наблюдалось значимое учащение больших кро-

вотечений (до 1% в сравнении с 0,7%, $p < 0,0001$).

НМГ. Низкомолекулярные гепарины широко изучались в проспективных рандомизированных исследованиях у больных ИМ с подъемом сегмента ST, в том числе и у больных, которые не получали какой-либо реперфузионной терапии. В исследовании TETAMI с факториальным дизайном 2x2 [19] у 1 224 больных ИМ с подъемом сегмента ST, которые «не подходили» для реперфузионной терапии, сравнивались результаты применения эноксапарина (подкожно дважды в сутки в течение от 2 до 8 дней) с результатами лечения НФГ на фоне приема антагониста гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тирофибана или без него. Значимых различий комбинированной частоты смерти, повторного ИМ или рецидива стенокардии в течение 30 дней, а также безопасности лечения в группах терапии эноксапарином и НМГ не было. Пользы от дополнительной терапии тирофибаном не наблюдалось.

Сравнение эффекта ревипарина с плацебо у 3 325 из 15 570 больных ИМ с подъемом сегмента ST (21%), которые не получали никакой реперфузионной терапии, проводилось в предварительно сформированных подгруппах в исследовании CREATE (Clinical Trial of Metabolic Modulation in Acute Myocardial Infarction Treatment Evaluation — Клиническое исследование метаболических изменений при оценке терапии острого инфаркта миокарда) [48]. Применение ревипарина дважды в сутки в течение 7 дней снижало у больных, не получавших реперфузионной терапии, комбинированную частоту смерти, повторного ИМ и инсульта за 7 дней в сравнении с плацебо (ОШ: 0,79; 95% ДИ: 0,65-0,95).

В рандомизированном исследовании OASIS-6 оценивали влияние ежедневного применения фондапаринукса по сравнению со стандартным подходом к антикоагулянтной терапии у широкого круга больных ИМ с подъемом сегмента ST, которые лечились первичным ЧКВ, тромболитическими препаратами или не получали реперфузионной терапии [14]. В подгруппе больных, не получавших реперфузионной терапии, фондапаринукс значительно снижал составную частоту смерти или повторного ИМ, не увеличивая частоты тяжелых кровотечений или инсультов по сравнению с обычной терапией (НФГ или плацебо) [49].

Эти исследования позволяют предполагать, что у больных ИМ с подъемом сегмента ST, которые поздно обратились за медицинской помощью или «не подходят» для реперфузионной терапии, НМГ при назначении с аспирином или без него обеспечивают дополнительную пользу по сравнению с лечением НФГ; назначение НМГ у таких больных поддерживается как Европейскими, так и Северо-Американскими рекомендациями по ведению больных ИМ с подъемом сегмента ST [3,4,50].

ПРЯМЫЕ ИНГИБИТОРЫ ТРОМБИНА ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ. В исследовании HERO -2 (Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion — Хирулог и ранняя реперфузия или окклюзия) [51] оценивали роль прямого ингибитора тромбина в качестве дополнительной терапии при лечении тромбозом ИМ с подъемом сегмента ST. Дополнительное применение бивалирудина не снижало летальность по сравнению с лечением НФГ (10,8% и 10,9%), но ассоциировалось с меньшей частотой диагностики повторного ИМ в течение 96 ч (1,6% и 2,3%, $p = 0,005$). Данных о влиянии прямых ингибиторов тромбина у больных ИМ с подъемом сегмента ST, которые не получали реперфузионной терапии, нет.

Антитромботическая терапия оральными антикоагулянтами

Влияние антикоагулянтной терапии варфарином на летальность и частоту повторных ИМ было изучено в Норвежских исследованиях WARIS (Warfarin-Aspirin Re-Infarction Study — Варфарин-аспирин исследование повторных инфарктов) [52] и WARIS 2 [53], включавших больных, выживших после острого ИМ (с подъемом и без подъема сегмента ST). В исследовании WARIS, в котором большинство больных не получали никакой реперфузионной терапии, применение варфарина ассоциировалось со снижением относительного риска летальности на 24%, несмертельного повторного ИМ — на 34% и цереброваскулярных эпизодов — на 55% по сравнению с плацебо. Абсолютный риск серьезных кровотечений у больных, лечившихся варфарином, увеличивался на 0,6% в год. Важно отметить, что 90% больных, рандомизированных в группу лечения варфарином, получили это лечение по меньшей мере через 2 нед после регистрации ИМ. В исследовании WARIS-2, в котором 46% больных не получали какой-либо реперфузионной терапии, лечение варфарином отдельно или в комбинации с аспирином имело преимущество перед лечением только аспирином в отношении комбинированных исходов после ИМ. Общее число исходов в группе лечения только аспирином составило 24,5%, в группе лечения только варфарином — 19,4% и при комбинированной терапии (со средним международным нормализованным отношением $> 2,0$) — 17,4%. В исследовании ASPECT-II (Aspirin and Coumadin After Acute Coronary Syndromes — аспирин и кумарин после острого коронарного синдрома) [54] с аналогичным дизайном комбинированная терапия аспирином и варфарином (со средним международным нормализованным отношением 2,4) обеспечила снижение относительного риска комбинированной конечной точки (включавшего смерть, ИМ или инсульт) на 50% по сравнению с лечением только аспирином в течение 26 мес после ИМ (снижение относительного риска 0,5; 95% ДИ 0,27-0,92). Как показали эти исследования,

комбинированная терапия варфарином со средней интенсивностью и аспирином была наиболее эффективной для профилактики рецидива ишемических событий после ИМ. Незначительное повышение частоты больших и малых кровотечений в обеих группах лечения варфарином, а также необходимость в частом измерении международного нормализованного отношения и коррекции дозы варфарина, ограничивали применение оральных антикоагулянтов у больных, перенесших ИМ, в США.

Неантитромботическая терапия: препараты, снижающие работу сердца и т.п.

БЕТА-БЛОКАТОРЫ. Существуют надежные доказательства пользы ранней блокады бета-рецепторов у больных ИМ с подъемом сегмента ST (при отсутствии противопоказаний). Это было продемонстрировано как в случаях с одновременной фибринолитической терапией, так и без неё, и как в раннем периоде после ИМ с подъемом сегмента ST, так и позднее. В исследовании ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival — Первое международное исследование выживаемости при инфаркте) [55] у больных острым ИМ, которым внутривенно вводили атенолол, наблюдалось снижение относительного риска 7-дневной летальности по сравнению с контролем, а также снижение частоты повторного ИМ, аритмий и остановки сердца. Несмотря на доказанную эффективность бета-блокаторов, их получают только 20-50% «подходящих» больных, что указывает на недостаточное использование этих препаратов после ИМ [56].

ИНГИБИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОН. В нескольких крупных рандомизированных исследованиях оценивали эффект ИАПФ в раннем периоде острого ИМ. Во всех исследованиях, в которых ИАПФ назначались внутрь, было показано снижение летальности. В исследовании ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival — четвертое международное исследование выживаемости при инфаркте) [57] изучали влияние терапии мононитратами, каптоприлом и внутривенным введением сульфата магния на летальность и частоту возникновения не смертельных сердечно-сосудистых событий у больных с подозрением на острый ИМ. Больные были рандомизированы в группы лечения мононитратом или плацебо, каптоприлом или плацебо, а также внутривенного введения сульфата магния или отсутствия терапии. У 92% из 58050 больных был подтвержден диагноз ИМ, при этом медиана времени до начала лечения составила 8 ч; у 79% больных имел место ИМ с подъемом сегмента ST; 70% пациентов получили тромболитическую терапию (преимущественно стрептокиназой) и 94% больных — ингибиторы агрегации тромбоцитов. Применение ИАПФ снижало краткосрочную летальность

и летальность в течение 1 г. В исследовании GISSI-3 [58] 19000 больных с подъемом или депрессией сегмента ST были рандомизированы в группы лечения лизиноприлом и контроля: 71% больных получили фибринолитическую терапию, 84% — аспирин, и только 3% — другие антитромбоцитарные препараты. У больных, получавших лизиноприл, наблюдалось значимое снижение 6-недельной летальности (ОШ: 0,88, 95% ДИ: 0,79-0,99). В исследовании SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation — отдаленная оценка выживаемости при инфаркте миокарда) [59], включавшем 1556 пациентов, больные в течение первых 24 ч были рандомизированы в группы лечения зольноприлом или плацебо. Включали только пациентов с ИМ передних отделов, которые не получали фибринолитической терапии. Это исследование подтвердило тенденцию к снижению летальности в течение первых 6 нед при раннем применении ИАПФ (снижение относительного риска на 25%, $p=0,19$). Эти данные поддерживают применение ИАПФ при реперфузионной терапии или без неё у больных ИМ с подъемом сегмента ST.

НИТРАТЫ. Такие исследования, как ISIS-4 [57] и GISSI-3 [58], свидетельствуют лишь об умеренной пользе неотложного применения нитратов при остром ИМ с подъемом сегмента ST. Нитраты полезны только при рецидиве стенокардии и не должны применяться, если связанное с их приемом снижение артериального давления может ограничить назначение бета-блокаторов или ИАПФ, которые значительно эффективнее у больных ИМ с подъемом сегмента ST.

СТАТИНЫ. Раннее применение статинов при ОКС (ИМ с подъемом или без подъема сегмента ST) снижало как краткосрочные, так и отдаленные неблагоприятные исходы, такие как последующая сердечно-сосудистая летальность, ИМ, реваскуляризация коронарных артерий и инсульт [3,4]. Во многих исследованиях ОКС применение статинов специально не оценивалось, а более современные исследования применения статинов проводились у больных ИМ с подъемом сегмента ST в условиях реперфузионной терапии.

Заключение

Очень мало больных ИМ с подъемом сегмента ST имеют истинные или относительные противопоказания к реперфузионной терапии. При строгом следовании научным доказательствам и соблюдении клинических рекомендаций преобладающее большинство таких больных должны получать ту или иную форму реперфузионной терапии. Во французском среднестатистическом мультидисциплинарном проспективном регистре больных ИМ с подъемом сегмента ST ESTIM Midi-Pyrénées (Evaluation of Therapeutic Strategies for Myocardial Infarction — Оценка лечебных стратегий при инфаркте

миокарда) было показано, что реперфузионная стратегия применима у 89,4% больных [60]. Недавние данные одного французского центра показывают, что реперфузионная терапия может выполняться у 96% больных ИМ с подъемом сегмента ST, поступивших в течение 6 ч после появления симптомов, причем такая тактика ассоциирована со значительным снижением внутрибольничной летальности [61].

При лечении больных ИМ с подъемом сегмента ST, обратившихся позднее первых 12 ч после появления симптомов, клиническая оценка и стратификация риска представляются наиболее важными элементами, определяющими выбор терапевтических вмешательств. При гемодинамической или электрокардиографической нестабильности, а также при сохранении у пациента симптомов заболевания современными рекомендациями утверждена и поддерживается стратегия реперфузии с применением первичного ЧКВ [3-5]. У клинически стабильных поздно обратившихся больных оценка жизнеспособности и функциональной активности миокарда позволяет идентифицировать еще одну подгруппу больных, которым может быть полезна поздняя механическая реперфузия.

Фармакологическая нетромболитическая терапия больных ИМ с подъемом сегмента ST четко определена современными практическими рекомендациями независимо от применения или отсутствия реперфузионной терапии. У больных, не получающих реперфузионную терапию, как и при ее проведении, наи-

большую пользу можно ожидать от применения соответствующего антитромботического режима. Раннее начало двойной антиагрегантной терапии аспирином и препаратом группы тииенопиридина существенно снижает летальность и частоту последующих кардиоваскулярных событий у таких больных. Имеющиеся данные указывают, что для больных, которые не получают какой-либо реперфузионной терапии, антикоагулянтная терапия НМГ обеспечивает отчетливое дополнительное снижение летальности. Лечение фондапаринуксом значимо снижает комбинированную частоту смерти или повторного ИМ без увеличения частоты тяжелых кровотечений или инсультов по сравнению с обычным лечением (НФГ или плацебо). Хроническая антикоагулянтная терапия после выписки у больных, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST, в настоящее время активно возрождается. С появлением более безопасных антикоагулянтных препаратов для перорального приема (прямые ингибиторы тромбина или селективные прямые ингибиторы Ха фактора) [62,63] можно ожидать выявления дополнительного уменьшения частоты отдаленных сердечно-сосудистых событий. Из лекарственных препаратов, уменьшающих работу сердца, ИАПФ снижают раннюю и отдаленную летальность у больных ИМ с подъемом сегмента ST, даже при отсутствии реперфузионного лечения. Хроническое использование статинов после ОКС обеспечивает значительное дополнительное снижение частоты последующих сердечно-сосудистых событий.

Литература

- Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M. et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119:e21–181.
- Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;27:2285–93.
- Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society, endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, writing on behalf of the 2004 Writing Committee. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:210–47.
- 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;29:2909–45.
- Fesmire F.M., Brady W.J., Hahn S. et al. Clinical policy: indications for reperfusion therapy in emergency department patients with suspected acute myocardial infarction. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee (Writing Committee) on Reperfusion Therapy in Emergency Department Patients with Suspected Acute Myocardial Infarction. *Ann Emerg Med* 2006;48:358–83.
- Eagle K.A., Nallamothu B.K., Mehta R.H. et al. Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting better but we have got a long way to go. *Eur Heart J* 2008;29:609–17.
- Heer T., Schiele R., Schneider S. et al. Gender differences in acute myocardial infarction in the era of reperfusion (the MITRA registry). *Am J Cardiol* 2002;89:511–7.
- Hanania G., Cambou J.P., Gueret P. et al. Management and in-hospital outcome of patients with acute myocardial infarction admitted to intensive care units at the turn of the century: results from the French nationwide USC 2000 registry. *Heart* 2004;90:1404–10.
- Hasdai D., Behar S., Wallentin L. et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin: the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;23:1190–201.
- Zeymer U., Gitt A.K., Jünger C. et al. Clopidogrel in addition to aspirin reduces in-hospital major cardiac and cerebrovascular events in unselected patients with acute ST segment elevation myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2008;99:155–60.
- Cohen M., Ginsini G.F., Maritz F. et al., on behalf of the TETAMI Investigators. Prospective evaluation of clinical outcomes after acute ST-segment elevation myocardial infarction in patients who are ineligible for reperfusion therapy: preliminary results from the TETAMI registry and randomized trial. *Circulation* 2003;108 Suppl 3:14–21.
- Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P. et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607–21.
- Gibson C.M., Pride Y.B., Frederick P.D. et al. Trends in reperfusion strategies, door-to-needle and door-to-balloon times, and in-hospital mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction enrolled in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J* 2008;156:1035–44.
- Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S. et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. The OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519–30.
- Fefer P., Hod H., Hammerman H., Boyko V., Matetzky S. Relation of clinically defined spontaneous reperfusion to outcome in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;103:149–53.
- Bainey K.R., Fu Y., Granger C.B. et al. The benefit of angiographic spontaneous reperfusion in STEMI: does it extend to diabetics? *Heart* 2009;116:1331–6.
- Bainey K.R., Fu Y., Wagner G.S. et al. Spontaneous reperfusion in ST-elevation myocardial infarction: comparison of angiographic and electrocardiographic assessments. *Am Heart J* 2008;156:248–55.
- Giugliani R.P., Sabatine M.S., Gibson C.M. et al. Combined assessment of thrombolysis in myocardial infarction flow grade, myocardial perfusion grade, and ST-segment resolution to evaluate epicardial and myocardial reperfusion. *Am J Cardiol* 2004;111:1362–7.

19. Cohen M., Gensini G.F., Maritz F. et al. The safety and efficacy of subcutaneous enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin and tirofiban versus placebo in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction patients ineligible for reperfusion (TETAMI): a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1348–56.
20. Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13–20.
21. Eagle K.A., Goodman S.G., Avezum A., Budaj A., Sullivan C.M., Lopez-Sendon J. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet* 2002;359:373–7.
22. Cohen M., Gensini G.F., Maritz F. et al. The role of gender and other factors as predictors of not receiving reperfusion therapy and of outcome in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2005;19:155–61.
23. Mehta R.H., Rathore S.S., Radford M.J., Wang Y., Krumholz H.M. Acute myocardial infarction in the elderly: differences by age. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:736–41.
24. Krumholz H.M., Gross C.P., Peterson E.D. et al. Is there evidence of implicit exclusion criteria for elderly subjects in randomized trials? Evidence from the GUSTO-1 study. *Am Heart J* 2003;146:839–47.
25. 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 in Collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115: 2570–89.
26. Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H. et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1477–88.
27. Sinnaeve P.R., Huang Y., Bogaerts K. et al. Age, outcomes, and treatment effects of fibrinolytic and antithrombotic combinations: findings from Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT)-3 and ASSENT-3 PLUS. *Am Heart J* 2006;152:684.e1–9.
28. Yagi M., Nakao K., Honda T., Tsurumi Y., Kasanuki H. Clinical characteristics and early outcomes of very elderly patients in the reperfusion era. *Int J Cardiol* 2004;94:41–6.
29. Grines C.L. A Prospective Randomized Trial of Primary Angioplasty and Thrombolytic Therapy in Elderly Patients With Acute Myocardial Infarction: Senior PAMI. In: Mintz GS, editor. *Proceedings of Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*; October 16–19, 2005; Washington, DC. New York: CRF Publications, 2005.
30. Bueno H., Alonso J.J., Betriu A. et al. Primary angioplasty versus fibrinolysis in the very elderly. The TRIANA study. Paper presented at: ESC Congress, August 31, 2009, Barcelona, Spain.
31. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27:779–88.
32. Dzavik V., Sleeper L.A., Cocke T.P. et al. Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *Eur Heart J* 2003;24:828–37.
33. Valente S., Lazzeri C., Salvadori C. et al. Effectiveness and safety of routine primary angioplasty in patients aged or 85 years with acute myocardial infarction. *Circ J* 2008;72:67–70.
34. Song X., Chen Y., Pan W., Lu S. Gender based differences in patients with acute coronary syndrome: findings from Chinese Registry of Acute Coronary Events (CRACE). *Chin Med J* 2007;12:1063–67.
35. Parker A.B., Naylor C.D., Chong A., Alter D.A. Clinical prognosis, pre-existing conditions and the use of reperfusion therapy for patients with ST segment elevation acute myocardial infarction. *Can J Cardiol* 2006;22:131–9.
36. Balzi D., Barchielli A., Santoro G.M. et al. Management of acute myocardial infarction in the real world: a summary report from the Ami-Florence Italian Registry. *Intern Emerg Med* 2008;3:109–15.
37. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;1:397–402.
38. LATE Investigators. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6–24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342:759–66.
39. Ting H.H., Bradley E.H., Wang Y. et al. Delay in presentation and reperfusion therapy in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Med* 2008;121:316–23.
40. Schmig A., Ndrepepa G., Kastrati A. Late myocardial salvage: time to recognize its reality in the reperfusion therapy of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:1900–7.
41. Hochman J.S., Lamas G.A., Buller C.E. et al., for the Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395–407.
42. Erne P., Schoenenberger A.W., Burckhardt D. et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction. *JAMA* 2007;297:1985–91.
43. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349–60.
44. Sarkiss M.G., Yusuf S.W., Warneke C.L. et al. Impact of aspirin therapy in cancer patients with thrombocytopenia and acute coronary syndromes. *Cancer* 2007;109:621–7.
45. Zeymer U., Gitt A.K., Junger C. et al. Acute Coronary Syndromes (ACOS) registry investigators. Effect of clopidogrel on 1-year mortality in hospital survivors of acute ST-segment elevation myocardial infarction in clinical practice. *Eur Heart J* 2006;27:2661–6.
46. Collins R., MacMahon S., Flather M. et al. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomised trials. *BMJ* 1996;313:652–9.
47. Collins R., Peto R., Baigent C. et al. Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:847–60.
48. Yusuf S., Mehta S.R., Xie C. et al. Effects of reviparin, a low-molecularweight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. *JAMA* 2005;293:427–35.
49. Oldgren J., Wallentin L., Afzal R. et al. Effects of fondaparinux in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction not receiving reperfusion treatment. *Eur Heart J* 2008;29:315–23.
50. Thomas D., Giugliano R.P. Management of ST-segment elevation myocardial infarction: comparison of the updated guidelines from North America and Europe. *Am Heart J* 2009;158:695–705.
51. White H., Simes R., Aylward P. for the Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;358:1855–63.
52. Smith P., Arnesen H., Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323:147–51.
53. Hurlen M., Abdelnoor M., Smith P. et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969–74.
54. van Es R.F., Jonker J.J., Verheugt F.W. et al. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:109–13.
55. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986; 2:57–66.
56. Soumerai S.B., McLaughlin T.J., Spiegelman D. et al. Adverse outcomes of underuse of beta-blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA* 1997;277:115–21.
57. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345: 669–85.
58. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' infarto Miocardico (GISSI). 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;343:1115–22.
59. Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995;332:80–5.
60. Charpentier S., Sagnes-Raffy C., Cournot M. et al., for the ESTIM Midi-PyrOnOes Investigators. Determinants and prognostic impact of compliance with guidelines in reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ESTIM Midi-PyrOnOes Area. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;5:387–96.
61. Juliard J.M., Golmard J.L., Ducrocq G. et al. Universal reperfusion therapy can be implemented: lessons from 20 years of management of patients admitted within 6 hours of symptom onset with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;4:259–67.
62. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361: 1139–77.
63. Mega J.L., Braunwald E., Mohanavelu S. et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS/STIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009;374: 29–38.

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) инфекцией 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 Baх (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 Mokracek (Чехия), Raphael Rosenhek (Австрия), Jose´ A. San Román 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

(Окончание. Начало в предыдущем номере)

Оценка прогноза при поступлении в стационар

Госпитальная летальность больных ИЭ варьируется от 9,6% до 26% [14,68,96–102]. Быстрое выделение пациентов, у которых имеется самый высокий риск смерти, позволяет изменить течение болезни и улучшить прогноз. Если ближайший прогноз крайне неблагоприятен,

необходимы более тщательное наблюдение и более агрессивная стратегия лечения (например, неотложное оперативное вмешательство).

Прогноз у больных ИЭ зависит от 4 основных факторов: особенностей пациента; наличия осложнений со стороны сердца и других органов; возбудителя и эхокардиографических данных (табл. 12). Роль этих показателей в клинических исследованиях изучалась у пациентов с ИЭ левых камер сердца [96,97]. Риск смер-

Таблица 12. Предикторы неблагоприятного исхода у больных ИЭ

Особенности пациента • Пожилой возраст • ИЭ искусственного клапана • Инсулинозависимый сахарный диабет • Сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистая система, почки или легкие)
Осложнения ИЭ • Сердечная недостаточность • Почечная недостаточность • Инсульт • Септический шок • Перианулярные осложнения
Микроорганизм • <i>S. aureus</i> • Грибы • Грамотрицательные палочки
Эхокардиографические изменения • Перианулярные осложнения • Тяжелая регургитация в левых камерах сердца • Легочная гипертензия • Крупные вегетации • Тяжелая дисфункция протеза клапана • Преждевременное закрытие митрального клапана или другие признаки повышенного диастолического давления

ти наиболее высок у пациентов с сердечной недостаточностью, перианулярными осложнениями и/или инфекцией, вызванной *S. aureus*. В таких случаях следует проводить хирургическое вмешательство в острую фазу заболевания [96]. При сочетании всех трех факторов риск смерти достигает 79% [96]. Соответственно, такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением; их следует направлять в специализированные центры, способные выполнять операции на сердце. Неблагоприятными прогностическими факторами являются также серьезные сопутствующие заболевания, инсулинозависимый сахарный диабет, снижение функции левого желудочка и инсульт [97-99, 102-104].

Сегодня около 50% больных ИЭ оперируют во время первичной госпитализации [14, 100, 105, 106]. При неотложных вмешательствах предикторами смерти являются персистирующая инфекция и почечная недостаточность [107]. Очевидно, что прогноз наиболее неблагоприятен у пациентов, которым нельзя провести необходимую операцию [15].

Таким образом, при поступлении в стационар прогноз можно оценить на основании простых клинических, микробиологических и эхокардиографических параметров. Результаты оценки следует использовать для выбора стратегии лечения.

Принципы и методы антимикробной терапии

Общие принципы

Успех в лечении ИЭ зависит от эрадикации возбудителей под действием антимикробных препаратов. Хирургическое вмешательство позволяет удалить инфицированные ткани и дренировать абсцесс. Защитные механизмы хозяина имеют небольшое значение. Этим объясняется, почему бактерицидные антибиотики более эффективны, чем бактериостатические средства как в опытах на животных, так и в клинических исследованиях [108, 109].

Аминогликозиды обладают синергизмом с ингибиторами синтеза клеточной стенки (бета-лактамами и гликопептидами) и могут применяться для сокращения длительности антибактериальной терапии (например, при инфекции, вызванной стрептококками полости рта) и эрадикации проблемных возбудителей (например, *Enterococcus spp.*).

Одним из основных препятствий к эффективному лечению является толерантность бактерий к антибиотикам. Толерантные микробы не резистентны, т.е. они сохраняют чувствительность к бактериостатическому эффекту препаратов, однако избегают киллинга, что может привести к возобновлению роста микробов после прекращения антимикробной терапии. Медленно растущие и «спящие» микробы проявляют фенотипическую толерантность к большинству антимикробных средств (за исключением в некоторой степени рифампицина). Они находятся в вегетациях и биопленках, например при ИЭ протезированного клапана, а для полной стерилизации инфицированных клапанов необходима длительная терапия (6 нед). Некоторые бактерии несут мутации, которые определяют их толерантность во время как активного роста, так и в стационарную фазу. При инфекции, вызванной толерантными микроорганизмами, предпочтительно применение комбинации бактерицидных препаратов, а не монотерапия.

Лечение ИЭ протезированных клапанов следует продолжать дольше (по крайней мере, 6 нед), чем ИЭ нативных клапанов (2-6 нед), однако в целом подходы к антимикробной терапии двух типов ИЭ одинаковы. Исключением является стафилококковый эндокардит протезированных клапанов. В этом случае в схему антибиотикотерапии следует включать рифампицин, если возбудитель чувствителен к препарату.

Если при эндокардите нативных клапанов во время антибиотикотерапии приходится проводить протезирование, то схема антибиотикотерапии после операции должна соответствовать таковой при ИЭ нативных, а не протезированных клапанов. При эндокардите нативных и протезированных клапанов длительность лечения исчисляется от первого дня эффективной антибиотико-

терапии, а не дня операции. После оперативного вмешательства новый полный курс антибиотикотерапии начинают только при наличии положительного посева крови [109]; схему лечения выбирают с учетом чувствительности возбудителя, выделенного последним.

Пенициллиночувствительные стрептококки полости рта и стрептококки группы D

Рекомендуемые схемы лечения ИЭ, вызванного чувствительными к пенициллину (МПК около 0,125 мг/л) стрептококками, приведены в табл. 13 [3,7,110-112]. Частота излечения составляет более 95%. В неосложненных случаях возможен 2-недельный курс антибиотикотерапии пенициллином или цефтриаксоном в комбинации с гентамицином или нетилмицином [113,114]. В последних двух исследованиях было показано, что пациентам с ИЭ, вызванным чувствительными стрептококками, и нормальной функцией почек гентамицин и нетилмицин можно вводить один раз в день. Для амбулаторной терапии наиболее удобен цефтриаксон, который назначают один раз в день (в виде монотерапии или в сочетании с гентамицином или нетилмицином) [113-115]. При аллергии на бета-лактамы применяют ванкомицин. В качестве альтернативы предложен тейкопланин [3]. Лечение этим препаратом начинают с ударных доз (6 мг/кг/12 ч в течение 3 дней), а затем продолжают в дозе 6-10 мг/кг/сут. Нагрузочные дозы имеют ключевое значение, так как препарат активно связывается с сывороточными белками (около 98%) и медленно проникает в вегетации [116]. Однако его эффективность при стрептококковом и энтерококковом ИЭ изучалась только в немногочисленных ретроспективных исследованиях [117,118].

