

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

1

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2006

**АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
И МЕНТАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ**

**ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ
ДЕГЕНЕРАТИВНОГО АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА**

**ОДИНАКОВЫ ЛИ ПРОЛОНГИРОВАННЫЕ
ФОРМЫ НИФЕДИПИНА?**

**АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТОНИИ
У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ**

**РЕКОМЕНДАЦИИ:
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ**

**МЕДИЦИНА И ПРАВО:
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

РФК

симвастатин Зорстат

*"Статины для атеросклероза - то же,
чем был пенициллин для инфекционных болезней".*

W.C.Roberts

*Удаляя
лишнее*



Показания к применению

- Гиперлипидемия
- Ишемическая болезнь сердца
- Профилактика инфаркта миокарда, инсульта и преходящих нарушений мозгового кровообращения



PLIVA  **cardio**

Рег. уд. П №015618/01 от 22.04.2004
Представительство компании «ПЛИВА ХРВАТСКА д.о.о.». 117418, Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61
Тел. (495) 937-23-20; факс (495) 937-23-21; e-mail: moscow@pliva.ru; <http://www.pliva.ru>

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

Государственный Научно-исследовательский центр
профилактической медицины Росздрава

При поддержке
Всероссийского научного
общества кардиологов



Столичная Издательская Компания

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

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2006; т.2, №1

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Оганов Р.Г.

Заместители главного редактора

Марцевич С.Ю.

Ольбинская Л.И.

Шальнова С.А.

Ответственные секретари (научные редакторы)

Дмитриева Н.А.

Кутишенко Н.П.

Александров Ан. А. (Москва)

Аничков Д.А. (Москва)

Ахмеджанов Н.М. (Москва)

Бойцов С.А. (Москва)

Васюк Ю.А. (Москва)

Довгалецкий П.Я. (Саратов)

Задионченко В.С. (Москва)

Закирова А.Н. (Уфа)

Кательническая Л.И. (Ростов на Дону)

Конради А.О. (Санкт-Петербург)

Кухарчук В.В. (Москва)

Лопатин Ю.М. (Волгоград)

Латфуллин И.А. (Казань)

Мартынов А.И. (Москва)

Матюшин Г. В. (Красноярск)

Небиеридзе Д.В. (Москва)

Никитин Ю.П. (Новосибирск)

Перова Н.В. (Москва)

Поздняков Ю.М. (Жуковский)

Савенков М.П. (Москва)

Сулимов В.А. (Москва)

Фомина И.Г. (Москва)

Чазова И.Е. (Москва)

Шалаев С.В. (Тюмень)

Якусевич В.В. (Ярославль)

Адрес редакции:

101990 Москва, Петроверигский пер., 10. Тел. (495) 925-37-49

E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru

Издатель:

ООО "Столичная издательская Компания"

107076, Москва, Стромынка, 19-2

совместно с ООО «Компания «ДинаЛ»

119331, Москва, пр-т Вернадского, 29, оф. 220

Тел: (495) 585-44-15 (размещение рекламы)

E-mail: rpc@sticom.ru

Отпечатано:

Типография ООО «ТПК «Центробланк»

Москва, ул. Болотниковская, д. 11, корп. 1.

© РФК, 2006

© ООО "Столичная издательская Компания", 2006

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКТОРА 3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**ВЛИЯНИЕ АНГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС
ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС**

Е. М. Маношкина, И.И.Раздобреева, С.К.Кукушкин 4

**СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АД ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ:
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МОНОТЕРАПИИ ЭНАЛАПРИЛОМ
И НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ**

М.Н.Мамедов, В.М.Горбунов, Т.Ш. Джахангиров 11

**ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ЛОЗАРТАНА
И ГИДРОХЛОРТИАЗИДА В АНГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ**

Р.М. Линчак, К.М. Шумилова, А.Д. Мартынюк, Т.А. Гусаим, Е.В. Семенова,
Л.Г. Жирова, С.А. Бойцов 18

**ВЛИЯНИЕ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ РИЛМЕНИДИНОМ НА КОГНИТИВНЫЕ
ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОЖИЛОГО
ВОЗРАСТА**

С.В. Недогода, У.А. Брель, Т.А. Чаляби, Э.С. Кесарева, В.А. Цома 27

**ДЕГЕНЕРАТИВНЫЙ АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И
ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ**

О.В. Андропова, В.Н. Анохин 31

**ПРОПАФЕНОН ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ И СОХРАНЕНИИ СИНУСОВОГО РИТМА
У БОЛЬНЫХ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ.
«ПРОМЕТЕЙ» - ОТКРЫТОЕ МУЛЬТИЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В РФ**

И.Г. Фомина, А.И. Тарзиманова, А.В. Ветлужский и др. 37

**ПРИМЕНЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА III КЛАССА НИБЕНТАНА
ПРИ НАДЖЕЛУДОЧКОВЫХ НАРУШЕНИЯХ РИТМА У БОЛЬНЫХ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
(экспериментальное и клинико-морфологическое обоснование)**

И.А.Латфуллин, Р.Ф.Гайфуллина 41

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ:

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ НИФЕДИПИНА

**ВСЕ ЛИ ПРОЛОНГИРОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ
НИФЕДИПИНА ОДИНАКОВЫ?**

В.Г. Кукес, Д.А. Сычев 49

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:** ежеквартально.

Подписной индекс Роспечати:

20168 - для индивидуальных подписчиков. 20169 - для предприятий и учреждений

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВОГО ПОДХОДА КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ ИЗВЕСТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С РАСТИТЕЛЬНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ В ПРОФИЛАКТИКЕ И КУПИРОВАНИИ ОСТРЫХ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СОСТОЯНИЙ

Т.Г. Толстикова, И.В. Сорокина, А.О. Брызгалов, М.П. Долгих, Г.И. Лифшиц, М.В. Хвостов55

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

ПРИМЕНЕНИЕ ДИГИДРОПИРИДИНОВЫХ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Ю.А. Карпов, В.В. Буза59

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

КОММЕНТАРИИ К РЕКОМЕНДАЦИЯМ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ ПО ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Р.И. Стрюк64

О.Н. Ткачева68

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ ПО ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

.....73

МЕДИЦИНА И ПРАВО

НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В. В. Кущенко93

НОВОСТИ, ИНФОРМАЦИЯ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ99

Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2006; v.2, N 1

CONTENT

Editorial 3

ORIGINAL STUDIES

Influence of antihypertensive therapy on psychological status of Chernobyl nuclear power plant accident consequences liquidators