Пенициллинорезистентные стрептококки полости рта и стрептококки группы D

Пенициллинорезистентные стрептококки полости рта разделяют на относительно резистентные (МПК 0,125-2 мг/л) и полностью резистентные (МПК > 2 мг/л). Однако в некоторых рекомендациях критерием полной резистентности является МПК > 0,5 мг/л [3,7,110]. Число таких стрептококков увеличивается. По данным недавно проведенного исследования, более 30% штаммов *S. mitis* и *S. oralis* были относительно или полностью резистентными к пенициллину [118,119]. Наоборот, более 99% стрептококков группы D сохраняют чувствительность к пенициллину. Рекомендации по лечению ИЭ, вызванного пенициллинорезистентными стрептококками, основываются на ретроспективных данных. По данным 4 из них, 47/60 (78%) пациентов получали пенициллин G или цефтриаксон, которые чаще всего сочетали с аминогликозидами; в некоторых случаях проводили терапию клиндамицином или аминогликози-

дами [120-123]. МПК пенициллина в большинстве случаев составляла ≥ 1 мг/л. У 50 (83%) пациентов было достигнуто излечение, а 10 (17%) умерли. Смерть была связана не с резистентностью, а с основным заболеванием [122]. Исходы лечения у пациентов с ИЭ протезированных и нативных клапанов были сходными [121]. Таким образом, схемы антибиотикотерапии ИЭ, вызванного пенициллинорезистентными и пенициллиночувствительными стрептококками полости рта, в качественном отношении являются сходными (табл. 13). Однако при наличии пенициллинорезистентных возбудителей длительность терапии аминогликозидами может быть увеличена до 3-4 нед, а назначение коротких курсов антибиотикотерапии не рекомендуется. Опыт лечения ИЭ, вызванного высоко резистентными штаммами (МПК ≥ 4 мг/л), небольшой. В таких случаях предпочтительно применение ванкомицина.

Streptococcus pneumoniae, β -гемолитические стрептококки (группы A, B, C и G)

После появления антибиотиков ИЭ, вызванный *S. pneumoniae*, стал встречаться редко. В 30% случаев он сопровождается менингитом [124], что необходимо учитывать при наличии резистентности к пенициллину. Схема лечения ИЭ, вызванного пенициллиночувствительными штаммами (МПК $\leq 0,1$ мг/л), сопоставима с таковой ИЭ, вызванного стрептококками полости рта (табл. 13); исключение составляет короткий 2-недельный курс антибиотикотерапии, который специально не изучался. То же касается ИЭ, вызванного пенициллинорезистентными штаммами (МПК > 1 мг/л), без менингита. При наличии менингита следует избегать назначения пенициллина, так как он плохо проникает в цереброспинальную жидкость. Вместо пенициллина назначают цефтриаксон или цефотаксим в виде монотерапии или в комбинации с ванкомицином [125].

ИЭ, вызванный стрептококками групп A, B, C или G (включая группу *S. milleri*: *S. constellatus*, *S. anginosus* и *S. intermedius*), встречается относительно редко [126]. Стрептококки группы A всегда чувствительны к бета-лактамам, в то время как другие возбудители могут проявлять резистентность.

ИЭ, вызванный стрептококками группы B, в прошлом развивался в перипартальном периоде, однако сегодня он встречается и в других группах взрослых пациентов, особенно пожилого возраста. Стрептококки групп B, C, G и *S. milleri* вызывают образование абсцессов, что может потребовать дополнительной терапии [126]. Летальность при ИЭ протезированных клапанов, вызванных стрептококками группы B, очень высока, поэтому рекомендуется оперативное вмешательство [127]. Схема антибиотикотерапии сходна с таковой при ИЭ, вызванном стрептококками полости рта (табл. 13), однако короткий курс лечения антибиотиками не рекомендуется.

Таблица 13. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного стрептококками полости рта и стрептококками группы D^a

Антибиотик	Дозировка и путь введения	Длительность (нед)	Уровень доказательств
Штаммы, полностью чувствительные к пенициллину (МПК <0,125 мг/л)			
Стандартная терапия			
Пенициллин G ^b или амоксциллин ^d или цефтриаксон ^e	12-18 млн ЕД/сут в/в в 6 приемов 100-200 мг/кг/сут в/в в 4-6 приемов 2 г/сут в/в или в/м в 1 прием	4 ^c 4 ^c 4 ^c	I B I B I B
<i>Педиатрические дозы: ^f</i> Пенициллин G 200 000 ЕД/кг/сут в/в в 4-6 приемов Амоксициллин 300 мг/кг/сут в/в в 4-6 приемов Цефтриаксон 100 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 прием			
Двухнедельный курс^g			
Пенициллин G или Амоксициллин ^d или Цефтриаксон ^e + Гентамицин ^h или Нетилмицин	12-18 млн ЕД/сут в/в в 6 приемов 100-200 мг/кг/сут в/в в 4-6 приемов 2 г/сут в/в или в/м в 1 прием 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 прием 4-5 мг/кг/сут в/в в 1 прием	2 2 2 2 2	I B I B I B I B I B
<i>Педиатрические дозы: ^f</i> Пенициллин, амоксициллин и цефтриаксон см. выше Гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 прием или 3 приема			
Аллергия на бета-лактамы			
Ванкомицин ⁱ	30 мг/кг/сут в/в в 2 приема	4 ^c	I C
<i>Педиатрические дозы: ^f</i> Ванкомицин 40 мг/кг/сут в/в в 2-3 приема			
Штаммы, относительно резистентные к пенициллину (МПК 0,125-2 мг/л)			
Стандартная терапия			
Пенициллин G или Амоксициллин ^d + Гентамицин ^h	24 млн ЕД/сут в/в в 6 приемов 200 мг/кг/сут в/в в 4-6 приемов 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 прием	4 ^c 4 ^c 2	I B I B I B
Аллергия на бета-лактамы			
Ванкомицин ⁱ + Гентамицин ^h	30 мг/кг/сут в/в в 2 приема <i>Педиатрические дозы: см. выше</i> 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 прием	4 ^c 2	I C I C

^a другие стрептококки — см. текст^b предпочтителен у пациентов в возрасте старше 65 лет или с нарушенной функцией почек^c 6-недельная терапия у пациентов с ИЭ протезированных клапанов^d или ампициллин (в тех же дозах, что и амоксициллин)^e препарат выбора для амбулаторной терапии^f у детей дозы не должны превышать дозы, предназначенные для взрослых^g только при неосложненном ИЭ нативных клапанов^h функцию почек и сывороточную концентрацию гентамицина следует мониторировать один раз в неделю. Если препарат вводят один раз в день, то концентрация в конце интервала дозирования должна быть <1 мг/л, а после введения — около 10-12 мг/л [112]ⁱ сывороточные концентрации ванкомицина должны достигать 10-15 мг/л в конце интервала дозирования и 30-45 мг/л после дозирования (после завершения 60-минутной инфузии)

Таблица 14. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного *Staphylococcus spp.*

Антибиотик	Дозировка и путь введения	Длительность (нед)	Уровень доказательств
Нативные клапаны			
Метициллин-чувствительные стафилококки			
(Флу) клоксациллин	12 г/сут в/в в 4-6 приемов	4-6	I B
или			
Оксациллин			
+			
Гентамицин ^a	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 приема	3-5 дней	
	<i>Педиатрические дозы:^b</i> Оксациллин или (флу)клоксациллин 200 мг/кг/сут в/в в 4-6 приемов. Гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 3 приема		
Аллергия на пенициллин или метициллин-резистентные стафилококки			
Ванкомицин ^c	30 мг/кг/сут в/в в 2 приема	4-6	I B
+			
Гентамицин ^a	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 приема	3-5 дней	
	<i>Педиатрические дозы:^b</i> Ванкомицин 40 мг/кг/сут в/в в 2-3 приема		
Искусственные клапаны			
Метициллин-чувствительные стафилококки			
(Флу)клоксациллин	12 г/сут в/в в 4-6 приемов	≥6	I B
или			
Оксациллин			
+			
Рифампицин ^d	1200 мг/сут в/в или внутрь в 2 приема	≥6	
и			
Гентамицин ^e	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 приема	2	
	<i>Педиатрические дозы:^b</i> Оксациллин и (флу)клоксациллин см. выше Рифампицин 20 мг/кг/сут в/в или внутрь в 3 приема		
Аллергия на пенициллин или метициллин-резистентные стафилококки			
Ванкомицин ^c	30 мг/кг/сут в/в в 2 приема	≥6	I B
+			
Рифампицин ^d	1200 мг/сут в/в или внутрь в 2 приема	≥6	
и			
Гентамицин ^e	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 приема	2	
	<i>Педиатрические дозы:^b</i> См. выше		

^a клиническая польза присоединения гентамицина формально не установлена. Его применение ассоциируется с повышенной токсичностью и не является обязательным

^b у детей дозы не должны превышать дозы, предназначенные для взрослых

^c сывороточные концентрации ванкомицина должны достигать 25-30 мг/л в конце интервала дозирования

^d рифампицин усиливает печеночный метаболизм варфарина и других препаратов. Полагают, что рифампицин играет особую роль в лечении инфекций протезов, так как он помогает добиться эрадикации возбудителей, адгезированных на чужеродном материале [135]. Рифампицин следует всегда применять в комбинации с другими эффективными антистафилококковыми препаратами, чтобы свести к минимуму риск селекции резистентности

^e хотя клиническая польза применения гентамицина не установлена, его по-прежнему рекомендуют назначать при ИЭ протезированных клапанов. Функцию почек и сывороточные концентрации гентамицина следует мониторировать один раз в нед (два раза в нед у пациентов с почечной недостаточностью). При назначении в несколько приемов концентрация в конце интервала дозирования должна составлять <1 мг/л, а после дозирования — 3-4 мг/л (через 1 ч после введения) [112]

Вариантные стрептококки

Эти возбудители вызывают ИЭ длительного течения, который ассоциируется с более высокой частотой осложнений и неэффективностью лечения (до 40%) [128], что, возможно, связано с поздними диагностикой и лечением. Недавно были описаны 8 случаев успешного лечения пенициллином G или цефтриаксоном в комбинации с гентамицином [129]. У 7 пациентов определялись крупные вегетации (≥ 10 мм), поэтому им была проведена операция. Рекомендуемые схемы лечения — пенициллин G, цефтриаксон или ванкомицин в течение 6 нед в комбинации с аминогликозидом в течение, по крайней мере, первых 2-х нед.

Staphylococcus aureus и коагулазонегативные стафилококки

Staphylococcus aureus обычно вызывает острый деструктивный ИЭ, в то время как ИЭ, обусловленный коагулазонегативными стафилококками, характеризуется более длительным течением (за исключением *S. lugdunensis* и в некоторых случаях *S. capitis*) [130, 131]. В табл. 14 суммированы рекомендации по лечению ИЭ нативных и протезированных клапанов, вызванного метициллинчувствительными и метициллинрезистентными стафилококками. Следует отметить, что польза дополнительного назначения аминогликозидов при ИЭ, вызванном *S. aureus*, не доказана [132, 133]. Аминогликозиды могут применяться в течение первых 3-5 дней при ИЭ нативных клапанов и рекомендуются в течение первых 2-х нед при ИЭ протезированных клапанов. При неосложненном ИЭ правых камер сердца предложено применять короткий курс антибиотикотерапии (2 нед) и назначать антибиотики внутрь, однако при поражении левых камер сердца эти схемы применять не следует.

ИЭ протезированных клапанов, вызванный *Staphylococcus aureus*, сопровождается очень высоким риском смерти ($>45\%$) [134]; при этом варианте заболевания часто приходится проводить раннее протезирование клапана. Другими отличиями от ИЭ нативных клапанов являются общая длительность антибиотикотерапии, более длительное применение аминогликозидов и включение в схему лечения рифампицина. Последнее отражает эффективность препарата в лечении инфекций ортопедических протезов [135] (в комбинации с хинолонами) и в профилактике повторных инфекций сосудистых протезов [136]. Хотя уровень доказательств низкий, присоединение рифампицина к схеме лечения стафилококкового ИЭ протезированных клапанов является стандартной практикой, несмотря на то, что применение этого препарата может ассоциироваться с резистентностью, гепатотоксичностью и взаимодействием с другими препаратами [137].

Метициллинрезистентные и ванкомицинрезистентные стафилококки

MRSA экспрессируют низкоаффинные пенициллин-связывающие белки (PBP) 2A, которые определяют перекрестную резистентность к большинству бета-лактамов. Они обычно устойчивы к различным антибиотикам, поэтому для лечения тяжелых инфекций, вызванных этими возбудителями, применяют только ванкомицин. Однако в последнее время стали выделять штаммы *S. aureus* с промежуточной резистентностью к ванкомицину (VISA) (МПК 4–16 мг/л) и гетеро-VISA (МПК ≤ 2 мг/л, однако рост некоторых субпопуляций наблюдается при более высоких концентрациях), которые ассоциировались с неэффективностью лечения ИЭ [138]. Более того, у пациентов выделяли высокорезистентные к ванкомицину штаммы *S. aureus*, что определяет необходимость разработки новых подходов к лечению. Недавно для лечения бактериемии, вызванной *S. aureus*, и ИЭ правых камер сердца был зарегистрирован новый липопептид даптомицин [139]. Наблюдательные исследования свидетельствуют также о том, что даптомицин может применяться при ИЭ левых камер сердца, а лечение этим препаратом позволяет преодолеть резистентность к метициллину и ванкомицину [140]. Однако контролируемые клинические исследования отсутствуют. Чтобы избежать дальнейшего нарастания резистентности, даптомицин следует вводить в адекватных дозах [139, 141]. Альтернативными препаратами являются новые бета-лактамы, обладающие достаточно высокой активностью в отношении PBP2A, квинупристин-дальфопристин $\pm$ бета-лактамы [142, 143], бета-лактамы + оксалидиноны [144] и бета-лактамы + ванкомицин [145]. К лечению пациентов с ИЭ, вызванным подобными возбудителями, следует привлекать специалиста в области химиотерапии.

Enterococcus spp.

Основным возбудителем энтерококкового ИЭ является *Enterococcus faecalis* (90% случаев), более редкими — *Enterococcus faecium* и другие виды. При лечении энтерококковых инфекций возникают две главные проблемы. Во-первых, энтерококки высокотолерантны к бактерицидному действию антибиотиков, а для их эрадикации необходимо длительное применение (до 6 нед) комбинаций бактерицидных ингибиторов клеточной стенки с аминогликозидами (табл. 15). Во-вторых, они могут оказаться устойчивыми к многочисленным антибиотикам, включая аминогликозиды, бета-лактамы (за счет модификации PBP5 и иногда выделения бета-лактама) и ванкомицин [146].

При инфекциях, вызванных чувствительными к пенициллину штаммами (МПК пенициллина ≤ 8 мг/л), применяют пенициллин G или ампициллин (или амок-

Таблица 15. Антибиотикотерапия инфекционного эндокардита, вызванного *Enterococcus* spp.

Антибиотик	Дозировка и путь введения	Длительность (нед)	Уровень доказательств
Штаммы, чувствительные к бета-лактамам и гентамицину (при наличии резистентных штаммов см. a,b,c)			
Амоксициллин +	200 мг/кг/сут в/в в 4-6 приемов	4-6 ^d	IB
Гентамицин	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 приема	4-6	
<i>Педиатрические дозы:^f</i> Амоксициллин 300 мг/кг/сут в 4-6 приемов Гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 3 приема			
ИЛИ			
Ампициллин +	200 мг/кг/сут в/в в 4-6 приемов	4-6 ^d	IC
Гентамицин ^e	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 приема	4-6	
<i>Педиатрические дозы:^f</i> Ампициллин 300 мг/кг/сут в/в в 4-6 приемов Гентамицин см. выше			
ИЛИ			
Ванкомицин ^g +	30 мг/кг/сут в/в в 2 приема	6	IC
Гентамицин ^e	2 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 приема	6	
<i>Педиатрические дозы:^f</i> Ванкомицин 40 мг/кг/сут в/в в 2-3 приема. Гентамицин см. выше			
^a высокий уровень резистентности к гентамицину (МПК>500 мг/л): если возбудитель чувствителен к стрептомицину, то заменить гентамицин на последний препарат в дозе 15 мг/кг/сут в два приема (I, A). В противном случае проводят более длительную терапию бета-лактамами. Недавно для лечения инфекций, вызванных гентамицин-резистентными штаммами <i>E. faecalis</i> , было предложено применять комбинацию ампициллина с цефтриаксоном [148] (IIa, B) ^b резистентность к бета-лактамам: (i) если определяется продукция бета-лактама, то заменить ампициллин на ампициллин-сульбактам, а амоксициллин – на амоксициллин-клавуланат (I, C); (ii) если устойчивость является следствием модификации RBP5, применяют ванкомицин ^c множественная резистентность к аминогликозидам, бета-лактамам и ванкомицину: рекомендуемые схемы лечения: (i) линезолид 600 мг два раза в день внутривенно или внутрь в течение ≥8 нед (IIa, C) (мониторировать гематологическую токсичность), (ii) квинупристин-далфопристин по 7,5 мг/кг/сут 3 раза в день в течение ≥8 нед (IIa, C), (iii) комбинации бета-лактамов, включая имипенем + ампициллин или цефтриаксон + ампициллин в течение ≥8 нед (IIb, C) ^d 6-недельный курс рекомендуется при сохранении симптомов в течение >3 мес и ИЭ протезированных клапанов ^e мониторировать сывороточные уровни аминогликозидов и функцию почек (см. табл. 13) ^f дозы у детей не должны превышать дозы у взрослых ^g при аллергии на бета-лактамы необходимо мониторирование сывороточных концентраций ванкомицина (см. табл. 13)			

сициллин) в комбинации с гентамицином. Ампициллин (или амоксициллин) считают препаратом выбора, так как его МПК в 2-4 раза ниже. При длительном лечении гентамицином следует регулярно контролировать сывороточные уровни препарата и функцию почек и вестибулярного аппарата. В одном исследовании была продемонстрирована эффективность кратковременного (2-3 нед) применения аминогликозидов у 74 (81%) из 91 больного энтерококковым ИЭ [147]. Этот подход возможен в тех случаях, когда длительному лечению аминогликозидов препятствует токсичность.

Высокий уровень резистентности к гентамицину часто встречается как у *E. faecalis*, так и у *E. faecium* [146]. МПК аминогликозидов >500 мг/л ассоциируется с утратой синергизма с ингибиторами клеточной стенки,

поэтому при таких инфекциях аминогликозиды применять не следует. Стрептомицин иногда сохраняет активность в подобных случаях и может рассматриваться в качестве альтернативного препарата. Недавно для лечения инфекций, вызванных гентамицин-резистентными штаммами *E. faecalis*, было предложено назначать комбинированную терапию ампициллином и цефтриаксоном [148], которые оказывают синергическое действие вследствие ингибирования комплементарных RBP. Альтернативой может служить более длительная терапия бета-лактамами или ванкомицином.

Устойчивость к бета-лактамам и ванкомицину в основном отмечается у *E. faecium*. Двойная резистентность встречается редко, поэтому бета-лактамы можно применять для лечения инфекций, вызванных ванкомицин-

Таблица 16. Антибиотикотерапия у больных ИЭ с отрицательным посевом крови [153]

Патогены	Рекомендуемая терапия ^а	Эффективность терапии
<i>Brucella</i> spp.	Доксициклин 200 мг/сут + котримоксазол 960 мг каждые 12 ч + рифампицин 300-600 мг/сут в течение ≥ 3 мес ^б внутрь	Эффект – титр антител $<1:60$
<i>Coxiella burnetii</i> (возбудитель Q-лихорадки)	Доксициклин 200 мг/сут + гидроксихлорохин 200-600 мг/сут ^с внутрь или Доксициклин 200 мг/сут + хинолон (офлоксацин 400 мг/сут) внутрь в течение >18 мес	Эффект – титр IgG антител $<1:200$, титры IgA и IgM $<1:50$
<i>Bartonella</i> spp.	Цефтриаксон 2 г/сут или ампициллин (или амоксициллин) 12 г/сут в/в или Доксициклин 200 мг/сут внутрь в течение 6 нед + гентамицин 3 мг/сут или нетилмицин в/в в течение 3 нед ^д	Эффективность $\geq 90\%$
<i>Legionella</i> spp.	Эритромицин 3 г/сут в/в в течение 2 нед, затем внутрь в течение 4 нед + рифампицин 300-1200 мг/сут или цiproфлоксацин 1,5 г/сут внутрь в течение 6 нед	Оптимальная терапия не установлена. Учитывая высокую чувствительность возбудителей, вероятно, следует включать хинолоны
<i>Mycoplasma</i> spp.	Новые фторхинолоны ^е (>6 мес)	Оптимальная терапия не установлена
<i>Tropheryma whippelii</i> (возбудитель болезни Уиппла)	Котримоксазол Пенициллин G 1,2 млн ЕД/сут и стрептомицин 1 г/сут в/в в течение 2 нед, затем котримоксазол внутрь в течение 1 года или доксциклин 200 мг/сут + гидроксихлорохин 200-600 мг/сут ^с внутрь в течение ≥ 18 мес	Длительная терапия; оптимальный срок не установлен

^а учитывая отсутствие крупных исследований, оптимальная длительность лечения ИЭ, вызванного этими патогенами, не установлена. Рекомендуемые сроки основываются на отдельных сообщениях

^б возможно применение стрептомицина (15 мг/кг/сут в два приема) в течение первых нескольких нед

^с доксициклин в комбинации с гидроксихлорохином (следует мониторировать уровни гидроксихлорохина в сыворотке) по эффективности превосходят монотерапию доксициклином и доксициклин $\pm$ фторхинолон

^д имеются сообщения о применении нескольких схем, включая аминопенициллины и цефалоспорины в комбинации с аминогликозидами, доксициклином, ванкомицином и хинолонами. Дозы соответствуют таковым при лечении стрептококкового и энтерококкового ИЭ (табл. 13 и 15) [383,384]

^е новые фторхинолоны превосходят цiproфлоксацин по активности в отношении внутриклеточных патогенов, таких как *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp. и *Chlamydia* spp.

^ф лечение ИЭ, вызванного возбудителем болезни Уиппла, остается эмпирическим. Имеются сообщения об эффективности длительной (>1 года) терапии котримоксазолом. Гамма-интерферон обладает протективным эффектом при внутриклеточных инфекциях, поэтому его предлагали применять для адъювантной терапии болезни Уиппла [385,386]

резистентными штаммами, и наоборот. Вариабельные результаты были получены при применении квинупристина-дальфопристина, линезолида, даптомицина и тайгециклина. В таких случаях необходима консультация специалиста.

Грамотрицательные бактерии

1. Бактерии группы НАСЕК

Грамотрицательные бактерии группы НАСЕК – это медленно растущие микроорганизмы, для идентификации которых необходимы специальные исследования. Учитывая медленный рост этих возбудителей, стандартные результаты измерения МПК интерпретировать бывает трудно. Некоторые бактерии выделяют бета-лактамазы, поэтому ампициллин не считают пре-

паратом первой линии. В то же время они чувствительны к цефтриаксону, другим цефалоспорином третьего поколения и хинолонам. Стандартным является 4-недельный курс лечения цефтриаксоном в дозе 2 г/сут. Если возбудители не выделяют бета-лактамазы, возможно внутривенное применение ампициллина (12 г/сут в 4-6 приемов) и гентамицина (3 мг/кг/сут в 2-3 приема) в течение 4 нед. Эффективность цiproфлоксацина (400 мг два раза в день внутривенно или 1000 мг/сут внутрь) изучена хуже [149,150].

2. Бактерии, не относящиеся к группе НАСЕК

По данным International Collaboration on Endocarditis (ICE), грамотрицательные бактерии, не относящиеся к группе НАСЕК, были выделены у 49/2761 (1,8%)

Таблица 17. Рекомендуемые схемы эмпирической терапии ИЭ (если не установлен возбудитель)

Антибиотик	Доза и путь введения	Длительность (нед)	Уровень доказательств	Комментарии
Нативные клапаны				
Амициллин-сульбактам или Амоксициллин-клавуланат + Гентамицин ^а	12 г/сут в/в в 4 приема	4-6	IIb C	Если посев отрицательный, необходима консультация специалиста
Ванкомицин ^б + Гентамицин ^а + Ципрофлоксацин	30 мг/кг/сут в/в в 2 приема 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 приема 1000 мг/сут внутрь в 2 приема или 800 мг/сут в/в в 2 приема	4-6	IIb C	У пациентов, которые не переносят бета-лактамы. Ципрофлоксацин не всегда активен в отношении <i>Bartonella</i> spp. Если возможно наличие этих возбудителей, может быть добавлен доксициллин (см. табл. 16)
Протезированные клапаны - в течение менее 12 мес после операции (ранний ИЭ)				
Ванкомицин ^б + Гентамицин ^а + Рифампицин	30 мг/кг/сут в/в в 2 приема 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 приема 1200 мг/сут внутрь в 2 приема	6 2	IIb C	При отсутствии клинического ответа возможны хирургическое вмешательство и расширение спектра антибиотикотерапии (включить антибиотики, активные в отношении грамотрицательных патогенов)
Протезированные клапаны в течение ≥12 мес после операции (поздний ИЭ)				
Та же терапия, как при ИЭ нативных клапанов				
^{а,б} Мониторирование доз гентамицина и ванкомицина см. табл. 13 и 14				

пациентов с ИЭ [151]. В таких случаях рекомендуют проводить раннее хирургическое вмешательство в сочетании с длительной (≥6 нед) комбинированной терапией бактерицидными антибиотиками — бета-лактамами и аминогликозидами, иногда в сочетании с хинолонами или котримоксазолом. Могут быть полезными результаты тестов *in vitro* и мониторингирование сувороточных концентраций антибиотиков. Учитывая редкость и тяжесть течения ИЭ этой этиологии, показана консультация специалиста по химиотерапии.

Инфекционный эндокардит с отрицательным посевом крови

Основные возбудители инфекционного эндокардита с отрицательным посевом крови рассматриваются выше [152], а методы лечения суммированы в табл. 16 [153].

Грибы

Грибы чаще всего выделяют у пациентов с ИЭ протезированных клапанов сердца, а также у внутривенных наркоманов и пациентов с подавленным иммунитетом. Преобладают *Candida* и *Aspergillus* spp. (в последнем случае наблюдается ИЭ с отрицательным посевом крови). Летальность очень высокая (>50%). Пациентам следует назначить комбинацию двух противогрибковых препаратов и провести протезирование

клапана [154]. В большинстве случаев применяют различные формы амфотерицина В ± азолы, хотя недавно были опубликованы сообщения об успешном применении нового эхинокандина каспофунгина [155, 156]. Супрессивную терапию азолами (внутри) часто продолжают в течение длительного срока, а иногда пожизненно.

Эмпирическая терапия

Лечение ИЭ следует начинать быстро. Перед назначением антибиотиков следует взять три пробы крови для посева с интервалом 30 минут [157]. Выбор схемы эмпирической антибиотикотерапии зависит от нескольких факторов:

- (i) получал ли пациент антибиотики или нет;
- (ii) страдает ли он ИЭ нативного клапана или протеза (когда была выполнена операция — ранний или поздний ИЭ протезированного клапана);
- (iii) локальные эпидемиологические данные — прежде всего распространенность антибиотикорезистентности и специфических патогенов, не растущих в культуре (табл. 16).

Рекомендуемые схемы лечения приведены в табл. 17. При ИЭ нативных клапанов сердца и позднем ИЭ протезированных клапанов назначенные антибиотики

Таблица 18. Критерии возможности амбулаторной парентеральной антибиотикотерапии ИЭ [159]

Фаза терапии	Рекомендации
Критическая фаза (нед 0-2)	В эту фазу развиваются осложнения. Лечение предпочтительно проводить в стационаре. Амбулаторная парентеральная антибиотикотерапия может обсуждаться, если возбудителем ИЭ являются стрептококки полости рта, состояние пациента стабильное, а осложнения отсутствуют
Поддерживающая терапия (после нед 2)	Амбулаторная парентеральная антибиотикотерапия может обсуждаться, если состояние пациента стабильное. Она противопоказана при наличии сердечной недостаточности, эхокардиографических изменений, вызывающих беспокойство, неврологических симптомов или нарушения функции почек
Условия амбулаторной парентеральной антибиотикотерапии	Обучение пациента и персонала. Регулярное наблюдение (медсестра — каждый день, врач — 1-2 раза в неделю)

должны оказывать действие на стафилококки, стрептококки, НАСЕК и *Bartonella* spp. При раннем ИЭ протезированных клапанов выбранные антибиотики должны обладать активностью в отношении MRSA и в идеале — в отношении грамотрицательных патогенов, не относящихся к группе НАСЕК.

Амбулаторная парентеральная антибиотикотерапия ИЭ

В США парентеральные антибиотики применяют амбулаторно более чем у 250 000 пациентов в год [158]. При ИЭ их назначают для консолидации антимикробной терапии, после того как удалось добиться контроля критических осложнений инфекций (например, перивальвулярного абсцесса, острой сердечной недостаточности, септических эмболий и инсульта). Выделяют две основных фазы антимикробной терапии ИЭ. Во время первой фазы (2 нед) показания к амбулаторной парентеральной антибиотикотерапии ограничены, в то время как в более поздние сроки (поддерживающая терапия) она возможна.

В табл. 18 перечислены вопросы, которые следует обсуждать при оценке возможности амбулаторной парентеральной терапии ИЭ [159]. Ключевое значение имеют меры, направленные на увеличение приверженности, контроль эффективности и побочных эффектов и доступность медицинской помощи. Если возникают проблемы, пациента следует направить к врачу, который имеет информацию об этом случае. Если решены все перечисленные вопросы, то эффективность

амбулаторной парентеральной антибиотикотерапии высока независимо от возбудителя и клинической ситуации [160, 161].

Осложнения инфекционного эндокардита нативных клапанов левых камер сердца и показания к операции

Часть 1. Показания и сроки оперативного вмешательства

Хирургическое лечение проводится примерно у половины пациентов с ИЭ вследствие тяжелых осложнений [79]. Цель раннего оперативного вмешательства (т.е. во время антибиотикотерапии) — избежать прогрессирующей сердечной недостаточности, необратимых структурных изменений, вызванных тяжелой инфекцией, и системных эмболий [7, 98, 162-165]. С другой стороны, операция в активную фазу болезни ассоциируется со значительным риском. Оперативное вмешательство обоснованно у пациентов группы высокого риска, у которых вероятность излечения на фоне антибиотикотерапии низкая и отсутствуют сопутствующие заболевания и осложнения. Возраст сам по себе не считается противопоказанием к операции [166]. Чтобы выбрать оптимальный подход к ведению пациента, рекомендуется ранняя консультация кардиохирурга. Выделить пациентов, которым требуется раннее оперативное вмешательство, часто бывает трудно. Оценивать показания к операции следует индивидуально, с учетом всех факторов риска. Нередко показанием к оперативному лечению служит комбинация нескольких неблагоприятных прогностических факторов [165].

В некоторых случаях операцию приходится проводить в неотложном (в течение 24 ч) или срочном (в течение нескольких дней) порядке независимо от длительности антибиотикотерапии. В других случаях операция может быть отложена на 1-2 нед, что позволяет провести антибиотикотерапию под тщательным контролем клинических и эхокардиографических показателей перед плановым вмешательством [165, 167].

Тремя главными показаниями к ранней операции при ИЭ являются сердечная недостаточность, неконтролируемая инфекция и профилактика эмболий (табл. 19).

Сердечная недостаточность

1. Сердечная недостаточность при инфекционном эндокардите

Сердечная недостаточность — наиболее частое осложнение ИЭ и основное показание к оперативному лечению [79]. Она развивается у 50-60% больных и чаще встречается при ИЭ аортального (29%), а не митрального клапана (20%) [7]. Причинами сердечной не-

Таблица 19. Показания к оперативному лечению и сроки операции при ИЭ нативных клапанов левых камер сердца

Показания к операции	Сроки*	Класс	Уровень
А — СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ			
ИЭ аортального или митрального клапана с тяжелой острой регургитацией или обструкцией клапана, вызывающей рефрактерный отек легких или кардиогенный шок	Неотложная операция	I	B
ИЭ аортального или митрального клапана со свищем в камеру сердца или перикард, вызывающим рефрактерные отек легких или шок	Неотложная операция	I	B
ИЭ аортального или митрального клапана с тяжелой острой регургитацией, или обструкцией клапана и персистирующей сердечной недостаточностью, или эхокардиографическими признаками нарушения гемодинамики (раннее закрытие митрального клапана или легочная гипертензия)	Срочная операция	I	B
ИЭ аортального или митрального клапана с тяжелой регургитацией, но без сердечной недостаточности	Плановая операция	IIa	B
В — НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ ИНФЕКЦИЯ			
Местно неконтролируемая инфекция (абсцесс, ложная аневризма, свищ, увеличивающаяся вегетация)	Срочная операция	I	B
Персистирующая лихорадка и положительные посевы крови >7-10 дней	Срочная операция	I	B
Инфекция, вызванная грибами или множественно-резистентными возбудителями	Срочная/ плановая операция	I	B
С — ПРОФИЛАКТИКА ЭМБОЛИЙ			
ИЭ аортального или митрального клапана с крупными вегетациями (>10 мм) и, по крайней мере, один эпизод эмболий, несмотря на адекватную антибиотикотерапию	Срочная операция	I	B
ИЭ аортального или митрального клапана с крупными вегетациями (>10 мм) и другими предикторами осложненного течения (сердечная недостаточность, персистирующая инфекция, абсцесс)	Срочная операция	I	C
Изолированные очень крупные вегетации (>15 мм)*	Срочная операция	IIb	C
*Неотложная операция: вмешательство, выполненное в течение 24 ч; срочная операция: вмешательство, выполненное в течение нескольких дней; плановая операция: вмешательство, которое проводят, по крайней мере, через 1-2 нед после начала антибиотикотерапии			
#Хирургическое лечение может быть предпочтительным, если возможно вмешательство, направленное на сохранение нативного клапана			

достаточности могут быть аортальная или митральная недостаточность, внутрисердечные свищи или реже обструкция клапана крупной вегетацией.

Наиболее характерной причиной сердечной недостаточности при ИЭ нативных клапанов является деструкция створок, вызывающая острую регургитацию [92], которая может быть следствием разрыва хорды митрального клапана, отрыва створки, ее перфорации и нарушения закрытия створок вегетациями. Особо выделяют вторичную инфекцию [168] передней створки митрального клапана при первичном эндокардите аортального клапана с аортальной регургитацией. Образование аневризмы на створке митрального клапана позднее может привести к ее перфорации.

Клинические проявления сердечной недостаточности включают выраженную одышку, отек легких и кардиогенный шок. Помимо анализа клинической картины важное значение в диагностике сердечной недостаточности и наблюдении за пациентами имеет трансторакальная эхокардиография. При ИЭ с острой регургитацией скорость потока регургитации часто низка, а время замедления потока мало, так как давление в полости левого предсердия (митральная регургита-

ция) или левом желудочке (аортальная регургитация) быстро выравнивается. Размер камеры обычно нормальный. Для диагностики перфорации клапана, вторичного поражения митрального клапана и аневризм лучше всего применять чреспищеводную эхокардиографию [169,170]. Подозревать обструкцию клапана следует при повышении чресклапанного градиента давления по данным трансторакальной эхокардиографии. Эхокардиографию применяют также для оценки гемодинамических последствий дисфункции клапана, измерения давления в легочной артерии и измерения и мониторинга систолической функции левого желудочка и давления наполнения левого и правого желудочков [171,172]. Потенциальную роль в диагностике и мониторинге сердечной недостаточности при ИЭ имеет мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) [173].

Сердечная недостаточность может прогрессировать во время лечения. В 2/3 случаев она развивается в активную фазу болезни [7]. Средне-тяжелая и тяжелая сердечная недостаточность — это самый важный предиктор госпитальной и 6-месячной смертности [7,68,98,174,175].

2. Показания к операции и сроки вмешательства при наличии сердечной недостаточности у больных ИЭ (табл. 19)

Сердечная недостаточность указывает на необходимость операции у большинства больных ИЭ [7] и является основным показанием к неотложному вмешательству [107,165]. Хирургическое лечение обоснованно у больных сердечной недостаточностью, связанной с тяжелой аортальной или митральной недостаточностью, внутрисердечными свищами или обструкцией клапана вегетациями. Оперативное вмешательство показано также пациентам с тяжелой острой аортальной или митральной регургитацией без клинических признаков сердечной недостаточности, но при наличии эхокардиографических признаков повышения конечного диастолического давления в левом желудочке (преждевременное закрытие митрального клапана), высокого давления в левом предсердии или средне-тяжелой или тяжелой легочной гипертензии.

Оперативное лечение проводят в неотложном порядке независимо от состояния инфекции, если, несмотря на медикаментозную терапию, сохраняются отек легких или кардиогенный шок. Срочное вмешательство показано при менее тяжелой сердечной недостаточности. Если тяжелая недостаточность клапана не сопровождается выраженными симптомами, а другие показания к операции отсутствуют, рекомендуется антибиотикотерапия под контролем клинических и эхокардиографических показателей. Оперативное вмешательство может быть проведено после завершения лечения антибиотиками в зависимости от состояния гемодинамики в соответствии с рекомендациями ESC по лечению клапанных пороков сердца [176].

Таким образом, сердечная недостаточность — самое распространенное и тяжелое осложнение ИЭ. При отсутствии тяжелых сопутствующих заболеваний сердечная недостаточность является показанием к раннему оперативному вмешательству больных ИЭ нативных клапанов.

Неконтролируемая инфекция

Неконтролируемая инфекция — это второе главное показание к оперативному вмешательству [79]. Она включает в себя персистирующую инфекцию (>7-10 дней), инфекцию, вызванную устойчивыми микроорганизмами, и местно неконтролируемую инфекцию.

1. Персистирующая инфекция

Сохраняющаяся лихорадка — это частая проблема, наблюдающаяся при лечении ИЭ. Обычно температура тела нормализуется в течение 5-10 дней после начала специфической антибиотикотерапии. Стойкая лихорадка может быть следствием различных причин, включая неадекватную антибиотикотерапию, резис-

тентность возбудителей, инфекцию катетеров, местно неконтролируемую инфекцию, эмболические осложнения и экстракардиальные очаги инфекции, а также побочные эффекты антибиотиков [3]. Методы ведения пациентов с персистирующей лихорадкой включают в себя замену внутривенных катетеров, повторные лабораторные исследования, посевы крови и эхокардиографию и исключение интра- и экстракардиальных очагов инфекции.

2. Распространение инфекционного эндокардита за пределы клапана

Перивальвулярное распространение ИЭ — самая частая причина неконтролируемой инфекции, которая ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и необходимостью в оперативном лечении. Перивальвулярные осложнения включают в себя образование абсцессов, псевдоаневризмы и свищей (табл. 9) [177,178].

Перивальвулярный абсцесс чаще образуется при ИЭ аортального клапана (10-40% пациентов с ИЭ нативного клапана) [3,179-181] и очень часто — при ИЭ протезированных клапанов (56-100%) [3,7]. При ИЭ митрального клапана перивальвулярные абсцессы обычно локализуются в области задней или боковой частей клапанного отверстия [182]. При ИЭ аортального клапана чаще отмечается поражение фиброзной ткани, разделяющей митральный и аортальный клапаны [183]. Эхокардиография в динамике показала, что развитие абсцесса начинается с утолщения стенки корня аорты и может привести к образованию свищей [184]. Основными факторами риска перивальвулярных осложнений были наличие протезированного клапана, поражение аортального клапана и инфекция ЦНС [181].

Псевдоаневризмы и свищи — серьезные осложнения ИЭ, которые часто ассоциируются с очень тяжелым поражением клапанов и окружающей ткани [185-188]. Частота образования свищей при ИЭ составила 1,6%. Их формирование чаще всего ассоциировалось с инфекцией, вызванной *S. aureus* (46%) [188]. Хотя таким пациентам обычно проводят хирургическое вмешательство (87%), госпитальная летальность остается высокой (41%) [186-188]. Другие осложнения, связанные с распространением инфекции, встречаются реже и включают дефект межжелудочковой перегородки, атриовентрикулярную блокаду III степени и острый коронарный синдром [177,178,189].

Распространение инфекции за пределы клапана следует подозревать при персистировании лихорадки или развитии атриовентрикулярной блокады. Необходимо регулярно контролировать ЭКГ, особенно при ИЭ аортального клапана. Методом выбора в диагностике перивальвулярных осложнений является чреспищеводная эхокардиография, в то время как чувствительность трансторакальной эхокардиографии составляет

<50% [179–183]. При плановой чреспищеводной эхокардиографии перивальвулярные осложнения выявляют часто. Однако даже этот метод не всегда позволяет диагностировать небольшой абсцесс, особенно в области митрального клапана при наличии кальциноза клапанного отверстия [74].

3. Показания к оперативному вмешательству и сроки операции при неконтролируемой инфекции у больных ИЭ (табл. 19)

Персистирующая инфекция

У некоторых больных ИЭ антибиотики не позволяют добиться эрадикации инфекции. Оперативное вмешательство показано, если лихорадка и положительные посевы крови сохраняются в течение >7–10 дней, несмотря на адекватную антибиотикотерапию и отсутствие экстракардиальных абсцессов (селезенки, позвоночника, головного мозга или почек) и других причин лихорадки.

Признаки местно неконтролируемой инфекции

К ним относятся увеличение размера вегетаций, образование абсцесса, ложные аневризмы или свищи [186, 190, 191]. Обычно наблюдается стойкая лихорадка, а оперативное лечение рекомендуется провести как можно быстрее. В редких случаях, когда отсутствуют другие показания к операции, а лихорадка легко контролируется антибиотиками, у пациентов с небольшими абсцессами или ложными аневризмами возможно консервативное лечение под тщательным контролем клинических и эхокардиографических показателей.

Инфекция, вызванная микроорганизмами, которые плохо поддаются антимикробной терапии

Оперативное вмешательство показано при грибковом ИЭ [154, 155]. Хирургическое лечение обоснованно при ИЭ, вызванном множественно-резистентными микроорганизмами, такими как MRSA или ванкомицин-резистентными энтерококками, а также при редких инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями. При ИЭ нативных клапанов, вызванном *S. aureus*, оперативное лечение показано, если пациент быстро не отвечает на антибиотикотерапию [134, 192, 193].

Таким образом, неконтролируемая инфекция чаще всего связана с распространением инфекции за пределы клапана или наличием «трудных» микроорганизмов. Если отсутствуют тяжелые сопутствующие заболевания, наличие местно неконтролируемой инфекции указывает на необходимость раннего оперативного вмешательства у больных ИЭ нативных клапанов.

Профилактика системных эмболий

1. Эмболические осложнения при ИЭ

Эмболии — часто встречающиеся и угрожающие жизни осложнения ИЭ, связанные с миграцией вегетаций. При левостороннем ИЭ чаще всего развиваются эмболии в сосуды головного мозга и селезенку, а при ИЭ на-

тивных клапанов правых камер сердца и отведений водителя ритма — эмболии в легочную артерию. Инсульт — тяжелое осложнение, которое ассоциируется с повышенной смертностью [194]. Примерно у 20% пациентов с ИЭ эмболии протекают бессимптомно, особенно в сосуды селезенки и головного мозга, и могут быть диагностированы с помощью неинвазивных методов [195]. В таких случаях может быть полезной систематическая КТ органов брюшной полости и головного мозга. Однако контрастные агенты следует вводить осторожно пациентам с почечной недостаточностью или нестабильной гемодинамикой, учитывая риск дальнейшего ухудшения функции почек на фоне нефротоксичности антибиотиков.

В целом риск эмболий при ИЭ очень высок; частота их достигает 20–50% [195–203]. Однако после начала антибиотикотерапии частота эмболических осложнений снижается до 6–21% [68, 196, 200]. Недавно было показано [204], что частота инсульта у больных, получающих адекватную антимикробную терапию, снижается с 4,8/1000 пациенто-дней в первую неделю после начала лечения до 1,7/1000 пациенто-дней во время второй и последующих недель.

2. Оценка риска эмболий

Эхокардиография играет ключевую роль в оценке риска эмболических осложнений [68, 200–205], хотя предсказать их развитие у конкретного больного трудно. Выделяют несколько факторов риска эмболий, включая размер и подвижность вегетаций [68, 195, 199–207], локализацию вегетаций на створках митрального клапана [199–203], увеличение или уменьшение размера вегетаций на фоне антибиотикотерапии [200, 207], инфекцию, вызванную определенными микроорганизмами, в том числе стафилококками [200], *Streptococcus bovis* [16, 208], *Candida* spp., эмболии в анамнезе [200], ИЭ нескольких клапанов сердца [199] и биологические маркеры [209]. Наиболее информативными независимыми предикторами новых эмболических осложнений являются размер и подвижность вегетаций [68]. Риск развития эмболий выше при наличии вегетаций размером более 10 мм [68, 195, 203] и еще выше при наличии очень крупных (более 15 мм) и подвижных вегетаций, особенно у пациентов со стафилококковым эндокардитом митрального клапана [200].

Необходимо еще раз подчеркнуть, что риск новых эмболий наиболее высок в течение первых нескольких дней после начала антибиотикотерапии и затем быстро снижается, особенно после второй недели [196, 200, 204, 210], хотя определенный риск сохраняется до тех пор, пока остаются вегетации. В связи с этим хирургическое вмешательство приносит наибольшую пользу в профилактике эмболий в течение первой не-

дели антибиотикотерапии, когда риск их развития самый высокий.

3. Показания к оперативному вмешательству для профилактики эмболий у больных ИЭ и сроки операции (табл. 19)

Избежать эмболических осложнений трудно, так как они в большинстве случаев развиваются до поступления в стационар [195]. Наиболее эффективный метод их профилактики — своевременная и адекватная антибиотикотерапия [195]. Хотя применение антитромбоцитарных средств выглядит перспективным [211,212], они не снижали риск эмболических осложнений в одном опубликованном рандомизированном исследовании [213].

Роль раннего оперативного вмешательства в профилактике эмболий остается спорной. В исследовании Euro Heart Survey размер вегетаций был одним из показаний к операции у 54% пациентов с ИЭ нативных клапанов и 25% пациентов с ИЭ протезированных клапанов [79], однако вегетации большого размера редко служили единственным основанием для оперативного вмешательства. Польза раннего хирургического лечения в этой ситуации не доказана. Соответственно, при решении вопроса о ранней операции для профилактики эмболий следует учитывать наличие эмболий в анамнезе, других осложнений ИЭ, размер и подвижность вегетаций, вероятность реконструктивного вмешательства и длительность антимикробной терапии [165]. Необходимо взвешивать пользу и риск оперативного лечения с учетом состояния пациента и сопутствующих заболеваний.

Основные показания к оперативному вмешательству для профилактики эмболий у больных ИЭ нативных клапанов сердца и рекомендуемые сроки приведены в табл. 19. Оперативное лечение показано больным с крупными вегетациями (более 10 мм), перенесшим явные или скрытые эмболии, несмотря на адекватную антибиотикотерапию [68]. При отсутствии признаков перенесенных эмболий хирургическое вмешательство показано пациентам с крупными вегетациями (более 10 мм) при наличии других факторов риска осложненного течения (сердечная недостаточность, персистирующая инфекция, несмотря на адекватную антибиотикотерапию, абсцесс), особенно если вегетации локализируются на митральном клапане. В таких случаях наличие крупных вегетаций служит доводом в пользу раннего оперативного лечения. Хирургическое вмешательство возможно у пациентов с очень крупными (более 15 мм) изолированными вегетациями аортального или митрального клапана, хотя принимать решение следует индивидуально, с учетом возможности реконструктивных операций [68].

Хирургическое вмешательство для профилактики эмболий следует проводить очень рано — в первые не-

сколько дней после начала антибиотикотерапии (срочная операция), так как риск эмболий наиболее высок именно в этот период времени [68,200].

Таким образом, эмболии очень часто развиваются у больных ИЭ. Их частота достигает 20-50%, но снижается до 6-21% после начала антибиотикотерапии. Риск эмболий самый высокий в первые 2 нед после начала лечения антибиотиками и связан с размером и подвижностью вегетаций. Риск увеличивается при наличии крупных вегетаций (>10 мм), и особенно очень крупных (>15 мм) и подвижных вегетаций. Принять решение об оперативном вмешательстве для профилактики эмболий всегда трудно. Это решение должно быть индивидуальным. Следует учитывать размер и подвижность вегетаций, наличие эмболий в анамнезе, тип возбудителя и длительность антибиотикотерапии.

Часть 2. Принципы, методы и непосредственные результаты хирургического лечения

Пред- и периоперационное ведение

1. Коронарная ангиография

В соответствии с рекомендациями ESC по лечению пациентов с клапанными пороками сердца [176] коронарную ангиографию целесообразно проводить мужчинам в возрасте старше 40 лет, женщинам постменопаузального возраста и пациентам, по крайней мере, с одним сердечно-сосудистым фактором риска или коронарной болезнью сердца в анамнезе. Коронарная ангиография необоснованна, если имеются крупные вегетации в области аортального клапана, которые могут оторваться во время катетеризации, или если проводится неотложное хирургическое вмешательство. В подобных случаях для исключения выраженного коронарного атеросклероза можно применять КТ высокого разрешения [176].

2. Экстракардиальная инфекция

Если установлен первичный очаг инфекции, который стал причиной развития ИЭ, то перед операцией на сердце следует добиться его эрадикации за исключением тех случаев, когда проводится срочное вмешательство.

3. Интраоперационная эхокардиография

Чреспищеводная эхокардиография во время операции позволяет определить точную локализацию и распространенность инфекции, выбрать тактику пособия, оценить его результаты [214].

Методы хирургического пособия

Первичными целями оперативного вмешательства являются полное удаление инфицированных тканей и восстановление морфологии сердца, включая восста-

новление или протезирование пораженного клапана(ов). Если инфекция локализуется только на створках клапанов, то может быть проведено любое реконструктивное вмешательство или протезирование. Однако реконструктивной операции всегда следует отдавать предпочтение, особенно при поражении митрального или трикуспидального клапанов [215,216]. При перфорации одной створки клапана дефект можно закрыть кусочком аутологичного перикарда, обработанного глутаралдегидом, или бычьего перикарда. В сложных случаях при неконтролируемой инфекции следует провести полное удаление инфицированных тканей и протезирование клапана с устранением сопутствующих дефектов. При имплантации механических и биологических протезов операционная летальность сходная [217]. В связи с этим члены рабочей группы предлагают выбирать тип протеза индивидуально. Применение чужеродного материала следует свести к минимуму. Небольшие абсцессы закрывают непосредственно, однако крупные полости следует дренировать в перикард или кровоток.

При ИЭ митрального клапана успешные реконструктивные операции в специализированных центрах возможны в 80% случаев, хотя таких прекрасных результатов удается добиться не во всех лечебных учреждениях [218]. С помощью чреспищеводной эхокардиографии во время операции следует оценить наличие остаточной митральной регургитации. Дефекты ткани ниже, выше или в области кольца митрального клапана закрывают с помощью аутологичного или бычьего перикарда, а затем при необходимости проводят протезирование клапана. Выбор техники зависит от вертикальной протяженности поражения ткани [219-221]. Предложено применение ткани митрального клапана или легочной артерии (операции Росса) [222,223], однако это вмешательство сложное.

При ИЭ аортального клапана методом выбора является имплантация механического или биологического протеза. Для снижения риска персистенции или рецидивирования инфекции предложено использовать замороженные или стерилизованные гомотрансплантаты [224,225]. Однако механические протезы и ксенотрансплантаты не уступают им по эффективности [226-228]. При ИЭ протезированного клапана, а также при распространенной деструкции корня аорты предпочтительно применение гомотрансплантатов или ксенотрансплантатов без стентов [224,225,227,229]. Опытные хирурги могут проводить операцию Росса детям и подросткам, а также молодым людям [230,231]. При распространенном ИЭ двух клапанов предлагалось имплантировать моноблок митрального и аортального клапанов [232]. Если повторные операции не приводят к эрадикации персистирующего или рецидиви-

рующего ИЭ протезированных клапанов, возможна трансплантация сердца [233].

Операционная летальность и послеоперационные осложнения

Периоперационная летальность и частота осложнений зависят от вида возбудителя, распространенности деструкции структур сердца, степени дисфункции левого желудочка и состояния гемодинамики на момент оперативного вмешательства. В настоящее время операционная летальность при ИЭ составляет от 5 до 15% [234-239]. По данным недавно проведенного исследования, если операцию приходится проводить в течение первой недели антимикробной терапии, то госпитальная летальность составила 15%, а риск рецидива и развития неинфекционной клапанной дисфункции — 12% и 7%, соответственно [239]. В менее сложных случаях, когда заболевание поражает только структуры клапана сердца, что позволяет полностью удалить инфицированную ткань, летальность должна быть сопоставимой с таковой при обычных операциях на клапанах сердца. Смерть часто обусловлена различными причинами, однако основное значение имеют полиорганная недостаточность, сердечная недостаточность, рефрактерный сепсис, коагулопатия и инсульт [237].

Непосредственные послеоперационные осложнения встречаются достаточно часто. Наиболее распространенными являются тяжелая коагулопатия, требующая введения факторов свертывания, повторной ревизии грудной клетки в связи с кровотечением или тампонадой, острая почечная недостаточность, инсульт, синдром низкого сердечного выброса, пневмония или атрио-вентрикулярная блокада после радикальной резекции абсцесса корня аорты (в таких случаях необходимо имплантировать водитель ритма) [235,237]. Наличие блокады левой ножки пучка Гиса на ЭКГ перед операцией позволяет предсказать необходимость имплантации постоянного водителя ритма после хирургического вмешательства [104].

Другие осложнения инфекционного эндокардита

Часть 1. Неврологические осложнения, антитромботическая терапия

Неврологические осложнения

Неврологические осложнения развиваются у 20-40% больных ИЭ, чаще всего вследствие эмболий [194,240,241]. Клинический спектр их широк и включает ишемический и геморрагический инсульт, транзиторную ишемическую атаку, скрытые эмболии в сосуды головного мозга, инфекционные аневризмы, сопровождающиеся и не сопровождающиеся

симптомами, абсцесс головного мозга, менингит, токсическую энцефалопатию и судороги. При инфекции, вызванной *Staphylococcus aureus*, частота неврологических осложнений выше [194,240]. Они ассоциируются с повышенной смертностью, особенно инсульт [98,194]. Быстрая диагностика ИЭ и своевременная и адекватная антибиотикотерапия имеют ключевое значение для профилактики первичных и повторных неврологических осложнений. К ведению таких пациентов следует всегда привлекать невропатолога/нейрохирурга.