E.M. Manoshkina, I.I. Razdobreeva, S.K. Kukushkin4

The daily profile of blood pressure in metabolic syndrome: comparable analysis of the efficacy of monotherapy with enalapril and uncontrolled antihypertensive therapy

M. N. Mamedov, V.M. Gorbunov, T.Sh. Dzahangirov11

Antihypertensive treatment with combined drug of losartan and hydrochlorothiazide

R.M. Linchak, K.M. Shumilova, A.D. Martinyuk, T.A. Gusaim,
E.V. Semyonova, L.G. Zhirona, S.A. Boitsov18

Effect of antihypertensive therapy with rilmenidine on cognitive function in elderly hypertensive patients

S. V. Nedogoda, U.A. Brel, T.A. Tchalyaby, E.S. Kesareva, V.A. Tcoma27

Degenerative aortic stenosis: pathogenesis and new principles of treatment

O.V. Andropova, V.N. Anokhin31

PROpafenone for sinus rhythm recovery and support in patients with pErsisTent form of auricular fibrillation. “PROMETHEUS” – opened multicenter study in Russian Federation.

I.G. Fomina, A.I. Tarzimanova, A. V. Vetluzsky et al37

Supraventricular rhythm disturbances treatment with antiarrhythmic drug III class Nibentan in patients with ischemic heart disease (experimental, clinical and morphological evidences)

I.A. Latfullin, R.F. Gaifullina41

CLINICAL PHARMACOLOGY:

DRUG FORMULATIONS OF CALCIUM ANTAGONISTS

Are all the prolonged drug formulations of nifedipine the same?

V.G. Kukes, D. A. Sychev49

The use of a new approach to prevention and therapy of acute arterial hypertension with complex of well-known drugs with vegetable glycosides

T. G. Tolstikova, I. V. Sorokina, A. O. Brisgalov, M. P. Dolgich,
G. I. Lifshitz, M. V. Chvostov55

POINT OF VIEW

Antihypertensive treatment in elderly patients with dihydropyridine calcium antagonists

Y.A. Karpov, V.V. Buza59

THERAPY GUIDELINES

Comments on guidelines of the Task Force on management of cardiovascular diseases during pregnancy of European society of cardiology

R. I. Striyk64

O.N. Tkacheva68

Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy

The Task Force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European society of cardiology73

MEDICINE AND LAW

Normative and legal regulation of clinical studies

V. V. Kuschenko93

NEWS, INFORMATION

National Congress of cardiologists99



ОТ РЕДАКТОРА

Уважаемые коллеги !

Перед Вами первый в 2006 г номер научно-практического рецензируемого журнала для кардиологов и терапевтов «Рациональная фармакотерапия в кардиологии». Как и прежде, основная направленность номера - актуальные вопросы терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Мы публикуем результаты исследований лекарственных средств, представляем точку зрения ведущих кардиологов по различным клиническим проблемам, знакомим Вас с Европейскими рекомендациями по лечению, обсуждаем вопросы правового регулирования в медицине.

В двух публикациях представлены данные о влиянии антигипертензивной терапии на ментальные функции. Е.М. Манюшкина и соавторы наблюдали больных артериальной гипертензией, которые принимали участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Авторы оценили психологический статус больных и влияние на него ступенчатого контролируемого лечения в сравнении с лечением, рутинно назначаемым в поликлинике. С.В. Недогода и соавторы представили данные о влиянии антигипертензивной терапии рилменидином на показатели когнитивных функций у больных артериальной гипертензией пожилого возраста.

Тема антигипертензивного лечения продолжается еще в двух публикациях. В статье М.Н. Мамедова и соавторов проводится сравнительный анализ эффективности контролируемой монотерапии эналаприлом и рутинной антигипертензивной терапии. Показаны позитивные эффекты контролируемой терапии на суточный профиль АД у больных метаболическим синдромом. Р.М. Линчак и соавторы проводят анализ различных эффектов комбинированного препарата лозартана и гидрохлортиазида у больных артериальной гипертензией. Показано антигипертензивное действие и органопротективные свойства изучаемого препарата.

Несомненный интерес представляет статья О.В. Андроповой и В.Н. Анохина о патогенетических механизмах дегенеративного аортального стеноза. В собственном исследовании, включавшем 85 больных, авторы получили подтверждение роли иммунного воспаления и дислипидемии в прогрессировании кальцификации аортального клапана. Обсуждаются возможности нехирургического лечения дегенеративного аортального стеноза с помощью статинов и ингибиторов АПФ.

Две публикации посвящены терапии наджелудочковых нарушений ритма сердца. И.Г. Фомина и соавторы представляют данные многоцентрового исследования «ПРОМЕТЕЙ», включавшего 503 больных. В этом исследовании анализи-

руется эффективность и безопасность пропафенона в восстановлении и поддержании синусового ритма. В статье И.А. Латфуллина и Р.Ф. Гайфуллиной представлены результаты клинического исследования эффективности нибентана, антиаритмического препарата III класса, в купировании наджелудочковых нарушений ритма сердца у больных ИБС. Впервые препарат рекомендован к применению при наджелудочковых нарушениях ритма, вызванных острым инфарктом миокарда. Экспериментальная часть исследования уточняет величину безопасной дозы с точки зрения влияния препарата на инотропную функцию миокарда. Гистологические исследования показывают характер структурных повреждений миокарда предсердий, ответственных за развитие наджелудочковых нарушений ритма.

Интерес вызовет у читателей раздел, посвященный клинической фармакологии. В.Г. Кукуес и Д.А. Сычев знакомят читателей с существующими пролонгированными формами нифедипина и обсуждают имеющиеся различия между ними. Безусловно, данная информация поможет врачу в выборе рациональной фармакотерапии для своих пациентов. Несмотря на широкий спектр различных лекарственных форм нифедипина, их состав постоянно пополняется. Одним из возможных вариантов повышения эффективности нифедипина является использование метода комплексобразования. С данным подходом знакомит читателей статья Т.Г. Толстиковой и соавторов, в которой представлены данные экспериментального исследования.

Необходимость более широкого использования дигидропиридиновых антагонистов кальция у пожилых пациентов при лечении артериальной гипертензии рассматривается в статье Ю.А. Карпова и В.В. Бузы. Авторы обосновывают использование данной группы препаратов с учетом механизма их действия, эффективности и профиля безопасности.

Мы продолжаем знакомить читателей с основными международными документами, в которых отражены современные принципы лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В этом номере мы предлагаем заключение экспертов Европейского общества кардиологов по ведению беременных женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Рекомендации сопровождаются комментариями двух ведущих специалистов в этой области профессоров Р.И. Стрюк и О.Н. Ткачевой.

В разделе «Медицина и право» мы традиционно освещаем правовые вопросы медицины и публикуем статью профессора В.В. Куценко о регулировании клинических исследований.

В заключение хотел бы напомнить о предстоящем Конгрессе кардиологов, который состоится 10-12 октября 2006 г в Москве, и призвать читателей журнала к активному участию в этом важном мероприятии. Информацию о регистрации, правилах оформления тезисов и других деталях проведения Конгресса Вы можете найти в конце номера.

С уважением,

Главный редактор
Академик РАМН, профессор Р.Г. Оганов

ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

Е.М.Маношкина, И.И.Раздобреева, С.К.Кукушкин

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Влияние антигипертензивной терапии на психологический статус ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Е.М. Маношкина, И.И. Раздобреева, С.К. Кукушкин.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва.

Цель. Изучить психологический статус и влияние на него антигипертензивной терапии (АГТ) у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, страдающих артериальной гипертензией (АГ), при контролируемом лечении в сравнении со стандартным лечением, назначаемым в поликлинике.

Материал и методы. В открытое сравнительное рандомизированное исследование был включен 81 ликвидатор, страдающий АГ, (все мужчины). Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Больные были рандомизированы в основную группу (ОГ) и в контрольную (КГ). Больные ОГ получали строго регламентированную ступенчатую терапию АГ на основе ингибитора АПФ спираприла 6 мг/сут (Квадроприл®, Плива-АВД), при необходимости добавляли гипотиазид (12,5-25 мг/сут), затем атенолол (12,5-100 мг/сут). В КГ АГТ и ее коррекция проводились врачом поликлиники. Для изучения психологического статуса использовался сокращенный многофакторный опросник для исследования личности.

Результаты. Исследование завершили 57 больных, из них 28 в ОГ и 29 в КГ. В ОГ целевые уровни артериального давления (АД) были достигнуты у 22 (78,6%), в КГ – у 11 (38%) больных ($p < 0,01$).

Ведущее место в психологическом статусе ликвидаторов, страдающих АГ, занимают ипохондрические, депрессивные и тревожные расстройства. Контролируемая АГТ позволила более часто, чем стандартное лечение в поликлинике, достичь улучшения психологического статуса, а именно увеличивался оптимизм и активность больных. В КГ отмечено увеличение доли больных с выраженными тревожными изменениями. Эффективность АГТ у ликвидаторов, страдающих АГ, связана с выраженностью депрессивных расстройств: в подгруппах с неэффективным лечением пациенты имели наибольший уровень депрессии. У ликвидаторов, страдающих АГ, с наличием невротических расстройств спираприл был эффективен как в виде монотерапии, так и в комбинации с диуретиком гидрохлортиазидом и бета-блокатором атенололом.

Заключение. Контролируемая АГТ у ликвидаторов, страдающих АГ, имеет преимущества перед стандартным лечением в поликлинике и заключается не только в более частом достижении целевых уровней АД, но и в более частом улучшении психологического статуса.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, психологический статус, ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС

РФК 2006; 1: 4-10

Influence of antihypertensive therapy on psychological status of Chernobyl nuclear power plant accident consequences liquidators

E.M. Manoshkina, I.I. Razdobreeva, S.K. Kukushkin. State Research Center of Preventive Medicine, Roszdrav, Moscow

Aim. To study psychological status and influence of antihypertensive therapy (AHT) on it in Chernobyl nuclear power plant (NPP) accident consequences liquidators, who suffer arterial hyper-tension (AH), with controlled treatment compared to the standard treatment in out-patient clinic.

Material and methods. 81 liquidators with AH (all men) were included into open comparative randomized study. Study duration was 12 months. Patients were randomized into main group (MG) and control group (CG). Patients of MG received strictly regulated stepped AHT based on ACE inhibitor spirapril 6 mg daily (Quadropril®, Pliva-AVD), hypotiazide was added if necessary (12.5-25 mg daily) and afterwards – atenolol (12.5-100 mg daily). In CG AHT and its correction was set by physician in polyclinic. Brief multifactor questionnaire for personality analysis was used to study psychological status.

Results. 57 patients completed the study, 28 in MG and 29 in CG. In MG target blood pressure (BP) levels were reached in 22 (78.6%) patients, in CG – in 11 (38%) patients ($p < 0.01$).

The main feature of psychological status of liquidators with AH was hypochondriac, depressive and anxious disorders. Controlled AHT made it possible to reach improvement in psychological status, i.e. growth of optimism and activity of patients, more often, than standard treatment in out-patient clinics. Increase in number of patients with pronounced anxious changes was observed in CG. Efficiency of AHT in liquidators with AH is connected with severity of depressive disturbances: in subgroups with inefficient treatment patients had the highest level of depression. In liquidators with AH, possessing neurotic disturbances, spirapril was efficient both as monotherapy, and in combination with diuretic hydrochlorothiazide and beta-blocker atenolol.

Conclusion. Controlled AHT in liquidators with AH has advantages over standard treatment in out-patient clinic and results in more frequent target BP level achievement as well as more frequent psychological status improvement.

Key words: antihypertensive therapy, psychological status, Chernobyl nuclear power plant accident consequences liquidators

Rational Pharmacother. Card. 2006; 1:4-10

Артериальной гипертензией (АГ) в России страдает около 40 % взрослого населения [1]. Известно, что психологический статус больных АГ имеет определенные особенности: на начальных стадиях заболевания преобладает тревожный компонент, в дальнейшем к нему присоединяются неврастенический, ипохондрический, истерический или депрессивный компоненты [2]. Изменения психики ухудшают течение заболевания, способствуя более выраженному и длительному повышению артериального давления. Значимость изменений психологического статуса обусловлена и тем, что психоэмоциональный стресс и тревожно-депрессивные состояния следует считать самостоятельным фактором риска развития атероск-

лероза и ишемической болезни сердца (ИБС) [3].