При неврологических осложнениях у большинства пациентов имеется по крайней мере одно показание к операции на сердце [194]. Риск послеоперационного ухудшения неврологической функции низок после скрытой эмболии в сосуды головного мозга или транзиторной ишемической атаки [194], поэтому при сохранении показаний к операции ее следует проводить без промедления. После ишемического инсульта операция на сердце не противопоказана за исключени-

Таблица 20. Ведение неврологических осложнений

Рекомендации:	Класс	Уровень
неврологические осложнения		
При сохранении показаний к оперативному лечению после скрытой церебральной эмболии или транзиторной ишемической атаки хирургическое вмешательство рекомендуется выполнить без задержки	I	B
После внутричерепного кровотечения хирургическое вмешательство следует отложить, по крайней мере, на 1 мес	I	C
При очень крупной, увеличивающейся или разорвавшейся внутричерепной аневризме рекомендуется нейрохирургическое или эндоваскулярное вмешательство	I	C
После инсульта не следует откладывать хирургическое вмешательство, если показаниями являются сердечная недостаточность, неконтролируемая инфекция, абсцесс или стойко высокий риск эмболий. Хирургическое вмешательство возможно, если отсутствует кома и исключено церебральное кровотечение с помощью КТ	IIa	B
У пациентов с ИЭ и неврологическими симптомами следует исключать внутричерепную аневризму. Для диагностики применяют КТ или Магнитно-резонансную ангиографию	IIa	B
Если результаты неинвазивных методов отрицательны, а диагноз внутричерепной аневризмы по-прежнему обсуждается, следует провести стандартную ангиографию	IIa	B
КТ – компьютерная томография		

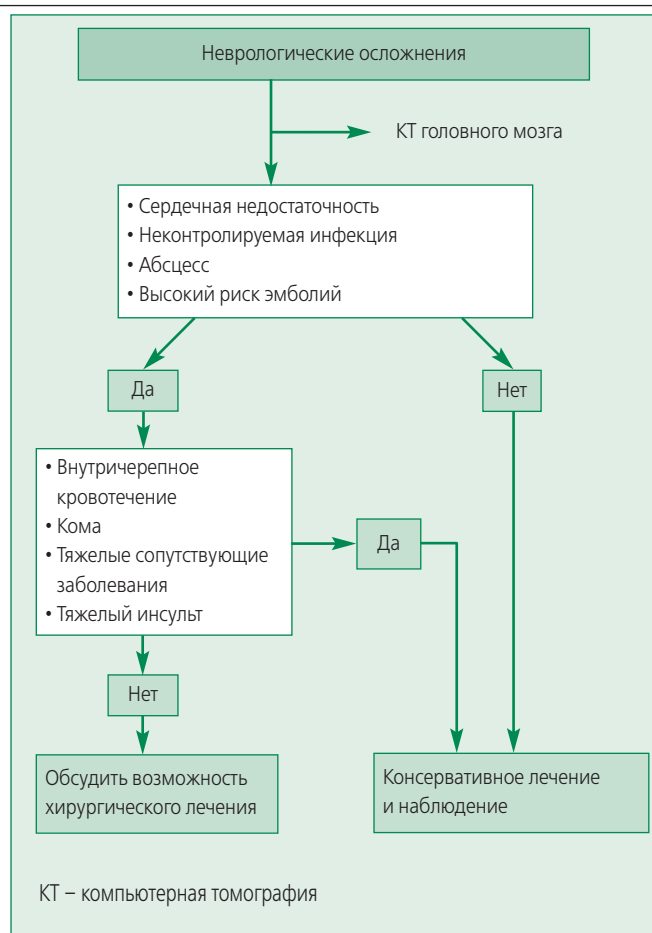


Рисунок 3. Стратегия ведения больных ИЭ с неврологическими осложнениями

ем тех случаев, когда неврологический прогноз неблагоприятен (рис. 3). Данные об оптимальных сроках операции после перенесенного инсульта противоречивы вследствие отсутствия контролируемых исследований [194,242–246]. Если при КТ головного мозга было исключено кровоизлияние, а поражение ЦНС нетяжелое (например, отсутствует кома), то хирургическое вмешательство обоснованно при наличии сердечной недостаточности, неконтролируемой инфекции, абсцесса и высокого риска эмболий (3-6%) и высокой вероятности полного восстановления неврологической функции [246,247]. Наоборот, при внутричерепном кровотечении прогноз менее благоприятен, а хирургическое вмешательство следует отложить по крайней мере на 1 мес [242]. Если необходимо срочное хирургическое вмешательство на сердце, следует обеспечить тесную кооперацию с нейрохирургами. На рис. 3 и в табл. 20 суммированы рекомендуемые схемы лечения неврологических осложнений.

Таким образом, неврологические осложнения развиваются у 20-40% больных ИЭ, в основном вследствие эмболий. Инсульт ассоциируется с повышенной смертностью. Для профилактики первичных или рецидиви-

Таблица 21. Антитромботическая терапия при инфекционном эндокардите

Рекомендации: антитромботическая терапия	Класс	Уровень
Прекращать антитромботическую терапию следует только при наличии большого кровотечения	I	B
При ишемическом инсульте без церебрального кровотечения рекомендуется заменить пероральные антикоагулянты на нефракционированный гепарин на 2 нед под тщательным контролем активированного частичного тромбопластинового времени или активированного цефалином времени свертывания	I	C
При внутричерепном кровотечении рекомендуется на время отменить все антикоагулянты	I	C
У пациентов с внутричерепным кровотечением и искусственным клапаном лечение нефракционированным гепарином следует возобновить как можно быстрее (под тщательным контролем активированного частичного тромбопластинового времени или активированного цефалином времени свертывания)	IIa	C
При отсутствии инсульта замена пероральных антикоагулянтов на нефракционированный гепарин на 2 нед возможна в случае ИЭ, вызванного <i>S. aureus</i> , под тщательным контролем активированного частичного тромбопластинового времени или активированного цефалином времени свертывания	IIb	C

рующих неврологических осложнений ключевое значение имеют быстрая диагностика ИЭ и своевременно начатая адекватная антибиотикотерапия. При неврологических осложнениях у большинства пациентов сохраняются показания к хирургическому вмешательству, которое обычно не противопоказано.

Антитромботическая терапия

В активную фазу ИЭ антитромботические препараты (тромболитические средства, антикоагулянты или антиагреганты) не показаны. У пациентов, уже получающих пероральные антикоагулянты, имеется риск внутричерепного кровотечения, самый высокий при ИЭ протезированных клапанов, вызванном *S. aureus*, и при наличии неврологических осложнений в анамнезе [248]. Рекомендации по антикоагулянтной терапии основываются на доказательствах низкого уровня (табл. 21). Хотя в первых экспериментальных исследованиях обнаружено благоприятное влияние терапии аспирином на риск эмболических осложнений при ИЭ, вызванном *S. aureus* [249–251], в целом имеющиеся данные противоречивы [212, 213, 252]. В некоторых исследованиях было выявлено недостоверное увеличение частоты больших геморрагических осложнений [213, 252].

Часть 2. Другие осложнения (инфекционные аневризмы, острая почечная недостаточность, ревматические осложнения, абсцесс селезенки, миокардит, перикардит)

Инфекционные аневризмы

Инфекционные (микотические) аневризмы развиваются в результате септических артериальных эмболий в интракраниальное пространство, или *vasa vasorum*, или распространения инфекции через интиму сосудов [253, 254]. Чаще всего аневризмы локализуются в головном мозге. Их частота составляет 2–4%, хотя она, вероятно, занижена, так как в некоторых случаях аневризмы протекают бессимптомно [255]. Клиническая картина очень вариабельна [256] (очаговый неврологический дефект, головная боль, дезориентация, судороги). Для диагностики внутричерепных аневризм у пациентов с ИЭ и неврологическими симптомами следует использовать визуализирующие методы. Высокой чувствительностью и специфичностью обладают КТ и магнитно-резонансная ангиография [257, 258], однако золотым стандартом остается обычная ангиография, которую следует проводить, если результаты неинвазивных методов отрицательные, а диагноз представляется вероятным. Тактика лечения в рандомизированных исследованиях не изучалась, поэтому ее следует подбирать индивидуально. При разрыве микотической аневризмы прогноз крайне неблагоприятен, однако предикторы этого осложнения не установлены. Во время антибиотикотерапии во многих случаях происходит разрешение микотических аневризм [259], поэтому визуализирующие исследования следует проводить в динамике. При наличии крупной, увеличивающейся или разорвавшейся микотической аневризмы показано нейрохирургическое или эндоваскулярное вмешательство [255, 260]. Выбор метода лечения зависит от наличия и размера гематомы и опыта хирургов.

Острая почечная недостаточность

Острая почечная недостаточность — распространенное осложнение ИЭ, которое развивается примерно у 30% больных и указывает на неблагоприятный прогноз [261]. Почечная недостаточность часто обусловлена различными причинами [262]:

- иммунокомплексный гломерулонефрит и васкулит;
- инфаркт почки;
- нарушение гемодинамики при сердечной недостаточности или тяжелом сепсисе или после операции на сердце;
- токсическое действие антибиотиков (острый интерстициальный нефрит), в том числе аминогликозидов, ванкомицина (синергизм токсичности с аминогликозидами) и даже пенициллина в высоких дозах;

- нефротоксичность контрастных агентов.

В некоторых случаях приходится проводить гемодиализ [263], однако острая почечная недостаточность часто обратима. Для профилактики этого осложнения дозы антибиотиков следует подбирать с учетом клиренса креатинина под постоянным контролем сывороточных концентраций (аминогликозидов и ванкомицина). У пациентов с нарушением гемодинамики или почечной недостаточностью в анамнезе следует избегать введения нефротоксичных контрастных агентов.

Ревматические осложнения

Скелетно-мышечные симптомы (артралгии, миалгии, боль в спине) часто наблюдаются у больных ИЭ, а ревматические осложнения могут оказаться первым его проявлением. Периферический артрит развивается примерно у 14% больных, а спондилодисцит — у 3-15% [246-266]. В одном исследовании ИЭ диагностировали у 30,8% пациентов со спондилодисцитом (чаще при стрептококковой инфекции и при наличии предрасполагающих болезней сердца) [267]. При появлении боли в спине у пациентов с ИЭ следует проводить МРТ или КТ позвоночника. И наоборот, пациентам с пиогенным спондилодисцитом и заболеваниями сердца, предрасполагающими к развитию эндокардита, следует выполнить эхокардиографию. При спондилодисците обычно требуется длительная антибиотикотерапия.

Абсцесс селезенки

Хотя эмболии в сосуды селезенки встречаются часто, абсцесс развивается редко. Диагноз следует предполагать при персистирующей или рецидивирующей лихорадке и бактериемии; в таких случаях следует проводить КТ, МРТ или ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Лечение предполагает адекватное применение антибиотиков. При разрыве или крупном абсцессе селезенки, плохо отвечающем на антибиотикотерапию, возможна спленэктомия. Ее следует проводить до операции на клапане сердца за исключением тех случаев, когда последнее необходимо выполнить в срочном порядке. Если риск хирургического вмешательства высок, возможен чрескожный дренаж абсцесса [268,269].

Миокардит и перикардит

Сердечная недостаточность может быть также следствием миокардита, который часто ассоциируется с образованием абсцесса. Эмболия или компрессия коронарной артерии могут привести к развитию инфаркта миокарда. Желудочковые аритмии могут указывать на поражение миокарда и свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе [3]. Для диагностики поражения миокарда используют трансторакальную эхокардиографию [3].

Перикардит может ассоциироваться с абсцессом, миокардитом или бактериемией, вызванной *S. aureus*. Гнойный перикардит встречается редко; при его наличии может потребоваться хирургический дренаж [270,271]. В редких случаях возможно сообщение разорвавшейся псевдоаневризмы или свища с перикардом, которое приводит к дерматическим последствиям и часто к смерти.

Исходы после выписки и отдаленный прогноз

Поздние осложнения вносят вклад в неблагоприятный прогноз ИЭ. После выписки из стационара основными осложнениями являются рецидив инфекции, сердечная недостаточность, необходимость в операции на клапане и смерть [272,273].

Рецидив инфекции и повторная инфекция

Риск рецидива у больных ИЭ составляет от 2,7 до 22,5% [57,105,235–237,273–275]. В крупных исследованиях в течение в среднем 5 лет частота рецидивов ИЭ у пациентов, не страдающих внутривенной наркоманией, составляла 1,3% в год [272]. Выделяют рецидив инфекции и повторную инфекцию. Термином «рецидив» обозначают повторный эпизод ИЭ, вызванный тем же возбудителем [56]. Причиной «реинфекции» является другой микроорганизм [56]. Если при последующем эпизоде ИЭ выделяют те же возбудители, часто остается неясным, является ли это следствием рецидива первичной инфекции или новой инфекции (реинфекции). В этих случаях следует использовать молекулярные методы, в том числе типирование штаммов возбудителя [3,56]. Если эти методы недоступны, то при дифференциальной диагностике рецидива и реинфекции учитывают сроки второго эпизода ИЭ. Он обычно короче при рецидиве заболевания. Если второй эпизод ИЭ, вызванного тем же возбудителем, развивается в течение 6 мес после первичного эпизода, то диагностируют рецидив, а в противном случае — реинфекцию [56,275]. Штаммы возбудителя ИЭ рекомендуются хранить в течение, по крайней мере, 1 года [3,56].

Факторы риска рецидива ИЭ перечислены в табл. 22. Чаще всего ими являются недостаточная длительность первичной терапии, субоптимальный выбор антибиотиков и персистирование очага инфекции (например, абсцесс около протеза). Если были неправильно выбраны длительность терапии или антибиотики, то при рецидиве проводят дополнительный 4-6-недельный курс антибиотикотерапии с учетом возбудителя и его чувствительности (необходимо помнить о возможности развития резистентности).

У пациентов, перенесших ИЭ, повышен риск реинфекции [274], поэтому им показаны очень строгие меры

Таблица 22. Факторы риска рецидива ИЭ

• Неадекватная антибиотикотерапия (препарат, доза, длительность)
• Устойчивые микроорганизмы, например, <i>Brucella spp.</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>Chlamydia spp.</i> , <i>Mycoplasma spp.</i> , <i>Mycobacterium spp.</i> , <i>Bartonella spp.</i> , <i>Coxiella burnetii</i> , грибы
• Полимикробная инфекция у внутривенного наркомана
• Эмпирическая антимикробная терапия при ИЭ с отрицательным посевом
• Распространение инфекции за пределы клапана
• Эндокардит искусственного клапана
• Персистирующие метастатические очаги инфекции (абсцессы)
• Устойчивость к стандартным схемам антибиотикотерапии
• Положительный посев ткани клапана
• Сохранение лихорадки на 7-й день после операции

профилактики. Реинфекция чаще развивается у внутривенных наркоманов (особенно в течение первого года после первого эпизода ИЭ) [236,276], больных с ИЭ протезированных клапанов сердца [57,235,275,277], пациентов, находящихся на программном диализе [273], и у пациентов с множественными факторами риска ИЭ [3]. У больных с реинфекцией выше риск смерти, и им чаще требуется протезирование клапана [275]. Тип имплантированного клапана не влияет на риск повторного ИЭ [57,237]. Результаты протезирования аортального клапана и корня аорты сопоставимы с имплантацией гомотрансплантата корня аорты [225,278].

Сердечная недостаточность и необходимость в операции на клапанах

Прогрессирующая сердечная недостаточность может развиваться вследствие деструкции клапана даже после излечения инфекции. После завершения антибиотикотерапии хирургическое лечение проводят в соответствии со стандартными рекомендациями [176]. Учитывая увеличение частоты оперативных вмешательств в активную фазу инфекций, необходимость в поздних операциях на клапанах сердца низка (от 3 до 7% по данным последних исследований) [272,273].

Поздняя смертность

Выживаемость в течение 10 лет составляет 60-90% [101,105,235,236,273,274]. Данные более длительных наблюдений ограничены. В течение 15-20 лет выживаемость достигала примерно 50% [235,236,273]. После выписки из стационара основными факторами, определяющими позднюю смертность, являются возраст, сопутствующие заболевания и сердечная недостаточность, особенно если не было выполнено хирургическое вмешательство. Это свидетельствует о том, что поздняя смертность в большей степени связана с сопутствующими заболеваниями, чем с самим ИЭ

[272,273]. По данным последних исследований, ИЭ был причиной поздней смертности только у 6,5% умерших пациентов [272].

Наблюдение

Перед выпиской пациентов следует информировать о симптомах ИЭ. Они должны знать о возможности развития рецидива ИЭ. При появлении лихорадки, озноба и других признаков инфекции необходимо немедленно провести обследование, включая посев крови перед эмпирическим назначением антибиотиков. Пациенты, перенесшие ИЭ, относятся к группе высокого риска и нуждаются в профилактических мерах.

После завершения антимикробной терапии проводят трансторакальную эхокардиографию, которую повторяют в динамике, особенно в течение первого года наблюдения. Дать научно обоснованные рекомендации по оптимальному ведению пациентов, перенесших ИЭ, невозможно, однако члены рабочей группы рекомендуют проводить клиническое обследование, анализы крови (число лейкоцитов, С-реактивный белок) и трансторакальную эхокардиографию через 1, 3, 6 и 12 мес после завершения антибиотикотерапии.

В целом рецидивы ИЭ и реинфекция после ИЭ развиваются редко. Их причинами могут быть неадекватная первичная антибиотикотерапия, резистентность возбудителей, персистирование очага инфекции и внутривенная наркомания. Перед выпиской пациентов с ИЭ следует информировать о риске развития рецидива и методах диагностики и профилактики нового эпизода ИЭ.

Особые ситуации

Часть 1. Эндокардит протезированного клапана

Эндокардит протезированного клапана — самая тяжелая форма ИЭ. Он развивается у 1-6% пациентов с искусственными клапанами сердца [279] (0,3-1,2% на пациента в год) [1,3,106,188,253,280-284]. Доля эндокардита искусственных клапанов сердца составляет 10-30% в структуре всех случаев ИЭ [280]. При этом в одинаковой мере возможно поражение механических и биологических протезов. Доля эндокардита искусственных клапанов составила 16% во французском исследовании [14], 26% в исследовании Euro Heart Survey [79] и 20% среди 2670 пациентов с ИЭ в проспективном когортном исследовании ICE [106]. Эндокардит искусственных клапанов сердца по-прежнему ассоциируется с трудностями диагностики и выбора оптимальной стратегии лечения и характеризуется неблагоприятным прогнозом.

Определение и патофизиология

Ранний эндокардит искусственных клапанов сердца

развивается в течение первого года после операции, а поздний — более чем через 1 год. Эти две формы выделяют, так как они значительно отличаются друг от друга с микробиологической точки зрения [3,284]. Однако это деление условно. Важное клиническое значение имеет не срок развития ИЭ после хирургического вмешательства, а был ли он приобретен в периоперационном периоде или нет и какой возбудитель является причиной заболевания. По данным крупного многоцентрового международного регистра, 37% случаев эндокардита искусственных клапанов были связаны с нозокомиальной инфекцией или внебольничными медицинскими вмешательствами у амбулаторных пациентов [106].

Патогенез ИЭ искусственных клапанов различается в зависимости от типа инфицирования и типа протезированного клапана. При периоперационной инфекции обычно наблюдается поражение ткани в области соединения кольца протеза с клапанным отверстием. При этом развиваются перивальвулярный абсцесс, нарушение функции клапана, псевдоаневризма и свищи [1,281,282]. При позднем эндокардите искусственных клапанов могут иметь место те же и другие механизмы. Например, при позднем ИЭ биопротеза инфекция часто локализуется на створках протеза и приводит к появлению вегетаций, разрыву створок и перфорации. ИЭ искусственного клапана обычно приводит к развитию регургитации. Реже крупные вегетации вызывают обструкцию клапана, которая может быть диагностирована с помощью флюороскопии и/или чреспищевой эхокардиографии.

Диагноз

Диагностировать ИЭ искусственных клапанов сердца труднее, чем ИЭ нативных клапанов. Клинические проявления часто атипичны, особенно в раннем послеоперационном периоде, когда лихорадка и воспалительные изменения нередко наблюдаются и в отсутствие ИЭ. Основой диагностики ИЭ искусственных, как и нативных клапанов являются результаты эхокардиографии и посева крови. Однако при ИЭ протезов клапанов результаты обоих методов чаще оказываются отрицательными [285]. Хотя чреспищеводная эхокардиография — обязательное исследование при подозрении на ИЭ искусственных клапанов (см рис. 1), ее диагностическая ценность ниже, чем при поражении нативных клапанов. Эхокардиографические изменения часто отсутствуют при эндокардите искусственных клапанов сердца [2], что не исключает этого диагноза. Отрицательный результат посева крови при эндокардите искусственных клапанов также отмечается чаще, чем при поражении нативных клапанов.

При ИЭ искусственных клапанов стафилококковая и грибковая инфекции встречаются чаще, а стрептококковая инфекция — реже, чем при ИЭ нативных

клапанов. Стафилококки, грибы и граммотрицательные палочки — основные причины раннего ИЭ протезированных клапанов, в то время как микробиология позднего ИЭ искусственных клапанов зеркально отражает этиологию ИЭ нативных клапанов (основными возбудителями являются стафилококки, стрептококки полости рта, *Streptococcus bovis* и энтерококки, что, вероятно, связано с внебольничным приобретением инфекции).

Критерии Duke полезны в диагностике ИЭ нативных клапанов (чувствительность их составляет 70-80% [92,285]), однако они менее информативны при поражении искусственных клапанов за счет более низкой чувствительности [286,287].

Прогноз и лечение

При ИЭ искусственных клапанов сердца отмечали очень высокую госпитальную летальность [279,280]. Как и при ИЭ нативных клапанов, ключевое значение имеет оценка прогноза, так как она позволяет выделить пациентов высокого риска, которым может потребоваться агрессивная стратегия ведения. Неблагоприятными прогностическими факторами при ИЭ искусственных клапанов были возраст, стафилококковая инфекция, ранний ИЭ, сердечная недостаточность, инсульт и внутрисердечные абсцессы [134,263,288–290]. Наиболее важными факторами оказались осложненный ИЭ и стафилококковая инфекция, поэтому в таких случаях обоснованно агрессивное ведение пациентов.

Антимикробная терапия при ИЭ искусственных клапанов сходна с таковой при поражении нативных клапанов. Исключением является ИЭ протеза клапана, вызванный *S. aureus*. В таких случаях проводят более длительную антибиотикотерапию (особенно аминогликозидами) и часто применяют рифампицин.

Хирургическое лечение при ИЭ искусственных клапанов проводят в соответствии с общими принципами, изложенными применительно к эндокардиту нативных клапанов. У большинства пациентов, которых направляют на операцию, имеется неконтролируемый ИЭ искусственных клапанов. Радикальная операция в таких случаях предполагает удаление всего чужеродного материала, включая протез и отложения кальция, оставшиеся после предыдущей операции. При ИЭ аортального клапана возможна имплантация гомотрансплантата, ксенотрансплантата или аутоотрансплантата, а при любых изменениях корня аорты с нарушением синусов аорты показана имплантация гомотрансплантата или ксенотрансплантата корня аорты. Можно также использовать дакроновый протез [278].

Хотя больным ИЭ искусственных клапанов часто необходимо хирургическое вмешательство, оптимальная тактика их ведения по-прежнему обсуждается [13,283,291–295]. Операцию считают методом выбора

Таблица 23. Показания к хирургическому вмешательству при ИЭ искусственных клапанов сердца и рекомендуемые сроки операции

Показания к операции	Сроки*	Класс	Уровень
А — СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ			
ИЭ с тяжелой дисфункцией протеза (отрыв или обструкция), вызывающей рефрактерные отек легких или кардиогенный шок	Неотложная операция	I	B
ИЭ со свищем в камеру сердца или перикарда, вызывающим рефрактерные отек легких или шок	Неотложная операция	I	B
ИЭ с тяжелой дисфункцией протеза и персистирующей сердечной недостаточностью	Срочная операция	I	B
Тяжелая дисфункция протеза без сердечной недостаточности	Плановая операция	I	B
В — НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ ИНФЕКЦИЯ			
Местно неконтролируемая инфекция (абсцесс, ложная аневризма, свищ, увеличивающаяся вегетация)	Срочная операция	I	B
Персистирующая лихорадка и положительные посевы крови >7-10 дней	Срочная операция	I	B
Инфекция, вызванная грибами или множественно-резистентными возбудителями	Срочная/плановая операция	I	B
ИЭ, вызванный стафилококками или грамотрицательными бактериями (большинство случаев раннего ИЭ искусственного клапана)	Срочная/плановая операция	IIa	C
С — ПРОФИЛАКТИКА ЭМБОЛИЙ			
ИЭ с рецидивирующими эмболиями, несмотря на адекватную антибиотикотерапию	Срочная операция	I	B
ИЭ с крупными вегетациями (>10 мм) и другими предикторами осложненного течения (сердечная недостаточность, персистирующая инфекция, абсцесс)	Срочная операция	I	C
Изолированные очень крупные вегетации (>15 мм)	Срочная операция	IIb	C
*Неотложная операция: вмешательство, выполненное в течение 24 ч; срочная операция: вмешательство, выполненное в течение нескольких дней; плановая операция: вмешательство, которое проводят, по крайней мере, через 1-2 нед после начала антибиотикотерапии			

при тяжелом нарушении функции протеза или сердечной недостаточности, хотя по данным исследования Euro Heart Survey [79] только 50% таких больных были оперированы; этот показатель сходен с таковым при эндокардите нативных клапанов. Похожие данные приводят и другие авторы [106,283]. Несмотря на отсутствие контролируемых клинических исследований, хирургическое вмешательство рекомендуют тем пациентам с ИЭ искусственных клапанов, которые относятся к группам высокого риска (например, сердечная недостаточность, тяжелая дисфункция протеза, абсцесс, персистирующая лихорадка). Операция часто требуется больным с ранним стафилококковым ИЭ искусственных клапанов [134,290] или ИЭ протезированных клапанов, вызванным грибами или другими резистентными микроорганизмами. Целесообразность хирургического вмешательства следует всегда обсуждать у больных с ранним ИЭ искусственных клапанов, возбудителями которого в большинстве случаев являются стафилококки и другие агрессивные микроорганизмы [283,291]. Наоборот, при неосложненном позднем ИЭ искусственных клапанов нестафилококковой и негрибковой природы возможно консервативное ведение [288,294,295]. Однако пациенты, получающие медикаментозное лечение, должны находиться под тщательным наблюдением, учитывая риск развития поздних осложнений. В табл. 23 перечислены основные показания к оперативному лечению

при ИЭ искусственных клапанов и рекомендуемые сроки операции.

В целом, доля ИЭ искусственных клапанов составляет 20% в структуре ИЭ, а частота его увеличивается. Диагностировать ИЭ протезированных клапанов труднее, чем ИЭ нативных клапанов. Осложненный, стафилококковый и ранний ИЭ искусственных клапанов ассоциируются с неблагоприятным прогнозом, поэтому в таких случаях показано агрессивное лечение. Пациенты с неосложненным нестафилококковым поздним ИЭ протезированных клапанов могут получать консервативное лечение под тщательным наблюдением.

Часть 2. Инфекционный эндокардит водителей ритма и имплантируемых дефибрилляторов

Инфекция постоянных водителей ритма, имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов и других имплантируемых устройств — тяжелое заболевание, ассоциирующееся с высокой смертностью [296]. Увеличение числа таких пациентов объясняется более частым применением подобных методов лечения. Частота инфекции внутрисердечных устройств оказалась вариабельной в различных исследованиях [297]. По данным популяционного исследования, она составила 1,9 на 1000 устройство-лет, а при имплантации кардиовертера-дефибриллятора была выше, чем при установке водителя ритма [298]. В целом, заболевае-

мость находится между заболеваемостью ИЭ нативных клапанов в общей популяции и ИЭ протезированных клапанов [297,299]. Диагностировать это заболевание и выбрать тактику лечения очень трудно.

Определение и патофизиология

Необходимо различать локальную инфекцию в области устройства и ИЭ, связанный с имплантацией этого устройства. Локальная инфекция ограничивается карманом, в котором находится устройство, и может быть заподозрена при наличии соответствующих признаков воспаления (эритема, повышение температуры кожи, флюктуация, болезненность, гнойные выделения из раны) [300]. ИЭ диагностируют при распространении инфекции на электроды, створки клапанов и поверхность эндокарда. Однако дифференцировать эти состояния часто трудно. В одном исследовании [301] посевы внутрисосудистых сегментов отведений были положительными у 72% из 50 пациентов, у которых симптомы определялись только в области имплантированного устройства. Однако у таких пациентов нельзя исключить возможность интраоперационной контаминации кончика отведения [302]. Недавно было предложено считать положительные культуры отведений признаком ИЭ только при отсутствии инфекции кармана, а также в тех случаях, когда отведения были удалены через отдаленный доступ или хирургически [302].

Основным механизмом развития ИЭ является контаминация устройства во время его имплантации [303]. Затем инфекция может распространиться по электроду на его кончик и эндокард [297]. В результате могут сформироваться вегетации, которые обнаруживают в венах (от подключичной до верхней полой вены) [3], на электроде, трикуспидальном клапане, а также эндокарде правого предсердия и правого желудочка. Септические эмболии в легочные сосуды — очень частое осложнение ИЭ, связанного с имплантируемыми устройствами. Другим возможным механизмом его развития считают гематогенные отсеивы из отдаленного очага инфекции. Выделяют несколько факторов, которые ассоциируются с инфекциями внутрисердечных устройств: лихорадка в течение 24 ч перед имплантацией, временная кардиостимуляция перед имплантацией и ранняя реимплантация. Показана антибиотикопрофилактика [304].

Диагноз

ИЭ, связанный с внутрисердечными устройствами, — одна из форм ИЭ, которую труднее всего диагностировать. Клиническая картина часто вводит в заблуждение, так как у пациентов преобладают респираторные или ревматические симптомы [305], а также локальные признаки инфекции. ИЭ следует подозре-

вать, если у пациентов с имплантированным устройством появляется необъяснимая лихорадка. Однако она часто отсутствует, особенно у пожилых людей.

Как и при других формах ИЭ, основными методами диагностики являются эхокардиография и посевы крови. Эхокардиография имеет ключевое значение и помогает выявить вегетации на электродах и трикуспидальном клапане, оценить степень трикуспидальной регургитации, определить размеры вегетации и контролировать течение заболевания после удаления электрода. Хотя чреспищеводная эхокардиография по чувствительности и специфичности превосходит трансторакальную [305-308] и характеризуется затратной эффективностью, при подозрении на ИЭ, связанный с имплантируемыми устройствами, рекомендуют проводить оба исследования. Однако их результаты могут оказаться ложноотрицательными, поэтому отсутствие эхокардиографических изменений не исключает ИЭ. Недавно был опубликован предварительный опыт применения интракардиальной эхокардиографии [309]. Посевы крови были положительными у 77% больных с ИЭ, связанным с имплантируемыми устройствами [302]. Основными возбудителями были стафилококки; при острых формах инфекции постоянного водителя ритма преобладал *S. aureus* [305].