Мужчины, подвергшиеся радиационному облучению при ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (МЛ), чаще страдают АГ по сравнению с мужчинами неорганизованной популяции (МН) (64,9 и 54,7% соответственно, $p < 0,01$) [4]. При этом у МЛ наблюдаются высокие уровни психосоциального стресса и риска развития психосоматических заболеваний (в 86 и 48% случаев). В связи с высокой распространенностью АГ среди МЛ и важным значением психоэмоциональных нарушений как факторов риска развития атеросклероза необходимо учитывать влияние антигипертензивной терапии на психологический статус МЛ при длительном лечении.

Цель работы: изучение психологического статуса и влияния на него антигипертензивной терапии у мужчин-ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, страдающих АГ, при контролируемом лечении в сравнении с терапией, которую МЛ получали в поликлинике.

Материалы и методы

В исследование были включены МЛ (81 человек) в возрасте 37-70 лет с мягкой и умеренной АГ (систолическое артериальное давление (АД) >140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД >90 мм рт.ст.). Пациенты с наличием тяжелой АГ (АД $\geq 180/110$ мм рт.ст.), вторичных АГ, ИБС, инсультов в анамнезе, сахарного диабета (СД) 1 типа, декомпенсированного СД 2 типа, пороков сердца, нарушений ритма сердца, требующих приема антиаритмических препаратов, нарушений функции печени и почек, а также регулярной комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) и резистентности к терапии диуретиками и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) в исследование не включались.

Исследование было открытым сравнительным рандомизированным в двух параллельных группах пациентов (основная (ОГ) и контрольная (КГ) группы) и продолжалось в течение 1 нед вводного периода и 12 мес активного лечения/наблюдения.

Основным средством антигипертензивной терапии в ОГ был иАПФ спираприл (Квадроприл®, Плива-АВД) в дозе 6 мг в сутки. Если целевой уровень АД (ниже 140/90 мм рт.ст.) не достигался, то к спираприлу добавляли гипотиазид с титрованием дозы от 12,5 до 25 мг в сутки, затем - атенолол от 25 до 100 мг в сутки. В КГ АГТ и ее коррекция проводились врачом поликлиники. При этом чаще всего назначались иАПФ (у 51,7% больных), затем – диуретики (17,2%), антагонисты кальция (10,3%), реже всего – бета-адреноблокаторы (6,9%). Лечение считалось эффективным при достижении целевого уровня АД или снижении ДАД на 10 мм рт.ст. и/или САД на 20 мм рт.ст. и более от исходного уровня.

Оценку психологического статуса проводили исходно и через 12 мес. исследования с помощью Сокращенного Многофакторного Опросника для исследования личности (СМОЛ) [5]. Оценивали показатели по 8 клиническим и 3 оценочным шкалам в Т-баллах. Значения по всем шкалам, кроме 9-й, оценивали следующим образом: принимались за норму значения ниже 55 Т-баллов (нижняя граница нормы <45 Т-баллов), от 55 до 64 Т-баллов – легкие изменения, от 65 до 74 Т-баллов – выраженные изменения, от 75 Т-баллов и выше – значительно выраженные. Для показателей по 9-й шкале за норму принимали значения от 45 Т-баллов и выше, от 44 до 35 Т-

баллов – легкие изменения, от 34 Т-баллов и ниже – выраженные изменения. Для выявления состояния депрессии и тревожного состояния применяли индексы «2-9» и «7-9» соответственно. При этом за норму принимали значения индексов ниже 0, от 0 до 10 – легкая депрессия/тревога, от 11 до 20 – выраженная, от 21 и выше – значительно выраженная [6]. Следует отметить, что при помощи индексов тревоги и депрессии возможно выявление скрытой депрессии/тревоги, которые невозможно определить пользуясь лишь значениями 2-й и 7-й шкал (шкалы депрессии и тревоги).

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 для Windows 2000. Результаты представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл.1. Исходные данные пациентов ОГ и КГ не различались.

В ОГ достоверное снижение САД и ДАД по сравнению с исходными данными было отмечено через 3 мес и достигло максимума к 12 мес наблюдения. Уровень САД в среднем снизился со $149,8 \pm 2,4$ до $132,6 \pm 2,8$ мм рт.ст. через 1 год регулярного приема препаратов ($p < 0,001$). Средний уровень ДАД снизился с $97,4 \pm 1,6$ до $84,9 \pm 1,7$ мм рт.ст. к концу исследования ($p < 0,001$).

Таблица 1. Исходная характеристика основной и контрольной групп больных при рандомизации ($M \pm m$)

		Группа	
Данные		Основная (n=42)	Контрольная (n=39)
Возраст (лет)		$52,2 \pm 1,3$	$51,5 \pm 1,1$
Образование, %	Высшее	38,1	38,5
	Средне-спец.	61,9	61,5
Семейное положение, %	Женат	90,5	87,2
	Не женат	9,5	12,8
Длительность АГ (лет)		10 ± 1	$9,6 \pm 1$
Лечение, %	Регулярное	26,2	30,8
	Эпизодическое	28,6	17,9
	Отсутствует	45,2	51,3
САД (мм рт.ст.)		$149,4 \pm 1,9$	$146,1 \pm 1,5$
ДАД (мм рт.ст.)		$97,8 \pm 1,2$	$95,2 \pm 1$
ЧСС (уд./мин.)		$74,5 \pm 1,3$	$73,7 \pm 1,7$
Индекс Кеттле (кг/мВ)		$28,3 \pm 0,6$	$28,4 \pm 0,7$
Ожирение, %		45,2	43,6
Курение, %		40,5	46,2

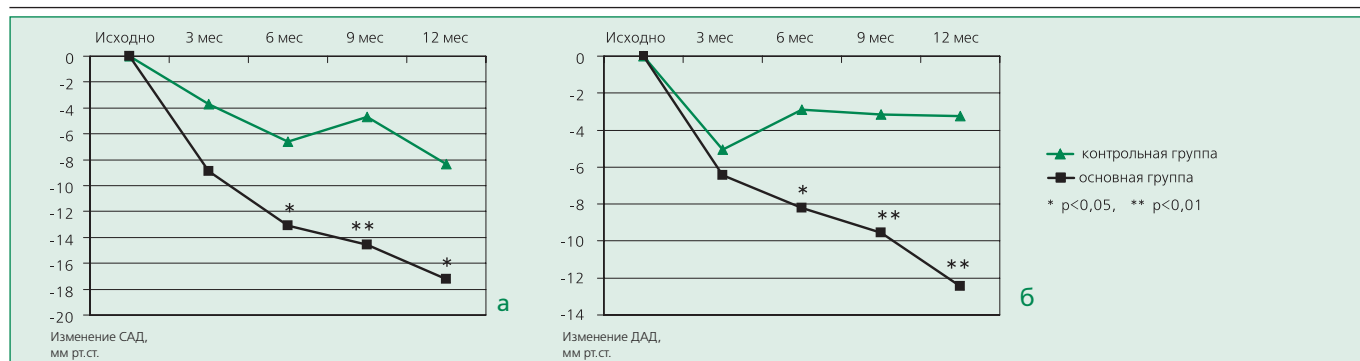


Рис. 1. Динамика САД (а) и ДАД (б) в основной и контрольной группах в течение 12 мес лечения

В КГ достоверное снижение САД наступило только через 12 мес наблюдения со $144,6 \pm 1,5$ до $136,2 \pm 2,1$ мм рт.ст. ($p < 0,01$); изменений ДАД и ЧСС в период исследования не выявлено.