Критерии Duke у таких пациентов обладают пониженной чувствительностью. Предложены модифицированные критерии [302,305], включающие в себя локальные признаки инфекции и эмболии в сосуды легких [305]. Для диагностики септических эмболий в сосуды легких можно применять КТ и сцинтиграфию.

Лечение (табл. 24)

Большинству больных с ИЭ, ассоциирующимся с внутрисердечным устройством, проводят длительную антибиотикотерапию и удаление устройства [296,302,310]. Антимикробную терапию при инфекциях водителя ритма подбирают индивидуально, с учетом результатов посева и анализа чувствительности возбудителей. Длительность терапии в большинстве случаев должна составлять 4-6 нед. При отрицательных результатах чреспищеводной эхокардиографии предлагалось применение только антибиотиков [311]. Однако при определенном ИЭ только медикаментозная терапия ассоциировалась с высокой смертностью и риском рецидива [296,302]. Поэтому при подтвержденном ИЭ рекомендуется удаление устройства, которое следует также обсуждать при подозрении на ИЭ [312]. У большинства пациентов устройство может быть удалено через кожу. Однако удаление прибора может оказаться затруднительным, если он был имплантирован несколько лет назад. При удалении устройства часто развивается эмболия вегетаций в сосуды легких, особен-

Таблица 24. Инфекционный эндокардит, связанный с внутрисердечными устройствами: лечение и профилактика

ИЭ водителей ритма и имплантируемого дефибриллятора	Класс	Уровень
А — ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ		
При определенном ИЭ рекомендуются увеличение длительности антибиотикотерапии и удаление устройства	I	B
Если ИЭ предполагается на основании признаков скрытой инфекции при отсутствии других возможных ее источников, возможно удаление устройства	IIa	C
У пациентов с эндокардитом нативного или искусственного клапана и внутрисердечным устройством при отсутствии инфицирования этого устройства последнее может быть удалено	IIb	C
В — МЕТОД УДАЛЕНИЯ УСТРОЙСТВА		
У большинства пациентов с ИЭ внутрисердечного устройства его рекомендуется удалять чрескожным путем даже при наличии крупных (>10 мм) вегетаций	I	B
Хирургическая экстракция устройства обоснованна, если чрескожная экстракция оказалась неполной или невозможной, а также при наличии тяжелого деструктивного ИЭ трикуспидального клапана	IIa	C
Хирургическая экстракция может обсуждаться при наличии очень крупных (>25 мм) вегетаций	IIb	C
С — РЕИМПЛАНТАЦИЯ		
После удаления устройства следует оценить необходимость его повторной имплантации	I	B
Реимплантацию по возможности следует отложить на несколько дней или недель после начала антибиотикотерапии	IIa	B
Проведение временной кардиостимуляции не показано	III	C
D — ПРОФИЛАКТИКА		
Перед имплантацией устройства рекомендуется стандартная антибиотикопрофилактика	I	B

но если вегетации имеют крупные размеры [305,313]. Однако они часто протекают бессимптомно, а чрескожная экстракция остается методом выбора даже при наличии крупных вегетаций [296,302,313], так как при хирургическом вмешательстве риск еще выше [305].

Некоторые авторы рекомендуют проводить операцию у пациентов с очень крупными вегетациями [302,314] при технической невозможности чрескожной экстракции или при наличии тяжелого ИЭ трикуспидального клапана. Операцию следует проводить в условиях искусственного кровообращения, чтобы обеспечить полное удаление всего чужеродного материала. Ключевое значение имеет удаление инфицированной ткани трикуспидального клапана, правого предсердия, свободной стенки правого желудочка и дистальной части верхней полой вены. Однако у пациентов пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями хирургическое вмешательство ассоциируется с повышенной смертностью [315].

Четких рекомендаций по поводу оптимальных сроков реимплантации нет, поэтому решение следует принимать индивидуально. Немедленной реимплантации следует избегать, учитывать риск развития новой инфекции. Временная стимуляция не рекомендуется, так как она повышает риск последующей инфекции внутрисердечного устройства [304]. Если проводится реимплантация, то новое устройство обычно устанавливают на противоположную сторону. При необходимости срочной реимплантации возможной альтернативой

является эпикардальная имплантация. В других случаях реимплантацию можно отложить на несколько дней или недель, чтобы снизить риск инфекции. У части больных повторная имплантация внутрисердечного устройства не требуется [300,306,310,316]. У пациентов с ИЭ нативного или искусственного клапана и неинфицированным водителем ритма может обсуждаться экстракция устройства [317]. Перед имплантацией обычно рекомендуют проводить антибиотикопрофилактику, хотя этот вопрос не изучался в крупных контролируемых исследованиях [318].

В целом, ИЭ, ассоциирующийся с внутрисердечными устройствами, является одной из самых труднодиагностируемых форм ИЭ. Его следует подозревать при наличии симптомов, которые часто вводят в заблуждение, особенно у пожилых людей. Прогноз неблагоприятный; частично это связано с тем, что ИЭ часто развивается у пожилых людей с сопутствующими заболеваниями. В большинстве случаев необходимо проводить длительную антибиотикотерапию и удалить устройство.

Часть 3. Эндокардит правых камер сердца

Эпидемиология

Доля ИЭ правых камер сердца составляет 5-10% в структуре ИЭ [14,319,320]. Хотя этот вариант ИЭ может развиваться у пациентов с постоянным водителем ритма, имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором, центральным венозным катетером или врож-

денным пороком сердца, он чаще всего встречается у внутривенных наркоманов. Точная частота развития ИЭ у внутривенных наркоманов неизвестна, однако результаты последних исследований продемонстрировали увеличение числа госпитализаций по поводу ИЭ у таких пациентов [321]. ИЭ чаще развивается у ВИЧ-позитивных наркоманов, особенно с выраженной иммуносупрессией [320,322]. Причиной развития ИЭ у внутривенных наркоманов считают повреждение клапанов правых камер сердца при введении загрязненных растворов и нарушении иммунной функции [323]. Инфекция обычно локализуется на трикуспидальном клапане, хотя возможно и поражение клапана легочной артерии, а также левых камер сердца [324-326]. Основным возбудителем ИЭ является *Staphylococcus aureus* (60–90%) [327], реже выделяют *Pseudomonas aeruginosa*, другие грамотрицательные бактерии, грибы, энтерококки, стрептококки и полимикробные инфекции.

Диагноз и осложнения

Характерные симптомы ИЭ правых камер сердца — персистирующая лихорадка, бактериемия и множественные септические эмболии сосудов легких, которые могут проявляться болью в груди, кашлем или кровохарканьем. Если развиваются системные эмболии, то следует подозревать парадоксальную эмболизацию или сопутствующий ИЭ левых камер сердца. Септические эмболии сосудов легких могут осложниться инфарктом, абсцессом, пневмотораксом или гнойным плевральным выпотом [327,328]. Недостаточность правых камер сердца встречается редко, но может быть следствием увеличения давления в сосудах легких или тяжелой регургитации или обструкции клапана.

Трансторакальная эхокардиография обычно позволяет оценить поражение трикуспидального клапана, учитывая его расположение и наличие крупных вегетаций [329-331]. Однако чреспищеводная эхокардиография является более чувствительным методом диагностики вегетаций на клапане легочной артерии [332], абсцессов этой локализации (особенно в области прилегающей перегородки) и сопутствующего поражения клапанов левых камер сердца.

Прогноз и лечение

Прогноз ИЭ нативных клапанов правых камер сердца относительно благоприятный, а госпитальная летальность составляет менее 10% [333-335]. В крупном ретроспективном исследовании у внутривенных наркоманов с ИЭ клапанов правых камер сердца вегетации размером >20 мм и грибковая этиология были основными предикторами смерти [335]. У ВИЧ-инфицированных пациентов важное прогностическое значе-

ние имеет снижение числа CD4 клеток до менее 200 в мл [320,322].

1. Антимикробная терапия

Выбор эмпирической антимикробной терапии зависит от предполагаемого возбудителя, вида наркотика и растворителя, которым пользуется наркоман, и локализации ИЭ [333,334]. При ИЭ нативных клапанов правых камер сердца необходимо всегда назначать антибиототики, активные в отношении *S. aureus*, особенно у внутривенных наркоманов и пациентов с инфекцией, ассоциирующейся с установкой венозного катетера. Схема антибиотикотерапии должна включать в себя пенициллины, резистентные к пенициллиназе, или ванкомицин в зависимости от локальной распространенности MRSA [336,337]. Если наркоман применяет пентазоцин, следует добавить антисинегнойный препарат [338]. Если наркоман пользуется коричневым героином, растворенным в лимонном соке, необходимо учитывать возможность инфекции *Candida spp.* (не *C. albicans*) и добавить противогрибковый препарат [339]. У внутривенных наркоманов, страдавших пороком клапана сердца и/или поражением клапанов левых камер сердца, необходимо применять препараты, активные в отношении стрептококков и энтерококков [333,334]. Терапию следует скорректировать после выделения возбудителя.

У внутривенных наркоманов проводят стандартную терапию, которая рекомендуется при ИЭ, вызванном MSSA. Установлено, что схемы терапии на основе пенициллинов, устойчивых к пенициллиназе, по эффективности превосходят схемы на основе гликопептидов [340,341]. Показано также, что 2-недельный курс антибиотикотерапии может быть достаточным [341-343], а присоединение аминогликозида не требуется [341]. Двухнедельный курс лечения оксациллином (или клоксациллином) ± гентамицином возможен при наличии следующих критериев:

- мециллинчувствительный *S. aureus*;
- хороший ответ на антибиотикотерапию;
- отсутствие метастатических очагов инфекции или эмпиемы;
- отсутствие кардиальных и экстракардиальных осложнений;
- отсутствие искусственного клапана или поражения клапана левых камер сердца;
- вегетации размером менее 20 мм;
- отсутствие выраженной иммуносупрессии (число CD4 клеток менее 200 в мм³) ± СПИДа.

Учитывая ограниченную бактерицидную активность, плохое проникновение в вегетации и увеличение клиренса у внутривенных наркоманов, гликопептиды не следует применять для 2-недельного курса антибиотикотерапии.

Стандартная 4-6-недельная антибиотикотерапия обоснованна в следующих ситуациях:

(а) медленный клинический или микробиологический ответ (>96 ч) на антибиотикотерапию [343,344];

(b) ИЭ правых камер сердца, осложнившийся недостаточностью правого желудочка, вегетациями размером >20 мм, острой дыхательной недостаточностью, метастатическими очагами инфекциями за пределами легких (включая эмпиему) или экстракардиальными осложнениями, например острой почечной недостаточностью [344,345];

(с) применение других антибиотиков помимо пенициллинов, устойчивых к пенициллиназе [342,343,346,347];

(d) внутривенные наркоманы с выраженной иммуносупрессией (число CD4 клеток <200 в мл) $\pm$ СПИД [348,349];

(е) сопутствующий ИЭ левых камер сердца.

При ИЭ правых камер сердца, вызванном *S. aureus*, у внутривенных наркоманов возможно эффективное лечение ципрофлоксацином (750 мг два раза в день) и рифампицином (300 мг два раза в день) внутрь при условии, что возбудитель полностью чувствителен к обоим препаратам и тщательно контролируется приверженность [350]. Если ИЭ вызван не MSSA, а другими возбудителями, схема антибиотикотерапии у наркоманов и пациентов, не употребляющих наркотики, не различается [344,351].

Таблица 25. Показания к хирургическому лечению правостороннего инфекционного эндокардита

Рекомендации	Класс	Уровень
Хирургическое вмешательство следует обсуждать в следующих случаях:	IIa	C
- Микроорганизмы, эрадикации которых трудно добиться (например, грибы), или бактериемия >7 дней (например, <i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>) - Персистирующие вегетации на трикуспидальном клапане >20 мм после повторных эмболий легочных артерий $\pm$ сопутствующая правожелудочковая недостаточность - Недостаточность правых камер сердца на фоне тяжелой трикуспидальной регургитации при наличии плохого ответа на диуретическую терапию		

2. Хирургическое вмешательство

У пациентов с ИЭ нативных клапанов правых камер сердца следует избегать хирургического вмешательства, однако оно обоснованно в следующих ситуациях (табл. 25):

(а) недостаточность правой камеры сердца, связанная

с тяжелой трикуспидальной регургитацией и плохо отвечающая на диуретики;

(b) ИЭ, вызванный микроорганизмами, эрадикации которых добиться трудно (например, грибы), или бактериемия в течение, по крайней мере, 7 дней (например, *S. aureus*, *P. aeruginosa*), несмотря на адекватную антимикробную терапию [352];

(с) вегетации на трикуспидальном клапане размером >20 мм, сохраняющиеся после повторных эмболий в сосуды легких, $\pm$ правожелудочковая недостаточность [335,345].

Показания к операции и тактика периоперационного ведения у внутривенных наркоманов соответствуют таковым у пациентов, не употребляющих наркотики, однако лечение в целом должно быть более консервативным, так как у внутривенных наркоманов значительно выше частота рецидивов [352,353], что обычно связано с продолжением употребления наркотиков. Хотя влияние ВИЧ-инфекции на выбор тактики ведения ИЭ у внутривенных наркоманов не установлено, 2-недельный курс антибиотикотерапии необоснован. Операция на сердце у ВИЧ-инфицированного внутривенного наркомана с ИЭ не ухудшает прогноз ИЭ или ВИЧ-инфекции [354,355].

Выделяют три принципа хирургического лечения ИЭ трикуспидального клапана: (1) удаление вегетаций; (2) реконструкцию клапана (если возможно, не следует применять искусственный материал) [356]; (3) если избежать протезирования клапана нельзя, то необходимо удалить трикуспидальный клапан и установить протез [357]. Предлагалось проводить удаление клапана без имплантации протеза, однако подобное вмешательство может сопровождаться развитием тяжелой правожелудочковой недостаточности, особенно у больных с повышенным давлением в легочной артерии, например после повторных эмболий. Изолированное удаление трикуспидального клапана возможно в исключительных случаях, однако после эрадикации инфекции следует имплантировать искусственный клапан [358]. Для лечения персистирующего эндокардита трикуспидального клапана применяли замороженные митральные клапаны [359,360]. Протезирования клапана легочной артерии лучше избегать. Если оно необходимо, следует использовать трансплантат.

В целом, ИЭ правых камер сердца чаще всего развивается у внутривенных наркоманов и больных с врожденными пороками сердца. Большое значение в диагностике имеют респираторные симптомы и лихорадка, а также трансторакальная эхокардиография. Несмотря на относительно низкую госпитальную летальность, при ИЭ правых камер сердца у наркоманов часто развиваются рецидивы, поэтому рекомендуется консервативное лечение.

Часть 4. Инфекционный эндокардит у больных с врожденными пороками сердца

Число детей и взрослых с врожденными пороками сердца увеличивается. У пациентов более молодого возраста пороки сердца относятся к числу основных заболеваний, приводящих к развитию ИЭ. Однако данные об ИЭ у таких пациентов ограничены, учитывая ограниченное число систематизированных исследований и их ретроспективный характер. При этом результаты исследований, проводившихся в специализированных центрах, трудно экстраполировать на общую практику.

Заболеваемость ИЭ у больных с врожденными пороками сердца в 15-140 раз выше, чем в общей популяции (самый высокий показатель был получен в высокоспециализированном учреждении) [361,362]. Доля пациентов с врожденными пороками сердца среди больных ИЭ варьируется (от 2 до 18%), что, вероятно, отражает ошибку, связанную с отбором (selection bias) [363-365]. Среди таких пациентов преобладают мужчины [58,362,366].

При некоторых пороках сердца, таких как небольшой дефект межпредсердной перегородки или дефект клапана легочной артерии, риск развития ИЭ низкий. Однако при врожденных пороках сердца часто сочетаются различные дефекты, каждый из которых вносит вклад в общий риск развития ИЭ. Например, частота его значительно выше у больных с дефектом межжелудочковой перегородки, сочетающимся с аортальной регургитацией [367].

Этиология ИЭ у больных врожденными пороками сердца не отличается от таковой при приобретенных заболеваниях. Чаще всего выделяют стрептококки и стафилококки [58,362,366].

Основные проявления, осложнения и принципы диагностики соответствуют таковым ИЭ в целом. Однако у больных с врожденными пороками сердца чаще развивается ИЭ правых камер. Преимущества чреспищеводной эхокардиографии над трансторакальной в этой ситуации систематически не изучались. Однако сложная анатомия и наличие искусственного материала могут препятствовать выявлению вегетаций и других признаков ИЭ, что обосновывает применение чреспищевой эхокардиографии, особенно у взрослых [362]. Отрицательные результаты исследования не исключают диагноз.

Лечение ИЭ у больных с врожденными пороками сердца проводят по общим принципам. Хирургическое вмешательство обоснованно при неэффективности медикаментозной терапии, появлении серьезных гемодинамических осложнений и наличии высокого риска септических эмболий.

Летальность у больных с врожденными пороками

сердца, осложнившимися ИЭ, составляет 4-10% [58,62,362,366]. Более благоприятный прогноз по сравнению с таковым у пациентов с приобретенными пороками сердца может отражать более высокую частоту поражения правых камер сердца.

Ключевое значение имеет первичная профилактика [368], включающая в себя гигиену полости рта и кожи, а также применение антибиотиков у пациентов, относящихся к группе высокого риска (см. выше). Следует учитывать, что не все пациенты с врожденными пороками сердца осведомлены о риске ИЭ и необходимости его профилактики [369]. Таким пациентам не рекомендуется проводить пирсинг, особенно языка и слизистых оболочек.

Реконструктивные операции у больных врожденными пороками сердца часто снижают риск развития ИЭ, особенно если у пациента отсутствуют остаточные изменения [364,370]. Однако при имплантации искусственных протезов клапанов общий риск ИЭ может возрастать. Преимущества открытых или чрескожных вмешательств (например, закрытие артериального кровотечения) с точки зрения снижения риска развития ИЭ специально не изучались [371]. Показана роль реконструктивной операции в качестве меры вторичной профилактики рецидивирующего ИЭ, однако систематические исследования не проводились.

В целом ИЭ у больных врожденными пороками сердца встречается редко и чаще поражает правые камеры. Сложная анатомия затрудняет проведение эхокардиографического исследования. Прогноз более благоприятный, чем при других формах ИЭ, а смертность составляет <10%. Большое значение имеют меры профилактики и обучение пациентов.

Часть 5. Инфекционный эндокардит у пожилых людей

ИЭ у пожилых людей (>70 лет) встречается все чаще и имеет некоторые особенности [372]. Доля пожилых людей среди пациентов с ИЭ составила 26% в исследовании Euro Heart Survey [373], а во французском регистре 33% пациентов были старше 67 лет [80]. По данным французских эпидемиологических исследований, заболеваемость ИЭ у людей старше 50 лет увеличилась с 1991 по 1999 год и достигла пика — 145 случаев на млн в возрасте от 70 до 80 лет [14].

Предыдущие исследования показали, что ИЭ в пожилом возрасте ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и часто приводит к развитию осложнений [166,372,374,375]. Более тяжелое течение заболевания у пожилых людей связывали с отсутствием ярких первых проявлений, поздней диагностикой и более высокой частотой выделения агрессивных патогенов [166,374,375]. У пожилых людей инфекция чаще имела желудочно-кишечное происхождение. Стреп-

токкокки группы D (*S. bovis*) все чаще вызывают развитие ИЭ, особенно у пожилых людей [208,376]. Инфекция, вызванная этими возбудителями, ассоциировалась с заболеванием толстой кишки, поражением нескольких клапанов и высоким риском эмболий [208]. Энтерококковый ИЭ также чаще развивался у пожилых пациентов [377].

В пожилом возрасте лихорадка встречается реже [374], а анемия наблюдается чаще, что, вероятно, отражает высокую долю ИЭ, вызванного *S. bovis*, при котором часто отмечаются поражение толстой кишки и скрытая кровопотеря [208]. По данным некоторых исследований, вегетации у пожилых людей имели меньшие размеры [375], а риск эмболий оказался ниже [372]. Результаты посева крови были отрицательными у 16,7% пожилых пациентов с ИЭ [69].

Кроме того, ИЭ у пожилых людей имел неблагоприятный прогноз в большинстве исследований [166,372,374,375]. Таким пациентам реже проводят хирургическое вмешательство, учитывая более высокий операционный риск и наличие сопутствующих заболеваний [378]. Однако оперативное лечение у пожилых людей оправданно, а показания к операции соответствуют таковым у пациентов более молодого возраста [379].

Часть 6. Инфекционный эндокардит у беременных женщин

Во время беременности меняется физиология сердечно-сосудистой системы, что может имитировать заболевание сердца и затрудняет интерпретацию клинической картины [380,381]. Частота развития ИЭ во время беременности составила 0,006% [382]. Следовательно, ИЭ у беременных женщин встречается исключительно редко. Он может развиваться на фоне имеющегося заболевания сердца или в результате внутривенного введения наркотиков. Материнская смертность достигает 33% (большинство случаев смерти связаны с сердечной недостаточностью или эмболией), а смертность плода — 29% [382]. Беременные женщины с необъяснимой лихорадкой и шумом в сердце нуждаются в тщательном обследовании. Быстрая диагностика ИЭ и адекватное лечение имеют большое значение для профилактики материнской и фетальной смертности [382].

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте Европейского общества кардиологов <http://www.esccardio.org> или запросить в издательстве по адресу: rpc@sticom.ru

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. Эггер, Ф. Давидовф, 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. G. tzsche, Thomas Lang, for the CONSORT Group)

Перевод Н. Чипигиной

(Продолжение. Начало в РФК 2010;№4-5)

Результаты

Пункт 13а. Динамика распределения участников на каждом этапе исследования (рекомендуется представлять в виде схемы проведения исследования) с указанием в каждой группе числа рандомизированно распределенных участников; числа участников, получавших запланированное лечение; числа пациентов, которые завершили исследование согласно протоколу; числа участников, данные о которых были включены в анализ первичных исходов [см. табл.2, РФК 2010;6(4):613].

Примеры

См. рис. 2, 3 и 4.

Разъяснение

Когда структура и проведение РКИ достаточно просты, динамика числа участников на каждом этапе исследования может быть описана в нескольких предложениях. В отчетах о более сложных исследованиях должно быть разъяснено, почему некоторые участники не получали назначенное при распределении лечение, почему некоторые больные выбыли из последующего наблюдения* до завершения исследования или данные о них были исключены из анализа [54]. Эта информация важна по ряду причин. Больные, исключенные из исследования после рандомизации, скорее всего, имели особенности, нехарактерные в целом для участников исследования. Например, больные могут выбыть из дальнейшего наблюдения из-за резкого обострения заболевания или возникновения тяжелых побочных эффектов* лечения [32, 141].

Отсев участников в результате потери контакта с ними, зачастую неизбежный, необходимо отличать от исключения участников исследователем по таким при-

чинам, как несоответствие целям исследования, отказ от лечения и несоблюдение схемы лечения. Исключение участников из анализа может приводить к неправильным выводам, особенно вероятно систематическая ошибка при дисбалансе случаев исключения участников в основной и контрольной группах [141-143]. Поэтому информация о том, все ли данные об участниках, прошедших рандомизацию, были включены в анализ в составе групп, в которые они были изначально распределены (анализ intention-to-treat — анализ, проводимый исходя из допущения, что все больные получили назначенное вмешательство [см. пункт 16]), имеет особое значение. Зная, сколько участников не получали вмешательства соответственно распределению или не завершили полного курса лечения, читатель может оценить степень недооценки эффекта терапии по сравнению с размером эффекта в идеальных условиях. По возможности, следует сообщить о числе больных, которые были обследованы для оценки соответствия целям испытания. Хотя этот показатель имеет отношение только к внешней валидности (обобщаемости результатов) и, возможно, не так важен, как другие [55], он является полезным индикатором репрезентативности выборки.

Недавний обзор отчетов о РКИ, которые были опубликованы в 1998 году в пяти ведущих общемедицинских журналах и журналах по внутренним болезням, показал, что представление информации о динамике числа участников часто не соответствует требованиям, особенно это касается числа участников, получивших назначенное лечение, и числа больных, выбывших из наблюдения [54]. Даже такие совершенно необходимые данные, как число участников, которые прошли рандомизацию, и число участников, данные о которых были исключены из анализа, отсутствовали в 20% отчетов о РКИ [54]. Эта информация была значительно лучше представлена в тех отчетах, в которых приводилась рекомендуемая CONSORT схема проведения испытания.

*Определение терминов, помеченных звездочкой, дано в «Словаре терминов» в конце статьи

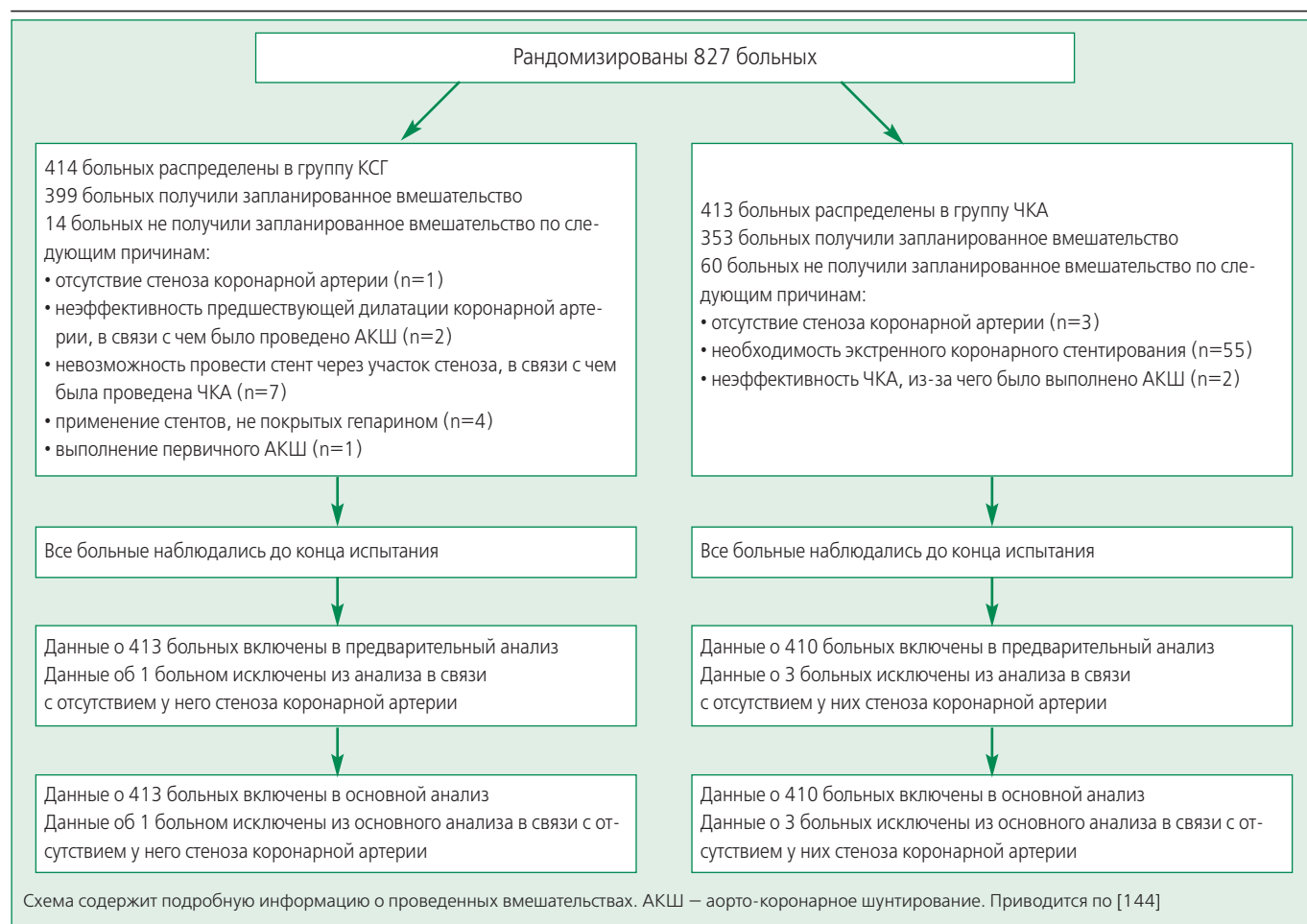


Рисунок 2. Схема проведения многоцентрового испытания, в котором проводилось сравнение эффективности имплантации коронарных стентов, покрытых гепарином (КСГ), со стандартной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластикой (ЧКА)

Новый вариант структуры схемы проведения РКИ для последней версии CONSORT был ранее опубликован [56-58], рекомендуемый шаблон схемы показан на рисунке 1, и необходимые подробности описаны в таблице 5.