При сравнительном анализе динамики АД в ОГ снижение САД и ДАД (рис. 1) было достоверно более выраженным по сравнению с КГ.

Исследование завершили 57 пациентов, из них 28 в ОГ и 29 в КГ. В ОГ целевые уровни АД были достигнуты у 22 (78,6%), в КГ – у 11 (38%) больных ($p < 0,01$) (рис. 2).

Структура побочных эффектов (ПЭ) представлена в табл.2. В основной группе ПЭ имели место у 19 (45,2%) больных. 5 больных (11,9%) выбыли из исследования в связи со следующими ПЭ: изжога - 2, головная боль, сухой кашель, снижение потенции - по 1. Причиной прекращения исследования в ОГ явилось также развитие серьезных нежелательных

явлений (СНЯ) у 2 больных: острый крупноочаговый ИМ и ишемический ИМ в системе правой средней мозговой артерии; 1 пациент выбыл вследствие прогрессирования дерматита, 6 больных отказались от участия в исследовании. Всего в основной группе было 14 пациентов (33,3%).

В контрольной группе ПЭ наблюдались у 11 (28,2%) больных, выбыло 10 пациентов (25,6%), из них 9 отказались от участия в исследовании, 1 выбыл вследствие появления СНЯ: транзиторной ишемической атаки в вертебробазилярном бассейне.

Исходный профиль СМОЛ пациентов ОГ и КГ представлен на рис. 3.

Психологическая характеристика больных основной группы. Усредненный психологический профиль пациентов этой группы имел наибольшие значения по 1-й ($60,04 \pm 1,96$ Т-баллов), 3-й ($53,7 \pm 2,2$ Т-балла), 2-й ($50,4 \pm 2,3$ Т-балла) шкалам, наименьшие – по 6-й ($43,9 \pm 1,4$ Т-балла) и 9-й ($44,96 \pm 2,05$ Т-балла) шкалам теста СМОЛ (рис. 3). При этом показатель по 1-й шкале превышал нормальные значения (норма от 45 до 55 Т-баллов). Индекс депрессии в основной группе составил $5,46 \pm 3,06$ Т-баллов, индекс тревоги $4,04 \pm 2,85$ Т-баллов. Эти изменения свидетельствуют о наличии у пациентов ОГ легких ипохондрических, депрессивных и тревожных состояний, а также отражают такие особенности психологического статуса как повышенное внимание к себе и своим ощущениям, отсутствие внешних признаков тревоги, озабоченность состоянием здоровья, сосредоточенность на своем соматическом состоянии, пессимистическая настроенность: неверие в успех и неудовлетворенность проводимым лечением, общая неудовлетворенность, недостаточная активность, повышенная утомляемость и слабость.

Психологическая характеристика больных контрольной группы. Усредненный психологический профиль пациентов КГ имел наибольшие значения по 1-й ($58,96 \pm 2,09$ Т-баллов), 3-й ($53,2 \pm 2,5$ Т-баллов) и 2-й ($52,3 \pm 2,5$ Т-баллов) шкалам теста СМОЛ, наименьшие – по 4-й ($46,2 \pm 1,8$ Т-баллов) (рис. 4). При этом показатель по 1-й шкале превы-

Таблица 2. Структура побочных эффектов в основной и контрольной группах

Побочные эффекты	Основная группа (n=42)		Контрольная группа (n=39)	
	абс.	%	абс.	%
Головная боль	6	20	9	39,1
Слабость	4	13,3	3	13,04
Сонливость	2	6,66		
Головокружение	1	3,3	2	8,7
Покраснение лица	1	3,3		
Першение в горле	4	13,3	3	13,04
Сухой кашель	4	13,3	2	8,7
Снижение настроения	1	3,3	-	-
Неудовлетворенность сном	2	6,66	-	-
Нервозность	1	3,3	-	-
Тревожность	1	3,3	-	-
Изжога	2	6,66	3	13,04
Боли в икроножных мышцах	-	-	1	4,35
Снижение потенции	1	3,3	-	-
Общее количество случаев	30	100	23	100
Количество пациентов с побочными эффектами	19	45,2	11	28,2

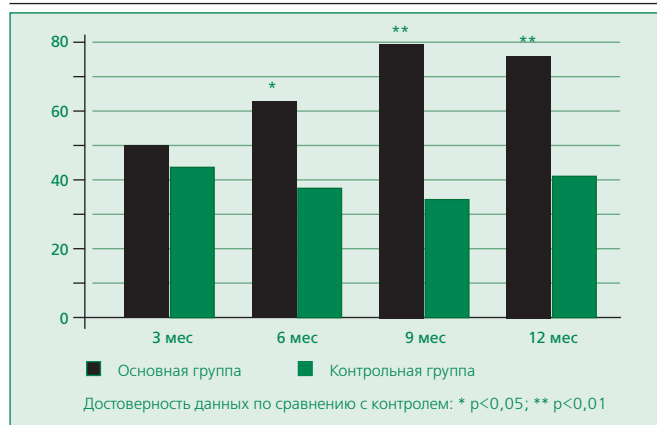


Рис. 2. Количество больных, достигших целевого уровня АД, %

шал нормальные значения. Индексы депрессии (2-9) и тревоги (7-9) составили соответственно $3,74 \pm 2,4$ и $0,74 \pm 1,95$ Т-баллов. Эти данные свидетельствуют о наличии легких ипохондрических, тревожных и депрессивных нарушений у пациентов КГ. **Сравнение исходных психологических характеристик больных основной и контрольной групп.** Исходный усредненный психологический профиль теста СМОЛ пациентов КГ по основным клиническим шкалам не отличался от профиля больных ОГ; по оценочным шкалам показатель по шкале К (коррекция) в КГ был ниже ($p < 0,05$), чем в ОГ. Это определяло несколько большую озабоченность больных ОГ своим социальным статусом, склонность отрицать затруднения в межличностных отношениях, стремление к соблюдению принятых норм по сравнению с пациентами КГ. Однако, так как значения показателей по шкале К в обеих группах были в пределах нормы, это различие не имеет большого клинического значения. В целом, исходные усредненные психологические профили пациентов ОГ и КГ были сопоставимы (рис. 3).