Некоторые данные, например число лиц, обследованных для оценки соответствия целям испытания, не всегда могут быть известны [14], и актуальность некоторых показателей в зависимости от характера исследования может быть выше, чем других. Поэтому во многих случаях целесообразно или даже необходимо адаптировать структуру представленного шаблона схемы для конкретного исследования. Примером может служить многоцентровое исследование, в котором проводилось сравнение эффективности имплантации стентов, покрытых гепарином, со стандартной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластикой у больных, которым планировалась коронарная ангиопластика [144]. Из-за особенностей этих методов вмешательства относительно большое количество пациентов не получили вмешательства, назначенного в соответствии с рандомизацией. Поэтому в схеме проведения данного РКИ (рисунок 2) раздел, в котором приводятся данные о числе больных, рандомизированно

распределенных в группы вмешательства, был расширен с указанием числа и причин отклонений от намеченного плана лечения.

В некоторых случаях в схему проведения РКИ целесообразно включить дополнительную информацию. Например, в схеме исследования, при котором оценивалась эффективность мануальных вмешательств в шейном отделе позвоночника при лечении периодической головной боли напряжения [145], указана подробная информация о числе пациентов, которые наблюдались на разных этапах исследования (рисунок 3). Иногда в схеме проведения РКИ могут быть представлены и основные результаты, такие как частота наблюдения первичных исходов. Так, в схеме испытания ингибитора топоизомеразы I иринотекана при метастазирующем колоректальном раке и неэффективности химиотерапии фторурацилом [146] авторами представлено число наблюдавшихся летальных исходов (рисунок 4).

Эти примеры показывают, что точная форма и содержание схемы проведения РКИ могут меняться в зависимости от особенностей исследования. Например, многие исследования эффективности хирургических

Таблица 5. Информация, необходимая для документирования динамики числа участников рандомизированного контролируемого испытания на всех его стадиях

Стадия РКИ	Число включенных участников	Число больных, не включенных или исключенных	Комментарий
Включение	Число больных, обследованных для оценки соответствия целям РКИ	Число больных, не соответствующих критериям включения в РКИ. Число больных, соответствующих критериям РКИ, но отказавшихся от участия в нем	Эти показатели позволяют судить о репрезентативности выборки (соответствии характеристик участников РКИ и больных в генеральной совокупности); они используются только для оценки внешней валидности (обобщаемости) результатов РКИ, но очень часто не приводятся в отчете
Рандомизация	Число больных, в случайном порядке отнесенных к каждой из групп		Это принципиально значимые показатели, определяющие размер испытания и позволяющие судить о том, применялся ли анализ, проводимый исходя из допущения, что все больные получили назначенное вмешательство (анализ intention to treat)
Вмешательство	Число больных в каждой группе, получивших назначенное вмешательство	Число больных в каждой группе, не получивших назначенное вмешательство	Эти показатели важны для оценки внутренней валидности (достоверности) результатов РКИ и их интерпретации; следует указать причины, по которым отдельные больные не получили назначенного вмешательства
Наблюдение	Число больных в каждой группе, которые получили назначенное вмешательство в полном объеме. Число больных в каждой группе, которые наблюдались до конца исследования	Число больных в каждой группе, которые не получили назначенное вмешательство в полном объеме. Число больных в каждой группе, которые не наблюдались до конца исследования	Эти показатели важны для оценки внутренней валидности (достоверности) результатов РКИ и их интерпретации; следует указывать причины, по которым отдельные больные не получили назначенное вмешательство в полном объеме или не наблюдались до конца исследования
Анализ данных	Число больных в каждой группе, данные о которых были включены в основной анализ	Число больных в каждой группе, данные о которых были исключены из основного анализа	Этот принципиально значимый показатель позволяет судить о том, применялся ли анализ, проводимый исходя из допущения, что все больные получили предписанное лечение (анализ intention to treat); следует указывать причины, по которым данные об отдельных больных не были включены в анализ

вмешательств или вакцинации не предусматривают возможности преждевременного прекращения испытания. Хотя CONSORT настоятельно рекомендует использовать графическую схему проведения РКИ для сообщения о динамике числа участников на протяжении всего исследования, конкретной установленной структуры схемы не существует. Более того, включение такой схемы может оказаться ненужным при отчете о простом РКИ, в котором не было исключения или выбывания участников при дальнейшем наблюдении.

Пункт 13В. Описание отклонений от запланированного протокола исследования с их обоснованием

Примеры

«Было только одно отклонение от протокола исследования в основной группе. Роженице с анатомически узким тазом было запланировано проведение кесарева сечения. Тем не менее, акушер принял решение, что допустима попытка естественных родов; кесарево сечение было сделано лишь при отсутствии прогресса в первом периоде родов» [147].

«В ходе контроля за проведением испытания из него были исключены девять центров, в которых отсутствовали доказательства, подтверждающие наблюдение

ряда больных, или имелись другие серьезные нарушения принципов надлежащей практики клинических исследований» [148].

Разъяснение

Авторы должны сообщать обо всех отклонениях от протокола исследования, в том числе незапланированных изменениях применяемых вмешательств, методов обследования участников, сбора данных и методов анализа. Некоторые из этих отклонений от протокола исследования* могут быть отражены в схеме проведения РКИ (пункт 13а): например, в ней может быть указано число участников, которые не получили предписанное вмешательство. Если участников исключали из исследования уже после рандомизации, потому что они были признаны не соответствующими критериям включения (пункт 1б) (с нарушением принципа intention-to-treat), информацию о них также можно включать в схему. Упоминание термина «нарушение протокола» в отчетах о РКИ не является достаточным для обоснования исключения участников после рандомизации; должен быть указан характер отклонения от протокола и перечислены точные причины исключения участников после рандомизации.

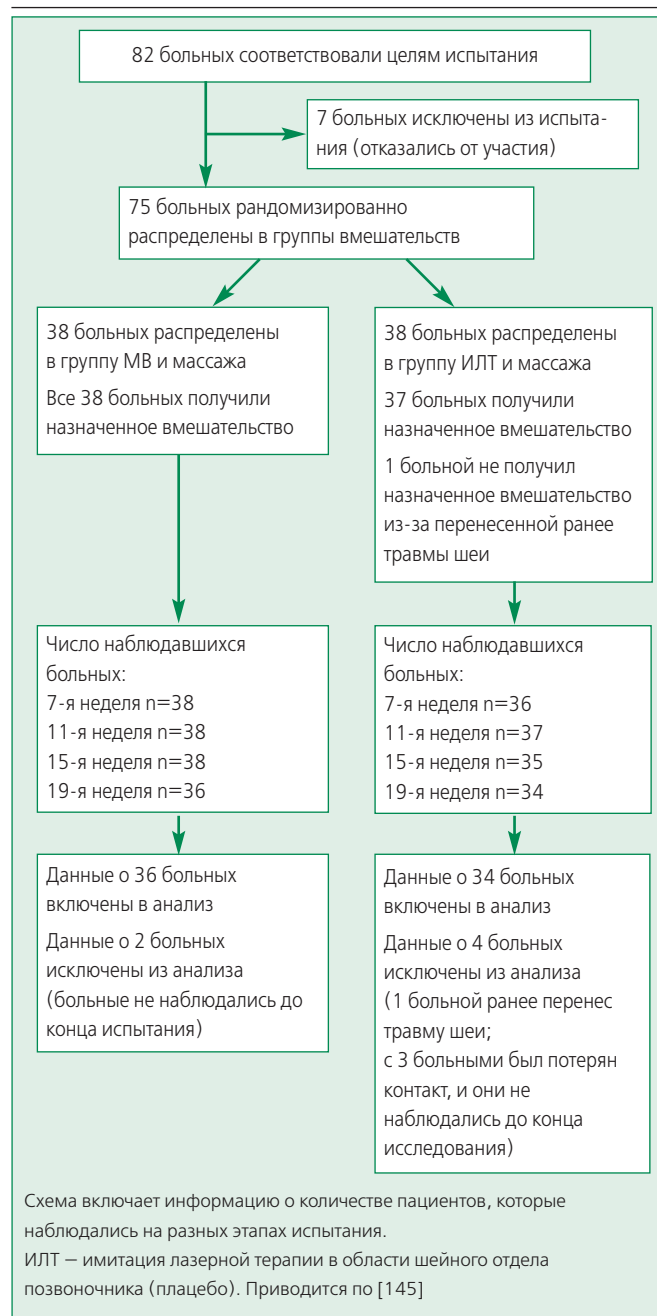


Рисунок 3. Схема проведения испытания, при котором оценивалась эффективность мануальных вмешательств (МВ) в шейном отделе позвоночника при лечении периодической головной боли напряжения

Пункт 14. Определение дат начала и конца периодов включения и наблюдения больных

Пример

«Включение участников соответствующего критериям возраста проводилось с февраля 1993 по сентябрь 1994 года. Участники посещали клинику во время рандомизации (исходное состояние) и затем через каждые 6 месяцев в течение 3 лет» [115].

Разъяснение

Читатель должен знать, когда проводилось иссле-

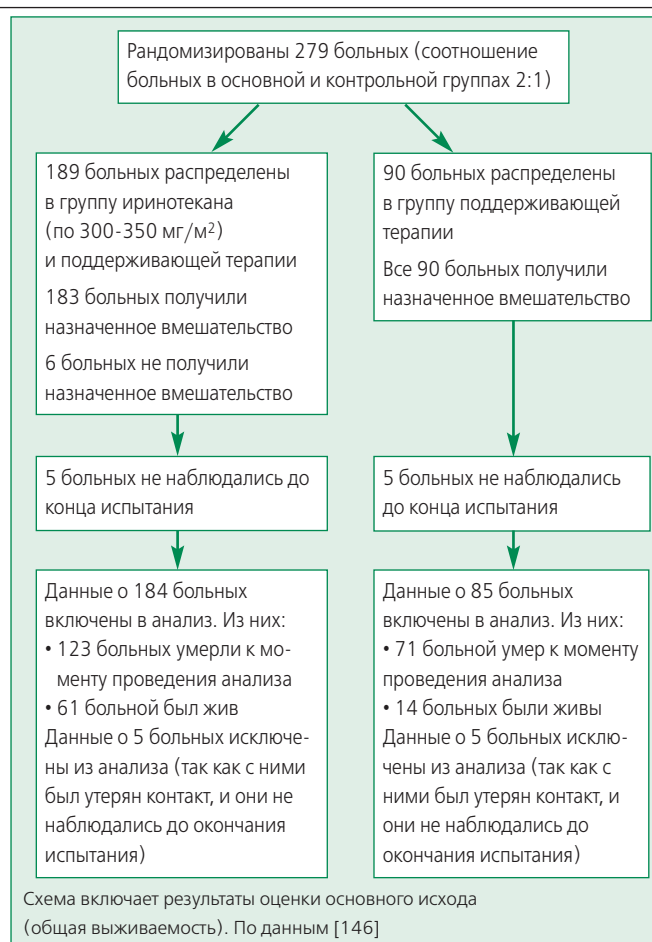


Рисунок 4. Схема проведения испытания ингибитора топоизомеразы I иринотекана при метастазирующем колоректальном раке и неэффективности химиотерапии фторурацилом

дование и в течение какого периода были набраны участники исследования. Методы лекарственной терапии и хирургическое лечение, в том числе сопутствующее лечение, постоянно совершенствуются, что может влиять на стандартную терапию сравнения в период проведения исследования. Информация о скорости включения участников также может представлять интерес, особенно для других исследователей.

Продолжительность наблюдения после рандомизации не всегда фиксированная. Во многих РКИ при использовании такого критерия оценки, как время до развития определенного клинического исхода, наблюдение всех участников заканчивается после регистрации этого исхода. Эта дата должна быть указана в отчете, также целесообразно привести значение медианы продолжительности наблюдения [149, 150].

Если исследование было прекращено на основании результатов промежуточного анализа данных (пункт 7b), об этом должно быть обязательно сообщено. Досрочное прекращение РКИ может привести к несоответствию между запланированным и фактическим размером выборки. Кроме того, при досрочном прекращении РКИ

часто завышается размер эффекта лечения [102].

В обзоре отчетов об исследованиях, опубликованных в журналах по онкологии, в которых использовался анализ выживаемости и большинство из которых не являлись РКИ, D.G. Altman et al. [150] показали, что почти в 80% (104 из 132) отчетов были указаны даты начала и окончания включения больных, но лишь в 24% (32 из 132) отчетов сообщалось о дате окончания периода наблюдения.

Пункт 15. Исходные демографические и клинические характеристики участников в каждой из групп

Пример

См. таблицу 6.

Разъяснение

Хотя описание критериев включения (пункт 3) позволяет судить о том, какие больные соответствуют целям исследования, также важно знать исходные характеристики фактических участников исследования. Эта информация позволяет читателям, особенно врачам, решать, насколько значимыми могут быть результаты исследования для конкретного больного.

Цель рандомизированных контролируемых испытаний — сравнение групп участников, которые должны отличаться друг от друга только в отношении применяемого вмешательства (лечения). Хотя рандомизация предотвращает систематическую ошибку, связанную с отбором участников, её проведение не гарантирует однородности групп по исходным характеристикам участников. Однако при этом различия исходных характе-

ристик участников в группах носят случайный характер, а не отражают систематическую ошибку [25]. Чтобы оценить, насколько группы исследования сопоставимы, нужно сравнить важные исходные демографические и клинические характеристики их участников. Эти параметры особенно ценны, когда критерии оценки исхода применяются с начала испытания.

Исходные демографические и клинические характеристики участников удобно представить в виде таблицы (таблица 6). Для непрерывных переменных, таких как масса тела и артериальное давление, наряду со средними значениями следует указывать показатели вариативности. В каждой группе непрерывные переменные могут быть представлены средним значением и стандартным отклонением. При асимметричном распределении непрерывных данных предпочтительнее привести значение медианы и диапазона в перцентилях (например, с 25-го по 75-й перцентили) [127]. Стандартные ошибки средних и доверительных интервалов не подходят для описания вариативности данных, эти показатели относятся к проверке гипотез, а не к описательной статистике. Переменные, составляющие небольшое число упорядоченных категорий (например, стадии болезни с I по IV), нельзя рассматривать как непрерывные переменные, вместо этого необходимо указать, сколько участников (в абсолютных числах и долях) было в каждой категории [46, 127].

Несмотря на многочисленные предупреждения о неуместности оценки статистической значимости различий исходных характеристик участников, такие подходы все еще применяются [21, 25, 151]. Так, в ходе недавнего анализа 50 РКИ такие недостатки выявлены в половине исследований [133]. В идеале в протоколе испытания должно быть определено, учитывались ли определенные исходные переменные при коррекции с помощью ковариационного анализа [137]. При коррекции с учетом исходно существенно различавшихся переменных повышается вероятность смещения оценки размера эффекта лечения [137].

Пункт 16. Число участников в каждой из групп, данные о которых были включены в анализ любого вида (в знаменателе), а также информация о том, проводился ли анализ в соответствии со случайным распределением в группы лечения всех больных, прошедших рандомизацию («intention to treat»). По возможности, следует представлять абсолютное число участников (т.е. 10 из 20 больных, а не 50% больных)

Примеры

«Первичный анализ был проведен исходя из допущения, что все больные получили лечение в соответствии с распределением в группы («intention-to-treat» анализ), в анализ были включены данные обо всех участниках, прошедших рандомизированное распределение в

Таблица 6. Пункт 15: Пример представления данных об исходных демографических и клинических характеристиках участников в каждой из групп исследования †

Характеристика	Группа витаминотерапии (n = 141)	Группа плацебо (n = 142)
Средний возраст ± SD, годы	28,9 ± 6,4	29,8 ± 5,6
Курильщики, n (%)	22 (15,6)	14 (9,9)
Средний индекс массы тела ± SD, кг/м ²	25,3 ± 6,0	25,6 ± 5,6
Среднее артериальное давление ± SD, мм рт.ст.		
Систолическое	112 ± 15	110 ± 12
Диастолическое	67 ± 11	68 ± 10
Число участниц в соответствии с количеством рожденных детей n (%):		
0	91 (65)	87 (61)
1	39 (28)	42 (30)
2	9 (6)	8 (6)
>2	2 (1)	5 (4)
Сопутствующие заболевания, n (%):		
Эссенциальная артериальная гипертензия	10 (7)	7 (5)
Волчаночный или антифосфолипидный синдром	4 (3)	1 (1)
Сахарный диабет	2 (1)	3 (2)

† Адаптированная часть таблицы 1 из [111]

группы вмешательства» [91].

«В группе лечения алендронатом один больной выбыл из последующего наблюдения, поэтому в анализ, проводимый исходя из допущения, что все больные получили назначенное лечение (intention-to-treat), были включены данные 31 больного. В пяти случаях были отмечены нарушения протокола исследования, таким образом, осталось 26 пациентов, данные которых в соответствии с протоколом были включены в окончательный анализ» [152].

Разъяснение

Обязательным элементом оценки результатов исследования является число участников в каждой группе. Схема проведения исследования может включать информацию о числе участников, у которых зарегистрированы те или иные клинические исходы; эти показатели могут варьироваться в зависимости от различных критериев оценки исходов. При представлении итоговой информации в каждой группе должен быть указан размер выборки, использованный как знаменатель при расчете частоты исходов. Эта информация особенно важна для бинарных результатов, так как такие оценки размера эффекта, как, например, отношение рисков и разность рисков, следует рассматривать в сопоставлении с частотой анализируемого исхода. Представление результатов в виде дробей также помогает читателю оценить, все ли случайным образом распределенные участники были включены в анализ, и если нет, то сколько участников было исключено. Таким образом, результаты не должны быть представлены исключительно в виде итоговых показателей, таких как относительные риски.

Включение в анализ данных не обо всех участниках может привести к возникновению систематической ошибки при оценке результатов исследования. Однако в большинстве исследований не все данные могут соответствовать требованиям для включения в окончательный анализ. Это связано с нарушениями протокола, например, с получением назначенного вмешательства не в полном объеме, назначением неправильного вмешательства или ошибочной рандомизацией участников, не соответствующих критериям включения. Для решения этих проблем широко рекомендуется включать в анализ данные всех участников в соответствии с их первоначальным распределением в группы вмешательства независимо от последующих изменений. Однако такой анализ «intention-to-treat» не всегда легко осуществим. Нередко отдельные больные досрочно выбывают из исследования или им приходится отменять назначенное вмешательство, и, следовательно, в конце исследования исходы у этих больных не оцениваются. Хотя данные таких участников не могут быть включены в анализ, в публикациях все еще принято определять анализ с включением всех имеющих-

ся участников как анализ «intention-to-treat». Этот термин нередко неправомерно используется и в тех случаях, когда до конца исследования наблюдались все участники, но данные о некоторых из них не были включены в анализ, например из-за того, что в действительности лечение не было получено в связи с несоблюдением назначений. С другой стороны, анализ может быть ограничен включением только тех участников, которые соответствуют требованиям протокола с точки зрения целей исследования, полноты проведения предписанного лечения, а также оценки исходов. Такой анализ называют анализом в зависимости от реально полученного вмешательства («on-treatment») или анализом в соответствии с протоколом («per protocol»). В некоторых РКИ приведены результаты анализов обоих типов.

Исключение из анализа данных об участниках может привести к ошибочным выводам. Например, в РКИ, посвященном сравнительной оценке эффективности консервативного и хирургического лечения стеноза сонных артерий, анализ, ограниченный данными участников, которые наблюдались до конца исследования, показал, что оперативное лечение снижает риск развития преходящего нарушения мозгового кровообращения, инсульта и смерти. Но анализ «intention-to-treat», основанный на включении всех первоначально распределенных в группы вмешательств участников, не подтвердил преимуществ хирургического лечения [153]. В большинстве случаев предпочтительнее проводить анализ «intention-to-treat», поскольку он предотвращает появление систематической ошибки, связанной с неслучайным выбыванием участников из исследования [154–156]. Независимо от того, каким термином называют проведенные анализы авторы статьи, они должны пояснить, данные о каких участниках были при этом использованы (см. пункт 13). Анализ «intention-to-treat» не подходит для изучения побочных эффектов вмешательств.

При несоблюдении некоторыми участниками назначений врача анализ «intention-to-treat» может привести к недооценке реальной эффективности вмешательства; в таких случаях могут потребоваться дополнительные анализы [157, 158].

В обзоре отчетов о РКИ, опубликованных в ведущих общемедицинских журналах в 1997 году, было показано, что почти в половине отчетов (119 из 249) упоминался анализ «intention-to-treat», но лишь в пяти из них четко сообщалось, что были проанализированы все участники, которые прошли случайное распределение по группам вмешательства [18]. Кроме того, в 89 (75%) из этих испытаний отсутствовали некоторые данные об основном показателе исхода. K.F. Schulz et al. [121] установили, что испытания, в которых не сообщалось обо всех случаях исключения данных из ана-

лиза, были методологически более слабыми и в других отношениях, чем те исследования, в которых указаны все случаи исключения; это наглядно свидетельствует о сокрытии некоторыми авторами важной информации об исключении данных из анализа. М. Ruiz-Canela et al. [159] пришли к выводу, что отчеты, в которых сообщается о проведении анализа «intention-to-treat», имеют и другие признаки соответствия добросовестной практике научных исследований и публикаций, в частности в них описывается процедура расчета размера выборки.

Пункт 17. Итоговый результат для каждого из основных и дополнительных клинических исходов в каждой группе, а также рассчитанный размер эффекта и точность его оценки (например, 95% доверительный интервал)

Пример

См. таблицу 7.

Разъяснение

Для каждого из оцениваемых исходов исследования в каждой группе должны быть представлены итоговые показатели (например, доли случаев с возникновением или без возникновения исхода или среднее значение и стандартное отклонение измерений), а также различие результатов в группе лечения и контроля (размер эффекта*). Для бинарных исходов размер эффекта может быть выражен как отношение рисков (относительный риск — ОР), отношение шансов или разность рисков; для данных о выживаемости за период времени — как отношение шансов выживания или отношение риска смерти или разность медиан продолжительности жизни; для непрерывных данных — обычно как различия средних показателей. При сравнении групп должны указываться также доверительные интервалы перечисленных показателей. К распространенным ошибкам относится представление доверительного интервала для результатов в каждой группе,

а не для их разницы [160]. Зачастую представление результатов в виде таблицы может быть более наглядным, чем в виде текста, как показано в таблице 7.

Для всех показателей оценки исходов с целью характеристики их точности (прецизионности)* авторы должны привести доверительный интервал [46, 161]. Обычно используют 95% доверительный интервал, хотя в ряде случаев можно применить другие его диапазоны. Редакции многих журналов требуют или настоятельно рекомендуют использовать доверительные интервалы [162]. Доверительные интервалы особенно важны для оценки результатов со статистически несущественными различиями, для которых они часто указывают, что результат не исключает важных клинически значимых различий. В последние годы доверительные интервалы применяются заметно чаще, хотя и не при всех медицинских специальностях [160]. Доверительные интервалы в отчете могут быть дополнены значением Р, но, в любом случае, результаты не должны представляться только в виде значения Р [163, 164].

Результаты следует представлять для всех запланированных первичных и вторичных конечных точек исследования, а не только для тех сравнений, при которых были получены статистически значимые различия. Хотя существует мало эмпирических доказательств избирательного представления результатов в отчетах РКИ [28], но это, вероятно, широко распространенная и серьезная проблема [165, 166]. В тех случаях, когда проводился промежуточный анализ, интерпретировать следует данные, полученные в конце исследования, а не результаты промежуточного анализа [167].

Как при анализе бинарных исходов, так и при анализе выживаемости результаты можно представить также в виде числа больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить определенный неблагоприятный исход у 1 больного (ЧБНЛ) или индекса

Таблица 7. Пункт 17: Пример представления итоговых результатов анализа для каждой группы исследования †

Критерий оценки (конечная точка)	Группа этанерцепта (n=30) n (%)	Группа плацебо (n=30) n (%)	Разность относительных частот (95% ДИ) %	Значение p
Первичный: Число больных, у которых результат лечения через 12 недель соответствовал критериям эффективного лечения псориатического артрита	26 (87)	7 (23)	63 (44–83)	0,001
Вторичный Число больных, соответствующих критериям оценки Американской коллегии ревматологов (АКР):				
ACR20	22 (73)	4 (13)	60 (40–80)	0,001
ACR50	15 (50)	1 (3)	47 (28–66)	0,001
ACR70	4 (13)	0 (0)	13 (1–26)	0,04
† См. также пример, представленный в пункте 6а. Использована адаптированная таблица 2 из (80)				

потенциального вреда (ИПВ) — числа больных, которые должны получить лечение, чтобы у 1 больного развился неблагоприятный исход (см. пункт 21) [168, 169].

Пункт 18. Разрешение вопросов, связанных с множественностью влияний путем представления любых других (кроме основного) видов проведенного анализа, включая анализ в подгруппах и скорректированный анализ, с указанием, какие виды вспомогательного анализа были запланированы, а какие было решено провести уже в ходе исследования.

Пример

«Интересно также отметить некоторую взаимосвязь между применением витамина А и тяжестью заболевания при амбулаторном или стационарном лечении больных: при стационарном лечении его результаты в группе витамина А были несколько лучше, чем в контрольной группе, а при амбулаторном лечении — наоборот. Хотя этот вывод был сделан в ходе запланированного анализа в подгруппах, ни при одном из сравнений выявленные различия не достигли уровня статистической значимости (5%)» [126].

Разъяснение

Множественные анализы одних и тех же данных существенно повышают риск получения ложноположительных результатов [170]. Авторам особенно не следует поддаваться искушению проведения большого числа анализов в подгруппах [133, 135, 171]. Результаты анализов, запланированных в протоколе РКИ, значительно надежнее результатов тех анализов, решение о проведении которых было обусловлено полученными данными. Авторы должны указать, какие анализы были заранее запланированы. Если проводились анализы данных в подгруппах, необходимо описать эти подгруппы и обосновать их выбор, хотя приводить подробные разъяснения не всегда обязательно. Избирательное представление результатов этих анализов может способствовать возникновению систематической ошибки [172]. Для правильной оценки взаимодействия (см. пункт 126) данные следует представлять в виде различия оценок эффекта вмешательства между каждой из подгрупп (вместе с диапазоном доверительного интервала), не ограничиваясь только значением p .

По данным S.F. Assmann et al. [133], о проведении анализа в подгруппах сообщалось в 35 из 50 отчетов об РКИ, только в 42% из которых использовался тест для оценки взаимодействия. Авторы обзора отметили, что во многих отчетах было трудно определить, какой из анализов был запланирован в протоколе.

Подобные рекомендации применимы к анализу, скорректированному с учетом исходных характеристик. Следует сообщать обо всех анализах независимо от того, были они скорректированными или нет, и указывать,

было ли проведение скорректированного анализа запланировано в протоколе и какие показатели были для этого выбраны.

Пункт 19. Все неблагоприятные или побочные эффекты, зарегистрированные в каждой из групп вмешательства

Пример

«Доли пациентов, у которых было отмечено возникновение любых неблагоприятных эффектов, в группе rBPI21 (рекомбинантный бактерицидный белок, повышающий проницаемость мембран) и группе плацебо были одинаковыми: 168 (88,4%) из 190 и 180 (88,7%) из 203 больных, соответственно; при раздельной оценке неблагоприятных эффектов, классифицированных по 12 системам органов, доля побочных эффектов, относящихся к 11 системам органов, была несколько ниже в группе rBPI21. Доля больных, у которых развились тяжелые неблагоприятные эффекты, в группе rBPI21 была ниже, чем в группе плацебо: 53 (27,9%) из 190 и 74 (36,5%) из 203 больных, соответственно. Только в 3 случаях возникновения тяжелых побочных эффектов сообщалось об их связи с применявшимся вмешательством; все они отмечались в группе плацебо» [173].

Разъяснение

Кроме ожидаемых положительных эффектов для большинства лечебных вмешательств характерны также побочные, часто нежелательные эффекты. Чтобы принимать обоснованные взвешенные решения, читатель должен иметь информацию как о преимуществах, так и о недостатках различных вмешательств. От частоты развития и характера побочных эффектов конкретного метода лечения во многом зависит, будет ли он признан полезным и приемлемым. Не все отмеченные в ходе РКИ побочные эффекты * являются следствием тех или иных лечебных вмешательств; некоторые из них обусловлены самим заболеванием. Рандомизированные контролируемые исследования — лучший подход для обеспечения данных о безопасности и об эффективности лечебного вмешательства, хотя при РКИ не всегда могут быть выявлены редкие побочные эффекты.

По крайней мере, авторы должны сообщить о частоте главных тяжелых побочных реакций и причинах досрочного прекращения лечения отдельно в каждой из групп сравнения. Если неблагоприятный эффект возник у участников РКИ неоднократно, следует указать, у какого числа больных и с какой частотой он наблюдался. Кроме того, авторы должны указать, каким образом оценивалась тяжесть неблагоприятных эффектов [174].

Во многих отчетах информация о неблагоприятных реакциях отсутствует или недостаточна. Только в 39% из 192 отчетов об испытаниях лекарственных препаратов были должным образом представлены данные о кли-

нических проявлениях неблагоприятных эффектов, и лишь в 29% отчетов сообщалось о лабораторном определении токсичности препаратов [174]. Более того, при анализе 52 отчетов об исследованиях (преимущественно РКИ), опубликованных в одном томе ведущего общемедицинского журнала в 1998 году, оказалось, что в 30 (58%) отчетах никаких деталей о не-

благоприятных эффектах вмешательств не было приведено (Hasford J., личное сообщение).

(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

ОТЧЕТ

о проведении Российского национального конгресса кардиологов 5–7 октября 2010 года

Успешно завершил работу Российский национальный конгресс кардиологов, который проходил с 5 по 7 октября 2010 г. в Москве в Новом здании Президиума Российской академии наук.

Организаторы Конгресса: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК), Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.

Почетный президент Конгресса: Чазов Е.И. — академик РАН и РАМН, директор Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росмедтехнологий.

Сопредседатели Оргкомитета Конгресса: Скворцова В.И. — заместитель министра здравоохранения и социального развития РФ, член-корреспондент РАМН; Оганов Р.Г. — директор ГНИЦ профилактической медицины Росмедтехнологий, академик РАМН.

Заместители председателя Оргкомитета Конгресса: Карпов Р.С. — академик РАМН, директор НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН; Мартынов А.И. — академик РАМН, Московский государственный стоматологический университет.

Информационными партнерами Конгресса выступили официальный сайт ВНОК (www.scardio.ru), журналы «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», «Кардиология» и «Фарматека», газета «Медицинский вестник».

Конгресс является самым масштабным Национальным научным форумом специалистов, работающих в сфере кардиологии и смежных областях медицины. В последние годы интерес к Конгрессу и число его участников постоянно увеличивались. В 2010 году в работе Конгресса приняли участие 3600 специалистов, в том числе 370 участников из стран СНГ (Азербайджан, Армения, Беларусь, Казахстан, Киргизия, Латвия, Таджикистан, Узбекистан, Украина). Второй год в работе Конгресса участвуют кардиологи стран дальнего зарубежья. В этом году в Россию приехали представительные делегации из Греции (41 человек), Турции (33 человека), Польши (30 человек), а также кардиологи из Германии, Италии, Иордании, Индии, Новой Зеландии, Франции и США.

Высокий научный и образовательный уровень мероприятий Конгресса обеспечило участие в нем ведущих российских и зарубежных ученых, клиницистов, талантливых педагогов и организаторов здравоохранения. На открытии Конгресса выступили академик РАН и РАМН Чазов Е.И., академик РАМН Оганов Р.Г., академик РАМН, первый заместитель Комитета по охране здоровья Государственной Думы Федерального собрания РФ Герасименко Н.Ф. На первом пленарном заседании Конгресса профессор Голицын С.П. и член-корреспондент РАМН Ревишвили А.Ш. представили современные подходы к лечению нарушений сердечного ритма.

Основные научные направления Конгресса: фундаментальные исследования в кардиологии, новые медицинские технологии в кардиологии, новые подходы к терапии сердечно-сосудистых заболеваний, интервенционная кардиология, хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний, проблемы реабилитации кардиологических больных, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, совершенствование организации кардиологической службы, школы для практических врачей по диагностике, лечению и профилактике основных сердечно-сосудистых заболеваний.

К Конгрессу были изданы: Научная программа; Сборник тезисов, включающий 922 работы; Сборник клинических рекомендаций ВНОК; Каталог выставки отечественных и зарубежных лекарственных средств, изданий медицинского назначения, современных информационных технологий и специализированных изданий. Все этапы подготовки Конгресса и его программа освещались в Интернете на официальном сайте ВНОК www.scardio.ru.

В формировании научной программы Конгресса кроме секций ВНОК приняли участие 5 Российских научных обществ и ассоциаций, Европейское общество кардиологов, Американский колледж кардиологов, Ассоциация клинической и сосудистой кардиологии Турции.

Научная программа Конгресса включала 2 пленарных заседания, 63 симпозиума, 13 научных сессий, 8 лекций, 3 встречи с экспертами, 6 круглых столов, 2 школы для врачей, 1 научную дискуссию, 1 заседание дискуссионного клуба и 1 интерактивную дискуссию, за-

седание Профильной комиссии МЗ и СР РФ по профилактической медицине, заседание Профильной комиссии МЗ и СР РФ по кардиологии, стендовую сессию (3 дня), конкурс научных работ молодых ученых. Программа Конгресса отражала последние достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний и наиболее актуальные проблемы медицинской науки и практики в области кардиологии. Научная программа Конгресса вызвала огромный интерес у широкой медицинской общественности.

Впервые в рамках Конгресса проведены объединенные сессии ВНОК с зарубежными научными обществами и ассоциациями: 2 сессии с Американским колледжем кардиологов, 1 сессия с Европейским обществом кардиологов и 1 сессия с Ассоциацией клинической и сосудистой кардиологии Турции. Результатом этих сессий стал не только обмен научным опытом, но и достижение договоренностей о международном сотрудничестве в области проведения научных, образовательных мероприятий и издательской деятельности.

В Конкурсе научных работ молодых ученых по специальности кардиология приняли участие 42 человека из медицинских учреждений и вузов России. Победители и призеры Конкурса (6 человек) получили Дипломы, научную литературу, памятные подарки и денежные премии.

В рамках Конгресса проходила выставка с участием 77 экспонентов. Центральное место на выставке занимал стенд ВНОК, который пользовался большой популярностью у участников Конгресса. На стенде была представлена информация о деятельности ВНОК, научная литература. В экспозиции принимали участие 8 издательств. Выставка отечественных и зарубежных лекарственных средств, изделий медицинского на-

значения, современных информационных технологий и специализированных изданий была тесно связана с научной программой Конгресса. Участники Конгресса имели возможность не только ознакомиться с новейшими препаратами, представленными на выставочных стендах ведущих фармацевтических компаний, но и получить объективную информацию о клинической эффективности препаратов на симпозиумах, дискуссиях, семинарах, лекциях.

На одной из научных сессий Конгресса был представлен и обсужден проект первых Национальных рекомендаций по кардиоваскулярной профилактике в клинической практике. На заключительном пленарном заседании были представлены и утверждены следующие Национальные рекомендации для практических врачей:

1. «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности»;
2. «Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Третий пересмотр»;
3. «Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Четвертый пересмотр».

В рамках Конгресса проводился Пленум Правления ВНОК, на котором обсуждались отчет о деятельности Общества в 2010 году, общие организационные вопросы и планы на будущий год. Было принято решение в 2011 году во время Российского национального конгресса кардиологов провести выборы руководящих органов ВНОК (президент, вице-президенты, члены Президиума, Правление). С целью подготовки дополнений к Уставу ВНОК создать рабочую группу с включением в нее представителей региональных обществ кардиологов.

Во Всероссийском научном обществе кардиологов создана рабочая группа молодых кардиологов

На Пленуме правления ВНОК, проведенном в рамках Национального конгресса кардиологов 2010, принято решение о создании в составе ВНОК новой рабочей группы молодых кардиологов. Председателем рабочей группы назначена Концевая Анна Васильевна — руководитель лаборатории социально-экономического анализа риска хронических неинфекционных заболеваний Государственного научно-исследовательского центра Профилактической медицины.

Подобные рабочие группы или клубы молодых кардиологов существуют уже в шестнадцати Национальных кардиологических обществах Европы, что наглядно демонстрирует: такие объединения молодых кардиологов способствуют активному вовлечению молодых специалистов в научную и образовательную деятельность кардиологических обществ, повышению их профессионального уровня и вовлеченности в исследовательскую деятельность.

Основной целью рабочей группы молодых кардиологов будет являться активное вовлечение молодых врачей и ученых России в образовательные и научные мероприятия, проводимые ВНОК, российскими и зарубежными организациями.

Задачи Секции:

- Информирование молодых кардиологов обо всех мероприятиях ВНОК, основных отечественных и зарубежных конференциях в области кардиологии, грантах на обучение и научные исследования.
- Организация и проведение научных исследований с привлечением молодых кардиологов по всей России и поиск грантов на проведение подобных исследований.
- Взаимодействие с группами молодых кардиологов других национальных обществ, обмен опытом, междunarодное сотрудничество.
- Организация и проведение Школ для молодых кардиологов.

- Сбор и обобщение информации о научной деятельности молодых кардиологов России.

Структура секции рабочей группы включает председателя, секретаря, координационную группу, руководителей региональных отделений, инициативных членов рабочей группы, членов рабочей группы. Статус членов рабочей группы будет пересматриваться ежегодно на основании их работы.

Преимущества членства в рабочей группе:

- регулярная рассылка информации о конференциях и конгрессах, грантах на научные исследования и обучение, информационных ресурсах;
- скидки на подписку на официальные журналы ВНОК;
- возможности активного обмена клиническим и научным опытом с молодыми кардиологами со всей России и других стран;
- членство в Европейском обществе кардиологов.

Преимущества для инициативных членов рабочей группы:

- рекомендация ВНОК при обращении за грантами на обучение и научную деятельность;
- бесплатная регистрация на Национальный конгресс кардиологов;
- бесплатная публикация тезисов в сборнике Национального конгресса кардиологов;
- рассылка медицинских журналов;
- привлечение к разработке стратегических направлений деятельности рабочей группы.

Приглашаем врачей, научных сотрудников и других специалистов в области кардиологии в возрасте до 40 лет вступать в нашу рабочую группу молодых кардиологов.

Пишите нам на адрес: youngcardio@gnicpm.ru.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОЛОГОВ (ВНОК)
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОСОМАТИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ (РосОКР)
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКВЫ
ГЛАВНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИИ
САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ФНП РОССИИ «ПРОФКУРТ»

IX РОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В КАРДИОЛОГИИ

**18-19 мая 2011
МОСКВА**

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в IX Российской научной Конференции с международным участием «РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В КАРДИОЛОГИИ», которая состоится 18-19 мая 2011 г в Москве.

Основная тематика Конференции:

- Достижения, нерешенные вопросы кардиореабилитации в России
- Лечение и реабилитация больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с сопутствующей патологией других органов
- Вторичная профилактика при заболеваниях сердечно-сосудистой системы
- Сочетанная реабилитация при кардиальной и сопутствующей соматической патологии
- Реабилитация больных после хирургических вмешательств в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы
- Реабилитация больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на курортах и в санаториях, применение немедикаментозных методов
- Патофизиологические аспекты физических нагрузок, физических тренировок у кардиальных и кардиосоматических больных
- Методы диагностики и контроля в реабилитации и профилактике
- Роль медикаментозной терапии в кардиологической реабилитации и вторичной профилактике

Правила оформления тезисов:

1. Тезисы принимаются Оргкомитетом до 15 марта 2011 г.

2. Объем тезисов — 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Пожалуйста, используйте шрифт Times New Roman 12 пт., через один интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакционной правке.

3. В заглавии должны быть указаны: (1) название (заглавными буквами); (2) с новой строки — фамилия и инициалы авторов, без указания научных степеней и титулов; (3) с новой строки — учреждение, город. Далее содержание тезисов: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. Не следует приводить ссылки на литературу. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются в электронном виде в формате Word на электронный адрес: parnes@pochta.ru либо на новой дискете 3,5 (по почте) и на бумаге в двух экземплярах. Следует указать адрес для переписки, телефон, факс, электронный адрес. Направлять Арону Д.М. по адресу: 121609, Москва, Осенняя ул., д.2, 24.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 марта 2009 г.

Заявку на бронирование мест в гостинице направлять в адрес Оргкомитета старшему научному сотруднику Красницкому Владимиру Борисовичу.

Тел.: 8 (967) 084-31-51; E-mail: kras-vb@yandex.ru

Заявки на выступления направлять по электронной почте aronovdm@mail.ru

Организационный взнос в размере 300 рублей оплачивается при регистрации.

Информация о конференции размещена на сайте РосОКР www.rosokr.ru

Оргкомитет: 101990 Москва, Петроверигский пер., 10, ГНИЦ профилактической медицины.

Тел.: 8 (903) 752-21-86 (Бубнова М.Г.),

8(916) 596-51-54 (Аронов Д.М.)

Адрес проведения конференции: Москва, ул. Пречистенка, 16. Центральный дом ученых РАН. Проезд: м. Кропоткинская, далее пешком (600 м) или троллейбус №15 до остановки «Дом Ученых»

Национальная Премия в области кардиологии «Пурпурное сердце» теперь будет вручаться лучшим сердечно-сосудистым хирургам



О положительной тенденции в плане профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний говорилось 18 ноября 2010 года на пресс-конференции, посвященной старту III национальной Премии в области кардиологии «Пурпурное сердце». По мнению экспертов-кардиологов, Премия, которая дает врачам общественное признание и тем самым мотивирует их к дальнейшим достижениям, играет в этой тенденции немаловажную роль.

С 2011 года Премия будет вручаться не только специалистам в области клинической кардиологии. Теперь благодаря появлению новых номинаций конкурса получить награду смогут отечественные кардиохирурги и специалисты в области оказания экстренной кардиологической помощи. Экспертный совет по кардиохирургическому направлению Премии возглавил Главный кардиохирург Минздравсоцразвития РФ, директор Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Президент «Лиги здоровья нации» Лео Антонович Бокерия.

В рамках нового для Премии направления лауреаты будут определяться в 4 номинациях: «Лучший кардиохирург года», «Лучшая кардиобригада скорой помощи», «Лучшее отделение реанимации и интенсивной терапии», «Будущее сердечно-сосудистой хирургии».

О предпосылках расширения номинаций в рамках Премии «Пурпурное сердце» рассказал Председатель Экспертного Совета Премии, Президент Всероссийского научного общества кардиологов, академик РАМН Рафаэль Гегамович Оганов: «Ежегодно благодаря Премии общественность узнает о новых достижениях в кар-

диологии, и, что особенно приятно отметить, много заявок поступает из регионов нашей страны. Необходимость расширения номинаций продиктована, прежде всего, желанием кардинально изменить кривую смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди населения. Кардиологи-терапевты и кардиохирурги вносят неоценимый вклад в те отвоєванные у статистики смертности от сердечно-сосудистых заболеваний 15% положительной динамики, которую мы наблюдаем с 2003 года. Благодаря Премии «Пурпурное сердце» теперь заслуженную награду и признание будут получать и специалисты в области сердечно-сосудистой хирургии».

По словам руководителя научно-консультативного отделения НЦССХ им. А.Н. Бакулева, заслуженного врача РФ Сергея Филипповича Никонова, «Пурпурное сердце» — это не только возможность наглядно показать достижения в сфере оказания высокотехнологичной медицинской помощи в стране, но и уникальный шанс просветить широкие слои населения о причинах сердечно-сосудистых заболеваний, основных методах их профилактики, основах здорового образа жизни. «Важно действовать сообща, объединив усилия врачей и средств массовой информации для формирования правильного представления об уровне кардиологической помощи в России. В рамках Премии освещаются достижения в сфере оказания высокотехнологичной медицинской помощи, получить которую сейчас имеют возможность все большее количество граждан, но, к сожалению, далеко не все знают об этом праве и о такой возможности. И в этом плане Премия, которая рассказывает, а главное — наглядно показывает, что наша страна нисколько не уступает по качеству оказания кардиологической помощи другим странам Европы и мира, чрезвычайно важна», — отметил С.Ф. Никонов.

Еще одним важным аспектом Премии участники пресс-конференции назвали особое внимание к молодым специалистам. «Само название Премии — «Пурпурное сердце» — не только мотивирует к еще большим достижениям в научной и практической деятельности, оно побуждает лечить больных своим сердцем. Специальный приз — поездка на Европейский конгресс кардиологов — позволил мне приобрести неоценимые знания и опыт», — такой текст письма лауреата Премии в номинации «Будущее кардиологии — 2010» Наталья Дорофеевой зачитал Председатель Попечи-

тельского совета Премии, генеральный директор российского представительства ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» Г-н Кантор Чаба. «Врачам доверяют самое дорогое — жизнь и здоровье человека, поэтому в развитых странах они пользуются заслуженным авторитетом и уважением, имеют высокий материальный и социальный статус, соответствующий тому положению, которое они занимают в обществе. Именно поэтому мы возлагаем большие надежды на то, что поощрение лучших специалистов в области кардиологии, которые являются эталоном для широкой общественности в вопросах не только охраны здоровья, но и морали, будет способствовать улучшению оказания кардиологической помощи населению. Как Генеральный партнер Премии, компания «ЭГИС» вручит два специальных приза в номинации «Будущее кардиологии» — лучшему начинающему специалисту в клинической кардиологии и лучшему начинающему кардиохирургу. Я очень рад, что благодаря Д-ру Почайи Ласло, моему предшественнику на посту Председателя Попечительского совета, это стало доброй традицией Премии, так как мы убедились,

что такой приз действительно оправдывает свое предназначение», — отметил Кантор Чаба.

За прошедшие годы лауреатами Премии «Пурпурное сердце» стали более 20 специалистов в основных номинациях: «Будущее кардиологии», «Лучшее медицинское учреждение года», «Гордость кардиологии», «Лучший проект в области кардиологии», «Мэтр кардиологии». В 2010 году были также вручены 2 специальные премии от Попечительского совета: «Новатор — 2010» и «Личный вклад в развитие отечественной кардиологии».

Прием заявок на соискание III ежегодной Премии в области кардиологии «Пурпурное сердце» открыт с 22 ноября 2010 г. по 22 февраля 2011 г.

Победителей определит Экспертный совет в апреле 2011 г. Имена победителей и их конкурсные работы будут представлены в конце мая на Торжественной Церемонии награждения лауреатов III Национальной Премии в области кардиологии «Пурпурное сердце».

Дополнительная информация:

PRESSTO Public Communications
Руководитель оргкомитета:
Ольга Жигунова
Тел.: +7 (495) 921-35-23
Email info@purpleheart.ru

Менеджер по работе со СМИ
Екатерина Кузьмина
Тел.: +7 (495) 921-35-23
Моб: +7 (963) 961-62-16
Email e.kuzmina@pressto.ru

www.purpleheart.ru

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ» В 2010 Г.

РЕДАКЦИОННАЯ

- Н.П. Кутишенко - Гомеопатия в эпоху медицины, основанной на доказательствах – 3, 292
- С.А. Шальнова, С.Ю. Марцевич - Российские клинические исследования в кардиологии. Вчера, сегодня, завтра – 4, 434
- С.А. Трущелёв, Р.Г. Оганов - Методические подходы к анализу результатов научно-исследовательской деятельности – 5, 623

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

- С.Ю. Марцевич, Л.Ю. Дроздова, Ю.В. Лукина, Н.В. Синягина, Т.Г. Хелия - Как оценивают практические врачи возможности современной медикаментозной терапии больных хронической ишемической болезнью сердца. Результаты опросов в Москве и Воронеже – 2, 145

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Д.М. Аронов, В.Б. Красницкий, М.Г. Бубнова - Эффективность физических тренировок и анализ гипоплипидемической терапии у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных инцидентов – 1, 9
- С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина, Н.А. Дмитриева, О.В. Лерман, С.Н. Толпыгина, А.А. Серажим, В.П. Воронина, М.А. Максимова, Л.Ю. Дроздова, А.В. Захарова - Сравнение нового дженерика и оригинального препарата рамиприла у больных артериальной гипертензией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений – 1, 20
- В.И. Подзолков, В.А. Булатов, А.В. Вигдорчик от имени группы исследователей - Антигипертензивная эффективность валсартана у курящих в сравнении с некурящими пациентами с артериальной гипертензией: первые результаты российского многоцентрового открытого исследования – 1, 29
- И.В. Осипова, О.Н. Антропова, Е.И. Бравкова, А.Г. Зальцман, Т.Б. Белоусова, Т.В. Перевозчикова, И.А. Батанина - Гемодинамические и метаболические эффекты небиволола у работников локомотивных бригад с впервые выявленной артериальной гипертензией – 1, 37
- Е.В. Хоролец, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык, [Л.И. Кательницкая] - Особенности пуринового обмена и перекисного окисления липидов у больных инфарктом миокарда – 1, 42
- О.Д. Остроумова, А.Г. Сазонова, К.У. Резникова, А.В. Средняков, Е.А. Смолярчук - Антигипертензивная эффективность и вазопроTECTивные свойства новой комбинации – бета-блокатора бисопролола (2,5/5 мг) и диуретика гидрохлортиазид (6,25 мг) – 1, 48
- А.А. Федорович, А.Н. Рогоза, Е.М. Канищева, С.А. Бойцов - Влияние препарата Актовегин на метаболическую и вазомоторную функции микрососудистого эндотелия кожи человека – 1, 53
- Е.М. Хурс, А.В. Поддубная - Антагонисты рецепторов ангиотензина II и ингибиторы АПФ: оптимизация выбора при лечении сердечно-сосудистых заболеваний – 1, 61
- Ш.В. Ахадов, Г.Р. Рузбанова, Г.С. Молчанова - Эволюционные стадии низкорениновой артериальной гипертензии – 1, 68
- С.Ю. Марцевич, Л.Ю. Дроздова, В.П. Воронина - Здоровье и образование врача: две составляющие успеха – 1, 73
- А.Н. Закирова, Б.Н. Гарифуллин, Ф.С. Зарудий, Н.Э. Закирова - Влияние карведилола на агрегацию тромбоцитов у мужчин в остром периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST – 2, 149
- О.Л. Барбараш, М.В. Зыков от имени участников исследования ЭРА - Эффективность и безопасность метопролола тартрата в форме с контролируемым высвобождением у больных артериальной гипертензией: результаты исследования ЭРА – 2, 160
- В.И. Подзолков, В.А. Булатов, А.В. Вигдорчик от имени группы исследователей - Валсартан в повседневной клинической практике России: антигипертензивный эффект и влияние на сексуальную функцию у пациентов с артериальной гипертензией – 2, 166

- Н.А. Кароли, А.П. Ребров, А.А. Рощина, В.А. Сергеева, Е.Е. Архангельская - Эффективность и безопасность амлодипина малеата у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой с сопутствующей артериальной гипертензией – 2, 173
- Ю.И. Гринштейн, О.Л. Барбараш, Д.А. Яхонтов, А.Э. Попельшева, В.В. Шабалин, Н.Б. Осетрова - Сравнение эффективности эналаприла и периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией и систолической дисфункцией левого желудочка – 2, 179
- Т.Ю. Кузнецова, Д.В. Гаврилов, Л.М. Самоходская, Д.В. Ребриков, С.А. Морозова, П.И. Макаревич, А.В. Колотвин, А.В. Балацкий, А.Ю. Постнов, С.А. Бойцов - Ассоциация клинических и генетических факторов с гипертрофией левого желудочка при артериальной гипертензии – 3, 294
- В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Ю.Н. Родионова, Е.К. Панферова - Гендерные особенности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с артериальной гипертензией – 3, 306
- В.Н. Ларина, Б.Я. Барт, В.Г. Ларин - Клиническая значимость анемического синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью – 3, 311
- В.А. Невзорова, Е.С. Потапова, О.В. Настрин - Антигипертензивные и антиоксидантные эффекты карведилола и метопролола у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением – 3, 318
- Н.А. Кошелева, А.П. Ребров - Особенности процессов ремоделирования сердца и сосудов у больных сердечной недостаточностью на фоне 6-месячной терапии лизиноприлом – 3, 323
- Т.А. Казаковцева, Н.А. Шостак - Есть ли альтернатива фракции выброса в инструментальной оценке тяжести хронической сердечной недостаточности у больных постинфарктным кардиосклерозом? – 3, 329
- О.В. Любшина, А.Л. Верткин, М.Ю. Максимова - Влияние флуоксетина на параметры сна у пациентов с метаболическим синдромом и синдромом обструктивного апноэ во сне – 3, 333
- Д.А. Яхонтов, Н.Ф. Балабанова - Возможности антагонистов кальция третьего поколения в лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких – 3, 339
- А.В. Сусеков, В.А. Булатов, А.В. Вигдорчик - Качество жизни и приверженность проводимой терапии у пациентов, перенесших успешную транслюминальную коронарную ангиопластику и получающих флувастатин замедленного высвобождения как добавление к стандартному лечению. Протокол открытого наблюдательного исследования – 3, 345
- А.А. Абдуллаев, Р.М. Гафурова, У.А. Исламова, И.А. Кадиева, Р.Г. Хаббабов - Вариабельность ритма сердца у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда, при разных медикаментозных схемах лечения в раннем постинфарктном периоде – 4, 438
- А.В. Сусеков, В.А. Булатов, А.В. Вигдорчик от имени группы исследователей - Качество жизни и приверженность проводимой терапии у пациентов, перенесших успешную транслюминальную коронарную ангиопластику и получающих Лескол® Форте в добавление к стандартному лечению. Результаты открытого наблюдательного Исследования LESQOL – 4, 447
- Ж.М. Сизова, Е.В. Ших, В.Л. Захарова, Е.В. Смирнова - Современная фармакотерапия стабильной стенокардии: возможности и перспективы применения никорандила – 4, 455
- А.В. Ежов, Л.Т. Пименов, М.И. Макарова, Т.В. Савельева - Обмен магния и клинико-функциональные характеристики больных стабильной ишемической болезнью сердца – 4, 461
- А.В. Концевая, А.М. Калинина, С.В. Белоносова, Ю.М. Поздняков, М.Б. Худяков - Экономическая эффективность реализации программы многофакторной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в организованном коллективе сотрудников технического научно-исследовательского института – 4, 469