Основная группа. Динамика психологического статуса в течение 12 мес лечения. Показатели усредненного психологического профиля СМОЛ у пациентов ОГ в целом за весь период исследования

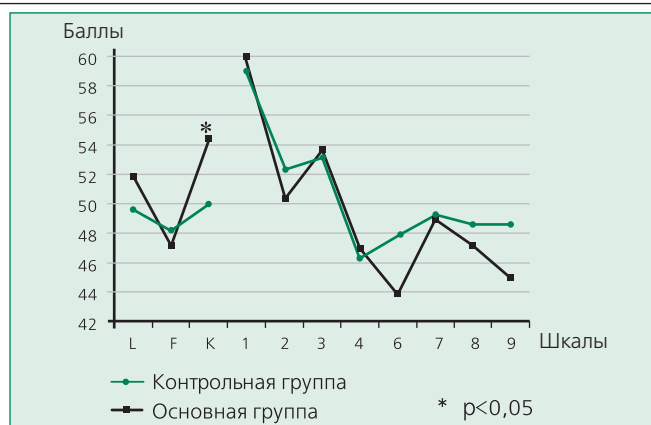


Рис. 3. Исходные усредненные психологические профили по шкалам теста СМОЛ (баллы) больных основной и контрольной групп

достоверно не изменялись (рис. 4,А). При структурном анализе данных психологического статуса выявлено, что в ОГ через 12 мес терапии по сравнению с исходом увеличилось число больных с нормальными значениями по 9-й шкале теста СМОЛ, и снизилось число больных с легкими изменениями по данной ($p < 0,05$) шкале ($p < 0,01$). Эти изменения свидетельствуют о благоприятных структурных изменениях психологического профиля больных ОГ: увеличении оптимизма и активности в процессе 12-месячного лечения.

Для углубленного изучения психологического статуса больных ОГ была разделена на две подгруппы в зависимости от наличия антигипертензивного эффекта через 12 мес терапии. Профиль СМОЛ в подгруппе с эффективной АГТ ($n = 22$) исходно практически не отличался от такового у больных всей ОГ (рис. 4,Б), характеризуюсь легкими ипохондрическими (показатель по 1-й шкале - $61,2 \pm 2,2$ Т-балла), тревожными (индекс «7-9» составил $3,6 \pm 3,5$ Т-балла) и депрессивными (индекс «2-9» $4,5 \pm 3,7$ Т-балла) изменениями. К концу исследования усредненный профиль СМОЛ не изменился. Тем не менее, можно отметить положительные тенденции к уменьшению чувства тревоги и состояния депрессии (показатели шкал «7-9» и «2-9» снизились до $0,9 \pm 3,3$ и

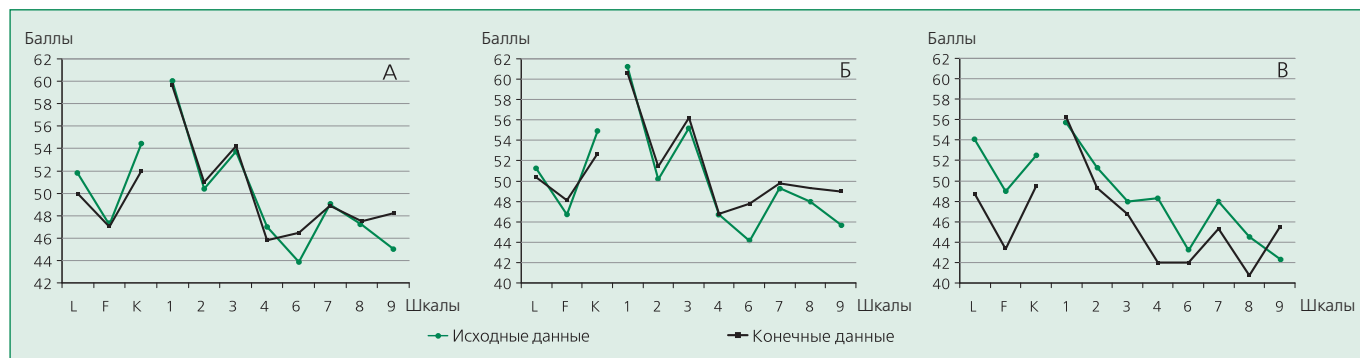


Рис. 4. Динамика психологического статуса больных основной группы по шкалам теста СМОЛ (баллы) через 12 мес лечения (А- в целом по группе; Б- в подгруппе с эффективным лечением; В- в подгруппе, лечащейся без эффекта)

2,5 ± 3,9 Т-баллов соответственно), повышение до нормальных значений заниженного прежде показателя по 6-й и по 9-й шкалам, что свидетельствует о повышении оптимизма и активности.

Исходный усредненный профиль СМОЛ пациентов ОГ, лечения у которых не дало эффекта (n=6), имел максимальные значения по 1-й (55,7 ± 4,3 Т-балла) и 2-й (51,3 ± 3,4 Т-балла) и минимальные по 6-й (43,2 ± 2,7 Т-баллов), 9-й (42,3 ± 4,1 Т-балла) шкалам (рис. 4,В): при этом показатель по 1-й шкале был выше, а по 6-й и 9-й шкалам – ниже нормальных значений. Показатели индексов тревоги «7-9» и депрессии «2-9» составили 5,7 ± 4,2 и 9 ± 5,2 Т-балла соответственно. Данный профиль свидетельствует о наличии ипохондрических и тревожно-депрессивных изменений легкой степени выраженности, недостаточной активности и неудовлетворенности, возможных проблемах социальной адаптации. В течение 12 мес наблюдения психологический статус не изменился. Однако усредненный психологический профиль к концу лечения имеет показатели ниже нормальных значений по 4-й, 6-й, и 8-й шкалам, при этом показатель по 9-й шкале повысился до нормальных значений (рис. 4,В). Индексы депрессии (2-9) и тревоги (7-9) также имели тенденцию к снижению. Эти изменения могут отражать тенденцию к снижению внутреннего напряжения, тревожных и депрессивных проявлений и повышению оптимизма и активности.

Контрольная группа. Динамика психологического статуса в течение 12 мес наблюдения. Усредненный профиль СМОЛ у пациентов КГ к концу исследования не изменился, однако отмечено снижение показателей по 1-й шкале, снижение индексов «7-9» и «2-9» (с 0,7 ± 2 до -0,3 ± 2,5 и с 3,7 ± 2,2 до 1,3 ± 2,8 Т-балла соответственно) и увеличение по 9-й (рис. 5,А), что говорит о тенденции к снижению ипохондрических и депрессивных нарушений, исчезновению чувства тревоги, повышению оптимизма и активности. При структурном анализе динамики психологического статуса в КГ через 12 мес лечения/наблюдения по сравнению с исходным увеличилось ко-

личество пациентов с выраженными тревожными изменениями (по данным индекса «7-9» (p<0,05).

Пациенты КГ также были разделены на две подгруппы в зависимости от эффективности 12 мес АГТ. Исходный усредненный профиль СМОЛ в подгруппе с эффективной АГТ (n= 1) имел максимальные значения по 1-й (59,3 ± 3,9 Т-баллов), 3-й (54,6 ± 4,0 Т-балла), 9-й (55,0 ± 4,7 Т-балла) и 2-й (54,1 ± 5,0 Т-балла) шкалам (рис. 5,Б), при этом показатель по 1-й шкале превышал нормальные значения (59 Т-баллов). Индексы «7-9» и «2-9» составили -2,6 ± 3,3 и -0,9 ± 5,4 Т-балла соответственно. Данный психологический профиль свидетельствует о наличии у пациентов легких ипохондрических и тревожных изменений при отсутствии депрессии. К концу исследования профиль СМОЛ в целом не изменился, однако выявлена тенденция к нормализации показателя по 1-й шкале с одновременным нарастанием индекса депрессии (до 1,5 ± 4,7 Т-балла), что отражает исчезновение ипохондрических и появление легких депрессивных нарушений. Усредненный профиль СМОЛ подгруппы, лечившейся без антигипертензивного эффекта, (n=18) исходно имел максимальные значения по 1-й (58,8 ± 2,5 Т-балла), 3-й (52,4 ± 2,4 Т-балла) и минимальные по 4-й (43,4 ± 2,1 Т-балла), 6-й (44,2 ± 2,4 Т-балла) и 9-й (44,8 ± 2,8 Т-балла) шкалам (рис. 5,В), при этом показатель по 1-й шкале был выше, а по 4-й и 6-й – ниже нормы. Индексы тревоги и депрессии у этих больных составляли 2,7 ± 2,4 и 6,5 ± 2 Т-баллов соответственно. Данные изменения свидетельствуют о наличии у пациентов этой подгруппы легких ипохондрических, тревожных и депрессивных изменений, возможных проблем социальной адаптации при отсутствии внешних признаков тревоги. К концу исследования показатели по 4-й и 6-й шкалам нормализовались (рис. 5,В), а также отмечено снижение индексов тревоги (до нормы) и депрессии.

Сравнительный анализ психологических характеристик больных ОГ в зависимости от эффективности антигипертензивной терапии. При сравнении исходных психологических профилей подгрупп с

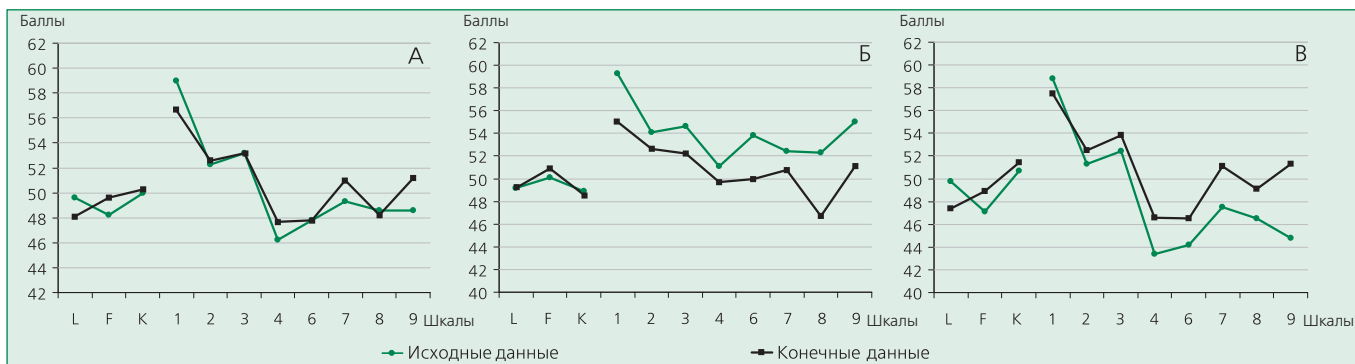


Рис. 5. Динамика психологического статуса больных контрольной группы по шкалам теста СМОЛ (баллы) в течение 12 мес лечения (А- в целом по группе; Б- в подгруппе с эффективным лечением; В- в подгруппе, лечавшейся без эффекта)

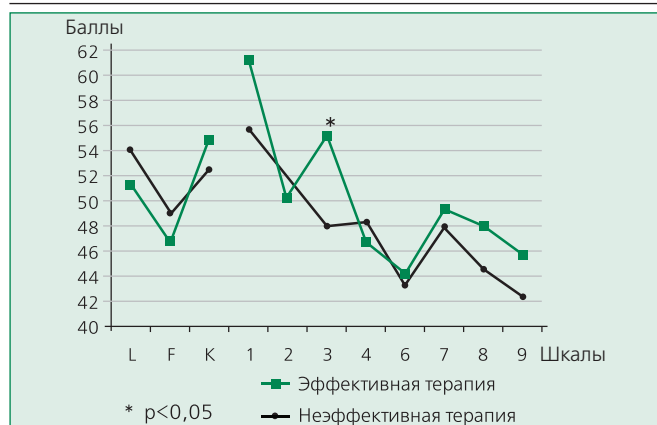


Рис. 6. Сравнительная характеристика исходных психологических профилей больных основной группы по шкалам теста СМОЛ (баллы) в зависимости от эффективности АГ терапии

эффективным и неэффективным лечением показано, что пациенты, лечившиеся эффективно, исходно имели более высокие показатели по 1-й, 3-й ($p < 0,05$), 7-й, 8-й и 9-й шкалам теста СМОЛ. Усредненный психологический профиль больных этой подгруппы имеет наибольшие значения по 1-й, 2-й и 3-й шкалам, т.е. по шкалам невротической триады (рис. 6). Таким образом, пациенты ОГ, лечившиеся эффективно, исходно отличались более высоким уровнем демонстративности по сравнению с больными, лечившимися без эффекта. Усредненные психологические профили подгрупп с эффективным и неэффективным лечением к концу 12 мес лечения свидетельствует, что психологический профиль подгруппы с эффективным лечением по всем шкалам имеет более высокие значения, чем профиль пациентов, лечившихся без эффекта (рис. 4, Б, В).