- О.И. Афанасьева, М.В. Ежов, М.И. Афанасьева, М.С. Сафарова, Ю.В. Берестецкая, С.Н. Покровский - Связь низкомолекулярного фенотипа апобелка(а) и концентрации липопротеида(а) с мультифакторным атеросклерозом у больных ишемической болезнью сердца – 4, 474
- П.Я. Довгалецкий, В.А. Ключков, Н.Е. Чалык, О.М. Ансимова, I. Petyaev - Эффективность различных лекарственных форм ликопина у пациентов с дислипидемиями – 4, 481
- С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, А.Д. Деев, С.А. Шальнова, Р.Г. Оганов от имени рабочей группы по проведению исследования КАМЕЛИЯ - Фармакоэкономический анализ применения карведилола у пациентов с артериальной гипертонией и метаболическими факторами риска (по результатам исследования КАМЕЛИЯ) – 4, 485
- М.Н. Мамедов, М.В. Строева, М.Н. Ковригина, Е.А. Поддубская - Как влияет антигипертензивная терапия на метаболические параметры и зрительную функцию у мужчин с артериальной гипертонией и высоким сердечно-сосудистым риском: фокус на сочетание лизиноприла и амлодипина – 4, 491
- Н.Ю. Григорьева, Е.Г. Шарабрин, А.Н. Кузнецов - Сравнение клинической эффективности оригинального препарата бисопролола и его дженерика у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких – 4, 497
- О.А. Агеев, В.А. Милиагин, Н.Ю. Хозяинова - Комбинированная антигипертензивная терапия у пациентов с артериальной гипертонией, перенесших нарушение мозгового кровообращения – 4, 502
- Г.Е. Ройтберг, И.Д. Сластникова, О.Ю. Дмитриева, Т.И. Ушакова - Влияние острой физической нагрузки различной интенсивности на состояние липидного обмена у мужчин среднего возраста – 4, 508
- Х.Х. Шугушев, А. А. Гаева - Влияние фуросемида и торасемида на вариабельность сердечного ритма и желудочковые аритмии у больных с хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение ишемической болезни сердца: сравнительное нерандомизированное исследование – 4, 513
- Е.Н. Головенко, Д.А. Напалков, В.А. Сулимов - Взаимосвязь персистирующего некроза кардиомиоцитов и прогноза больных хронической сердечной недостаточностью – 5, 631
- С.А. Бойцов, С.С. Якушин, Н.Н. Никулина, Г.И. Фурменко, С.А. Акина от лица исследователей Российского многоцентрового эпидемиологического исследования Заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС) - Возрастные аспекты заболеваемости острыми формами ишемической болезни сердца и смертности от них у мужчин и женщин – 5, 639
- С.Н. Терещенко, И.В. Жиров - Почему пациентам с сердечной недостаточностью не назначаются бета-адреноблокаторы и как это можно исправить? – 5, 645
- Е.И. Тарловская, Н.С. Максимчук, И.Е. Сапожникова, С.В. Мальчикова - 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 – 5, 652
- С.Н. Терещенко, Н.Г. Чуич, А.Л. Сыркин, Д.А. Андреев, А.В. Кольчурина, В.П. Терентьев, А.Ю. Борозинцев - Применение аторвастатина для предупреждения повторных приступов фибрилляции предсердий после электрической кардиоверсии у больных ишемической болезнью сердца – 5, 657
- С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова, Д.А. Никулин, М.И. Воевода, В.Н. Максимов - Поллиморфизм гена альфа2В-адренергического рецептора – новый генетический маркер наследственного синдрома слабости синусового узла – 5, 662
- О.Л. Барбараш, Р.В. Репникова, Т.В. Шофурсь, О.И. Голофаева - Влияние бета-блокаторов на уровень артериального давления, периоперационные осложнения и длительность госпитализации у пациентов с промежуточным риском сердечно-сосудистых осложнений при плановой холецистэктомии: открытое сравнительное рандомизированное исследование – 5, 667
- Т.А. Истомина, Е.В. Сердечная, Л.А. Кульминская, Б.А. Татарский, Е.В. Казакевич, В.Л. Липский, С.И. Мартюшов - Эффективность и безопасность восстановления синусового ритма амиодароном и пропафеноном в амбулаторных условиях, экономические аспекты (по данным Северного Медицинского Клинического Центра им. Н.А. Семашко) – 6, 779
- Е.М. Хурс, А.В. Поддубная, М.Г. Евсина, Е.М. Футерман, О.Г. Смоленская - Новые возможности терапии статинами при артериальной гипертензии – 6, 789
- С.Ю. Марцевич, С.Н. Толпыгина, Е.С. Бойченко, Р.Э. Дубинская, Ю.В. Лукина, В.П. Воронина - Сравнительное изучение дезагрегантной эффективности оригинального и воспроизведенного препарата ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой форме у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Простое слепое перекрестное рандомизированное контролируемое исследование (ИКАР) – 6, 796
- А.Р. Киселев, В.И. Гриднев, А.С. Караваев, О.М. Посненкова, В.И. Пономаренко, М.Д. Прохоров, Б.П. Безручко - Сравнительная оценка влияния фозиноприла и ателолола на синхронизацию колебаний с частотой около 0,1 Гц в ритме сердца и микроциркуляции крови у больных артериальной гипертонией – 6, 803
- В.А. Шульман, С.Е. Головенкин, В.Н. Симулин, В.В. Радионов, Г.В. Матюшин - Сравнительная оценка ближайшего и отдаленного прогноза больных инфарктом миокарда в зависимости от наличия и времени возникновения патологического зубца Q – 6, 812
- В.В. Мазур, А.М. Калинин, Е.С. Мазур - Особенности ремоделирования сердца на разных стадиях хронической сердечной недостаточности у больных постинфарктным кардиосклерозом и дилатационной кардиомиопатией – 6, 818

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

- Л.Д. Хидирова - Изменение баланса между активностью перекисного окисления липидов, антиоксидантной защитой и содержанием железа у крыс при экспериментальном инфаркте миокарда – 2, 216
- С.Г. Дзугкоев, В.А. Метельская, И.В. Можаяева, Ф.С. Дзугкоева - Влияние комплексного гомеопатического препарата, содержащего коззим Q, на показатели окислительного стресса и гемодинамики при экспериментальном сахарном диабете – 3, 376

КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗБОРЫ И ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- Н.А. Шостак, А.А. Клименко, И.В. Новиков, Д.Ю. Андрияшкина, М.С. Чурилова - Ревматическая лихорадка – не исчезающее заболевание: состояние вопроса, клинические наблюдения – 3, 349
- Д.А. Кужель, Г.В. Матюшин, Е.А. Савченко - К вопросу о безопасности введения амиодарона пациентам с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта и фибрилляцией предсердий – 3, 359
- О.В. Гайсёнок - Нарушения сердечного ритма в реальной врачебной практике: амиодарон – индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа как причина рецидивирующей фибрилляции предсердий – 4, 518
- О.В. Гайсёнок - Особенности применения амиодарона в клинической практике: к вопросу о побочных эффектах препарата – 6, 823
- Б.Б. Фишман, А.И. Хорошевская, А.А. Абдулин, Г.Г. Семенова, П.В. Стариков, О.В. Павлова - Оценка приверженности антигипертензивной терапии у пациентов с мозговым инсультом и постинсультной депрессией на фоне антидепрессивной терапии – 6, 828
- А.А. Кудрявцев, А.С. Рязанов, Н.Н. Еременко, С.А. Киреев - Достижение целевого уровня артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией 2-3 степени при применении фиксированных комбинаций эналаприла или лозартана с гидрохлортиазидом – 6, 832

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

- Ю.М. Лопатин - Амлодипин в лечении больных ишемической болезнью сердца: фокус на антиатеросклеротические свойства препарата – 1, 77
- М.Ю. Гиляров, В.А. Сулимов - Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: старые проблемы и новые решения – 1, 85
- Е.Н. Данковцева, Д.А. Затеишиков - Современные аспекты применения клопидогрела – 2, 185
- В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова - Рациональные комбинации в лечении артериальной гипертензии – 2, 192
- А.Н. Мешков - Эффективность и безопасность терапии высокими дозами аторвастатина – 2, 197
- С.Р. Гиляревский, И.М. Кузьмина - Клинические подходы к интерпретации результатов клинических исследований бета-блокаторов при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью – 2, 201
- М.М. Быстрова, А.Н. Бритов - Резистентная артериальная гипертензия: современные подходы к диагностике и лечению – 2, 206

- С.Н.Терещенко, И.В.Жиров - Лечение острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи – 3, 363
- А.Ю. Рычков, Н.Ю. Хорькова, А.А. Близняков - Анти тромботическая терапия при неклапанной фибрилляции предсердий: проблемы и перспективы – 4, 522
- Д.В. Небиеридзе, А.С. Сафарян - Возможности ингибиторов АПФ в клинической практике: все ли о них известно? – 4, 528
- Г.Г. Шарвадзе, Д.Г. Курбатов, Е.А. Поддубская, М.Н. Мамедов - Андроген-дефицитное состояние и сердечно-сосудистые заболевания: актуальные вопросы коморбидности в клинической практике – 4, 532
- Д.А. Кужель, Г.В. Матюшин, Е.А. Савченко - Диагностика и лечение пролапса митрального клапана – 4, 539
- С.Ю. Марцевич - Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента после перенесенного инфаркта миокарда. О чем говорят данные доказательной медицины? - 5, 673
- А.Г. Автандилов, К.М. Дзеранова, А.А. Пухаева, Е.Д. Манизер - Магний и пролапс митрального клапана. Эффективность и точки приложения – 5, 677
- Т.В. Козлова, И.М. Макеева, В.Ю. Дорошина, С.И. Бокарева - Инвазивные стоматологические процедуры у больных, принимающих варфарин: возможности и перспективы безопасности – 5, 685
- М.Н. Мамедов, Г.Г. Шарвадзе, Е.А. Поддубская, А.К. Аушева - Практические аспекты применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа у пациентов с эректильной дисфункцией и сердечно-сосудистыми заболеваниями в общепрактической практике – 5, 691
- Н.А. Новикова, А.Е. Удовиченко - Тенектеплаза: новые возможности системной тромболитической терапии при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST – 6, 837
- А.А. Александров - Снижение сердечно-сосудистых осложнений современной сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа: «флорентийская ересь» – 6, 843
- В.С. Задионченко, Т.В. Адашева, А.М. Шамшинова, М.А. Аракелян - Глаз – зеркало сердечно-сосудистых нарушений. Эволюция представлений о гипертонической ретинопатии – 6, 853
- Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич - Комбинированная терапия артериальной гипертонии – надежный путь достижения цели – 6, 859

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

- С.А. Бойцов, Р.М. Линчак - Комбинированная антигипертензивная терапия: ингибитор АПФ плюс антагонист кальция. Новые преимущества известной комбинации – 1, 89
- Н.А. Джагани - Некоторые аспекты применения лизиноприла при артериальной гипертонии – 1, 95
- Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич - Бисопролол – высокоселективный бета-адреноблокатор с позиций доказательной медицины – 1, 103
- В.Н. Дроздов, В.А. Ким - Эффективность и безопасность применения ацетилсалициловой кислоты – 2, 212
- Э.В. Кулешова - Что обеспечивает клиническую эффективность метопролола? – 3, 370
- Н.В. Перова, Е.И. Соколов, Г.Н. Щукина, В.А. Метельская - Влияние симвастатина на маркеры риска атеросклероза – 4, 543
- Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская - Место комбинированной терапии с использованием фиксированных комбинаций в лечении артериальной гипертонии – 4, 550
- Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич - Позиции антагониста кальция лерканидипина по данным доказательной кардиологии – 4, 558
- В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова - Значение лизиноприла в клинической практике – 4, 565
- А.Н. Мешков - Фармакогенетика клопидогрела – 4, 569
- М.В. Ежов - Последние достижения в применении высоких доз atorvastatina у больных ишемической болезнью сердца – 4, 573
- А.О. Шевченко, О.П. Шевченко - Фиксированная низкодозовая комбинация лизиноприла и гидрохлортиазида в профилактике сердечно-сосудистых событий у больных артериальной гипертонией – 5, 697
- И.В. Жиров - Длительная терапия ацетилсалициловой кислотой. Как избежать возможных осложнений? – 5, 703

- О.Д. Остроумова, Е.А. Смолярчук, И.В. Хворостяная - Новые подходы к лечению артериальной гипертонии: от выбора оптимального препарата к выбору оптимальной комбинации – 5, 709
- А.М. Шилов, М.В. Мельник, А.О. Осия, А.С. Лишута - Препараты калия и магния при лечении сердечно-сосудистых заболеваний в практике врача первичного звена здравоохранения – 5, 717
- С.В. Шалаев, З.М. Сафиуллина, Л.В. Кремнева, О.В. Абатурова - Сравнительная эффективность статинов в профилактике и лечении ишемической болезни сердца – 6, 865
- Ю.А. Бунин - Возможности антиаритмической терапии в первичной профилактике смерти у больных с желудочковыми аритмиями – 6, 870
- С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, Ю.В. Лукина - Проблема выбора лекарственного препарата с позиций доказательной медицины на примере бета-адреноблокаторов – 6, 876
- М.В. Покровский, Н.Г. Филиппенко, М.В. Корокин, В.В. Гуреев, Т.Г. Покровская, А.А. Барсук, Л.В. Корокина, Е.В. Проскурякова, Н.В. Мальцева, О.В. Левашова, О.С. Гудырев, А.С. Белоус, О.С. Полянская - Реалии и перспективы фармакологической коррекции «ADMA-eNOS»-ассоциированных путей при преэклампсии – 6, 882

ИЗ JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

- T Münzel, T Gori - Небиволол. Другой β -блокатор – 2, 220
- J.S. Berger, C.O. Jordan, D. Lloyd-Jones, R.S. Blumenthal - Скрининг сердечно-сосудистого риска у бессимптомных пациентов – 3, 381
- J. B. Seward, G. Casclang-Verzosa - Инфильтративные сердечно-сосудистые заболевания: кардиомиопатии, которые трудно дифференцировать – 5, 722
- M. Cohen, C. Boiangiu, M. Abidi - Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у больных, которые поздно обратились за медицинской помощью или у которых невозможно проведение реперфузионной терапии – 6, 888

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

- Рабочая группа по диагностике и лечению обмороков Европейского общества кардиологов (ESC) - Рекомендации по диагностике и лечению обмороков (2009 г.) – 1, 108; 2, 229
- Т.В. Тюрина - Европейские рекомендации по диагностике и лечению обмороков 2009 года. Что нового? – 2, 260
- Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC) при поддержке Европейского общества анестезиологов (ESA) - Рекомендации по оценке сердечно-сосудистого риска перед операциями и ведению пациентов при некардиальных операциях – 3, 391; 4, 578
- С.Р. Гиляревский - Комментарий к рекомендациям – 3, 412
- Коллектив авторов - Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение – 4, 599
- Рабочая группа Европейского общества кардиологов - Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению инфекционного эндокардита (новая версия 2009 года) - 5, 733; 6, 902
- А.А. Демин - Инфекционный эндокардит (профилактика, диагностические критерии и лечение): ключевые положения 2010 – 5, 747

ФОРУМЫ

- О. В. Гайсёнок, А.С. Лишута - Кардиология: реалии и перспективы. Итоги Российского национального конгресса кардиологов – 1, 117
- С.Ю.Марцевич, Ю.В.Лукина - Конгресс Американской коллегии кардиологии 2010 г: кризис клинических рекомендаций – 2, 263
- С.Ю. Марцевич - Очередной конгресс 2010 г. Европейского общества кардиологов в Стокгольме: новости для практического врача – 5, 749

НОВОСТИ

- С.Ю.Марцевич - Предупреждение о возможной неэффективности клопидогрела Американской ассоциации кардиологов. Какой должна быть современная терапия антиагрегантами? – 4, 607

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ ПУБЛИКАЦИЙ

- Единые требования к биомедицинским публикациям: комментарий редакции – 1, 122

Международный Комитет Редакторов Медицинских Журналов - Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций (2008 г.) – 1, 123; 2, 266

Д.Г. Альтман, К.Ф. Шульц, Д. Мохер, М. Эггер, Ф. Давидовф, Д. Элбурн, П.К. Гёче, Т. Ланг, от группы CONSORT - Заявление CONSORT о стандартах представления результатов рандомизированных испытаний: разъяснения и уточнения (2001) – 4, 610; 5, 752; 6, 929

ЮБИЛЕЙ

Борис Алексеевич Сидоренко. К 70-летию со дня рождения – 1, 129

К 60-летию со дня рождения профессора Юрия Исаевича Гринштейна – 2, 278

К 50-летию профессора Сергея Николаевича Терещенко – 3, 415

5 лет с «РФК»! – 5, 764

К юбилею заслуженного деятеля науки, члена-корреспондента РАМН, заместителя Министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации Вероники Игоревны Скворцовой – 5, 766

К 90-летию со дня рождения Федора Ивановича Комарова – 5, 768

ПРЕСС-РЕЛИЗЫ

Пресс-релиз Национальной премии «Пурпурное сердце» - 1, 135

Российский национальный конгресс "Человек и Лекарство". Москва, 14 апреля 2010 г. Интерактивная дискуссия "Болевые точки современной кардиологии: честные ответы на острые вопросы" – 3, 422

ИНФОРМАЦИЯ

Российский национальный конгресс кардиологов 5-7 октября 2010 – 1, 131; 2, 279; 3, 417

План мероприятий Всероссийского научного общества кардиологов на 2010 год – 1, 133

Справка о работе редакции журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2009 году – 1, 133

Кардиологи России о «делах сердечных» - 2, 281

Отчет о научно-образовательном форуме «Профилактическая Кардиология 2010» - 3, 419

Российско-индийский эпидемиологический проект – 3, 420

Отчет о проведении Российского национального конгресса кардиологов 5-7 октября 2010 года – 6, 938

Во Всероссийском научном обществе кардиологов создана рабочая группа молодых кардиологов – 6, 940

IX Российская научная конференция с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» 18-19 мая 2011, Москва – 6, 941

Национальная Премия в области кардиологии «Пурпурное сердце» теперь будет вручаться лучшим сердечно-сосудистым хирургам – 6, 942

Указатель статей, опубликованных в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2010 г. – 6, 944

Вниманию авторов – 1, 136; 2, 282; 3, 426; 4, 616; 5, 772; 6, 948

Подписка на журнал – 1, 137; 2, 283; 3, 427; 4, 617; 5, 773; 6, 949

ПРАВИЛА предоставления и публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»

Настоящие Правила разработаны на основании требований Гражданского кодекса РФ (часть 4 от 18.12.06), Закона РФ «Об авторском праве и смежных правах» от 09.07.1993 г. № 5351-1 с изменениями от 19 июля 1995 г. и 20 июля 2004 г., Закона РФ «О средствах массовой информации» от 27.12.1991 г. № 2124-1 с последующими изменениями, и регулируют взаимоотношения между издательством «Столичная Издательская Компания» в лице редакции журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», в дальнейшем именуемой «Редакция», и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемым «Автор».

1. Статьи следует направлять в Редакцию по почтовому адресу:

110990 Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 117, 119.

Тел.: (495) 625-37-49;

или по электронному адресу: E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru, rpc@sticom.ru

2. Статью (или сопроводительное письмо) должны подписать все авторы. В случае передачи статьи в Редакцию по электронной почте к отправлению должна быть приложена сканированная копия первой страницы статьи (или сопроводительного письма) с подписями авторов.

3. Вначале пишутся название статьи (заглавными буквами), инициалы и фамилии авторов, их должности, полное название всех учреждений, из которых вышла статья, с обязательным указанием полного почтового адреса (с индексом) также для всех учреждений.

4. В обязательном порядке следует указать фамилию, имя и отчество автора, ответственного за переписку с редакцией, его адрес (с почтовым индексом), телефон, адрес электронной почты (e-mail). При опубликовании статьи данный автор будет указан как ответственный за переписку с читателями.

5. Объем оригинальной статьи не должен превышать 12 стандартных машинописных страниц (1 страница 1800 знаков, включая пробелы). Объем описания клинического случая (заметок из практики) не должен превышать 6 стандартных страниц, обзоров и лекций – 25 страниц.

6. Статьи, основанные на описании оригинальных исследований, должны содержать следующие разделы: введение (отражающее актуальность проблемы и цель исследования), материал и методы, результаты исследования, обсуждение полученных результатов и заключение. Изложение должно быть ясным, лаконичным и не содержать повторов.

7. Все статьи, основанные на описании результатов оригинальных исследований с участием людей, должны содержать сведения о получении исследователями информированного согласия больных, соответствии исследования требованиям Хельсинкской декларации и одобрении протокола исследования локальным Этическим комитетом.

8. Статья должна быть напечатана шрифтом 12 pt на одной стороне листа, через два интервала, ширина полей 2 см слева, справа, сверху и снизу.

9. Таблицы должны быть построены сжато, наглядно, иметь номер, название, заголовки колонок и строк, строго соответствующие их содержанию. В таблицах должна быть четко указана размерность показателей. Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены и соответствовать таковым в тексте.

10. Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате «TIFF» с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

11. Графики, схемы и рисунки принимаются на бумаге и в электронном варианте в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw» или «MS PowerPoint». Графики, схемы и рисунки должны быть пронумерованы, иметь название и, при необходимости, примечания. Они не должны повторять содержание таблиц. Если графики должны иметь названия и размерность. График должен быть снабжен легендой (обозначением линий и заполнений). В случае сравнения диаграмм следует указывать достоверность различий. В тексте статьи следует указать места для желательного размещения графиков, схем и рисунков.

12. К статье необходимо приложить резюме размером не более 2/3 стандартной машинописной страницы. Резюме должно содержать полное название статьи, фамилии и инициалы авторов. Текст резюме оригинальных работ необходимо структурировать с указанием подзаголовков: цель, материал и методы, основные результаты, заключение. В резюме обзора достаточно отразить основные идеи. В конце резюме должны быть представлены 5-6 ключевых слов статьи и сокращенное название статьи для оформления колонтитулов. Редакция будет благодарна авторам за предоставление, помимо обязательного резюме на русском языке, также и английского его перевода.

13. При обработке материала используется система единиц СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.

14. Статья должна быть тщательно выверена автором: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В заголовке работы и резюме необходимо указывать международное название лекарственных средств, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной

литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

15. Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены. В сноске к цитатам указывается источник: автор, название, издание, год, том, номер, страницы.

16. Список литературы должен быть напечатан через двойной интервал, на отдельном листе, каждый источник – с новой строки под порядковым номером. **Список литературы следует составить в порядке цитирования авторов.**

17. В списке литературы должны быть обязательно приведены: по книгам – фамилии авторов, их инициалы, полное название книги, место и год издания; по журналам и сборникам – фамилии авторов, их инициалы, полное название статьи, год, том, страницы. В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.

18. В библиографическом описании полный перечень авторов указывается, если общее число авторов не превышает четырех человек. Если число авторов более четырех, достаточно привести фамилии трех первых авторов, после чего для ответственных публикаций необходимо указать «и др.», для зарубежных публикаций – «et al.». Примеры оформления библиографического списка:

Devereux R.B., Lutas E.M., Casale P.N. et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurement. J Am Coll Cardiol 1984;4:1222-30. Алексеева Н.П., Белова Е.В., Ларин В.Г. и др. Возможность использования небиволола у женщин с артериальной гипертензией и климактерическим синдромом. Кардиология 2003;(10):72-5.

19. Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии со списком литературы. Упоминаемые в статье авторы должны быть приведены обязательно с инициалами, расположенными перед фамилией. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.

20. Редакция имеет право направить статью экспертам в области обсуждаемой в статье темы для независимой (анонимной) научной экспертизы (рецензирования). Заключение и рекомендации рецензента могут быть направлены авторам для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа авторов на запрос редакции редакция может по своему усмотрению проводить научное редактирование и вносить правки в статью или отказать в публикации.

21. Редакция оставляет за собой право проводить научное редактирование, сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.

22. Присылать статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, абсолютно недопустимо.

23. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой авторами.

24. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются редакцией журнала к рассмотрению.

25. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

26. Автор передает Редакции исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, схемы, таблицы и т.п.) в следующих формах: обновления произведения посредством его опубликования в печати, воспроизведения произведения в журнале и в сети Интернет; распространения экземпляров журнала с произведением Автора любым способом; перевода рукописи (материалов); экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора в целях распространения для собственных нужд журнала.

27. Указанные выше права Автор передает Редакции без ограничения срока их действия (по распространению опубликованного в составе журнала материала); территории использования на территории Российской Федерации и за ее пределами.

28. Издательство (Редакция) вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов.

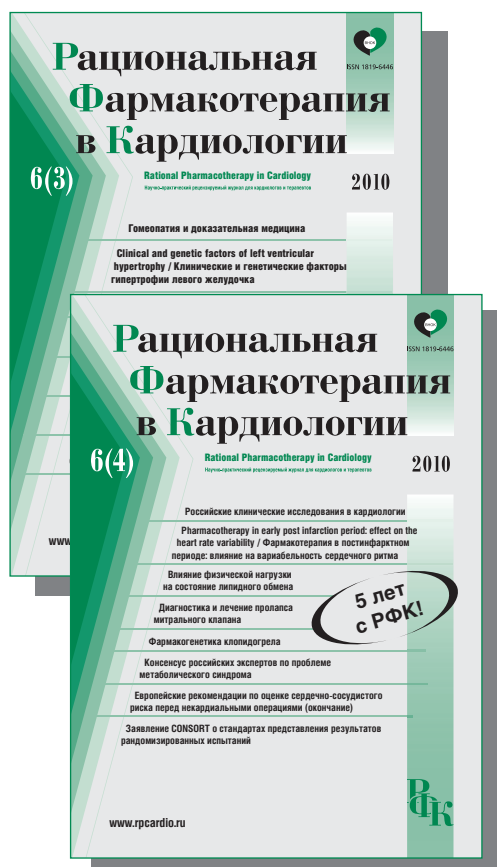
29. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала.

30. За Автором сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных, преподавательских целях.

31. Права на материал считаются переданными Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором он публикуется.

32. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редакции, с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.

33. В случае публикации материала в журнале Редакция обязуется в качестве вознаграждения выдать каждому автору один экземпляр журнала, в котором были опубликованы его материалы. Для этого в направлении в редакцию или в конце статьи должны быть указаны почтовые адреса автора(ов) с индексом для доставки экземпляров журнала.



Уважаемые Читатели!

Кроме подписки на журнал «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», через агентство «Роспечать» (индексы 20168, 20169) или «Пресса России» (индексы 81306, 81309) Вы можете оформить подписку на 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 ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва

(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Платательщик (подпись) _____

Квитанция

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва

(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Платательщик (подпись) _____

2011

ПОДПИСКА НА 2011 г

Вы можете оформить подписку на 2011 г. через издательство.

1. Заполнить анкету читателя.
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон.
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку.
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
 - по почте: **107076 Москва, Стромынка 19-2. ООО «Столичная Издательская Компания»;**
 - по электронной почте (сканированные копии документов): **rpc@sticom.ru.**

E-mail: rpc@sticom.ru

Анкета читателя

Фамилия.....
 Имя.....
 Отчество
 Почтовый индекс
 Адрес доставки (подробно)

Контактный телефон с кодом города
 Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций



ЭГИЛОК® РЕТАРД

метопролол 50 мг, 100 мг N 30

**Эгилек Ретард в новой пеллетной форме
обеспечивает надежный 24-часовой контроль
АД и сохраняет жизнь больных ИБС и АГ**



ЭГИЛОК РЕТАРД®, ЭГИЛОК® (метопролол). **Применение и дозы.** Обычная доза классического Эгилека 100 - 200 мг в сутки в два приема, максимальная доза - 400 мг/сут в два приема. Обычная доза Эгилека Ретард - 1 таб (50 или 100 мг) в сутки, максимальная доза 200 мг/сут в один прием. **Форма выпуска.** Делимые таблетки 25 и 50 мг метопролола по 60 шт. в упаковке, 100 мг - по 30 и 60 шт. в упаковке.

ЭГИЛОК РЕТАРД®. Таблетки 50 и 100 мг по 10 и 30 шт в упаковке. **Показания к применению.** Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность, профилактика приступов мигрени. **Противопоказания.** АВ-блокада II, III степени, синоатриальная блокада, ЧСС менее 50 уд/мин, синдром слабости синусового узла, систолическое АД ниже 90 мм рт.ст., острая сердечная недостаточность, выраженные нарушения периферического кровообращения. **Побочное действие.** Нарушение атриовентрикулярной проводимости, брадикардия, синдром Рейно, бронхоспазм, головокружение, утомляемость.

Регистрационный номер: П № 015639/01, П № 015121/01

Дополнительная информация: ОАО ЭГИС Представительство в России, г. Москва, 121108, ул., Ивана Франко, 8

Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www: www.egis.ru



РАННИЙ ТРОМБОЛИЗИС – СПАСЕННАЯ ЖИЗНЬ



- ✓ В любом месте
- ✓ В любых условиях
- ✓ В любое время

**МЕТАЛИЗЕ® (тенектеплаза) –
уникальный тромболитик 3-го поколения,
идеально подходящий для применения
на догоспитальном этапе**

- ☑ Более 25% прерванных инфарктов при применении **В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ЧАСА**¹
- ☑ Догоспитальный тромболитизис в среднем позволяет начать лечение **НА ОДИН ЧАС РАНЬШЕ**²
- ☑ Тромболитизис МЕТАЛИЗЕ® может проводиться медицинскими и фельдшерскими **БРИГАДАМИ СКОРОЙ ПОМОЩИ**³

РАЗОВЫЙ
БОЛЮС ЗА
5-10
секунд

1. Verheugt et al. Eur Heart J 2006; 27: 901–904.

2. Morrison et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. JAMA 2000; 283: 2686–92.

3. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации 2007.