Сравнительный анализ психологических характеристик больных КГ в зависимости от эффективности антигипертензивной терапии. Подгруппа с эффективным лечением исходно отличалась от подгруппы с неэффективным лечением достоверно более высокими значениями показателей по 4-й ($51,1 \pm 2,6$ и $43,4 \pm 2,1$ Т-балла соответственно, $p < 0,05$), 6-й ($53,8 \pm 4,9$ и $44,2 \pm 2,4$ Т-балла соответственно, $p < 0,05$) и 9-й шкалам ($55 \pm 4,7$ и $44,8 \pm 2,8$ Т-балла соответственно, $p < 0,05$). Это свидетельствует о достоверно более высоком уровне оптимизма и активности, большей уверенности в себе и большей организованности, отсутствии депрессивных нарушений у пациентов, лечившихся эффективно, по сравнению с больными, лечившимися неэффективно (рис. 7).

Результаты нашего исследования показали, что ведущее место в психологическом статусе МЛ занимают ипохондрические, депрессивные и тревожные расстройства, что подтверждается другими авторами [4, 7-9]. Для МЛ характерны неверие в жизненный успех вообще и в успех лечения, в частности, они часто не

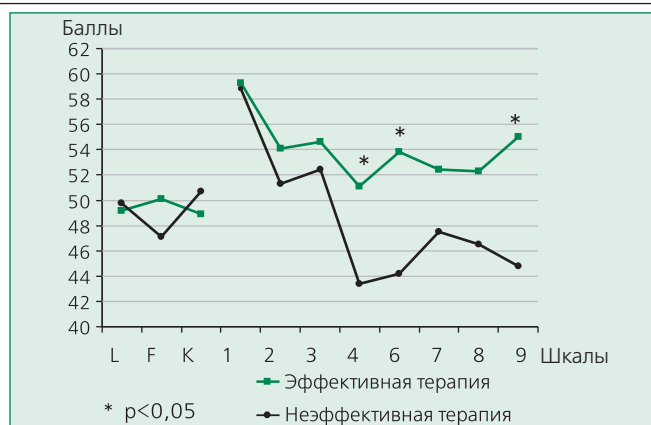


Рис. 7. Сравнительная характеристика исходных психологических профилей больных контрольной группы по шкалам теста СМОЛ (баллы) в зависимости от эффективности АГ терапии

удовлетворены медицинской помощью, а также вниманием со стороны общества и государства, на которое, по их мнению они имеют право, и не без оснований. Психологические особенности МЛ обусловлены не столько полученной радиационной дозой, сколько вытекающими отсюда опасениями по поводу здоровья [7]. Ситуация усугубляется тем, что большинство ликвидаторов уверены в том, что реальная доза радиации, полученная ими, в несколько раз больше той, которая отмечена в официальных документах [8].

В нашем исследовании все МЛ были рандомизированы на 2 подгруппы, психологический статус которых был практически одинаковым. В дальнейшем эти две группы получали различную медицинскую помощь и разное медикаментозное лечение. ОГ получала спираприл как в виде монотерапии, так и при необходимости в комбинации с диуретиком и бета-адреноблокатором. Пациенты КГ лечились в поликлинике по месту жительства и выполняли назначения участкового врача либо кардиолога. Следует отметить, что при разделении ОГ и КГ на 2 подгруппы в зависимости от эффективности АГТ был проведен сравнительный анализ исходных характеристик больных по уровням АД, ЧСС и возраста в этих подгруппах, при этом достоверных различий по этим показателям не выявлено. Все подгруппы были сопоставимы по уровням САД, ДАД, ЧСС и возрасту. В ОГ независимо от эффективности терапии получены данные, свидетельствующие об улучшении психологического статуса больных и заключающиеся в усилении чувства оптимизма и активности. В то же время в КГ отмечаются отрицательные изменения психологического статуса: увеличивается доля пациентов с выраженными тревожными изменениями. Мы не ставили перед собой цель изучить влияние конкретных антигипертензивных препаратов на динамику психологического статуса, а хотели доказать преимущество контролируемой терапии перед «стихийной» не только в

плане снижения АД, но и улучшения психологического состояния больных.

Результаты исследования показали, что контролируемая терапия в ОГ, имеющая целью достижение целевых уровней АД, имеет неоспоримые преимущества перед терапией в КГ, которую реально проводят в повседневной практике. Преимущества контролируемой АГТ заключаются не только в достигнутом антигипертензивном эффекте (78,6% в ОГ против 38% в КГ), но и в положительном влиянии на психологический статус больных.

При изучении особенностей психологического статуса МЛ в зависимости от эффективности АГТ показано, что в ОГ у больных, лечившихся эффективно, исходный усредненный психологический профиль СМОЛ сформировал «невротическую триаду» с пиком по 3-й шкале (истерии), что отражает наличие у данных пациентов невротических нарушений с формированием черт демонстративного поведения, направленного, в основном, на заботы о своем здоровье. У пациентов ОГ, лечившихся без эффекта, имелись ипохондрические и тревожные расстройства при отсутствии демонстративных черт, в то же время уровень депрессии у них был выше, чем у пациентов с эффективным лечением.

В КГ эффективно лечилось лишь 38% больных. При анализе психологического статуса выявлено, что у них имелись определенные особенности: отсутствовали депрессивные нарушения, а ведущими расстройствами являлись ипохондрия и тревожные состояния. Это пациенты, озабоченные состоянием своего здоровья, однако не потерявшие полностью оптимизма и веры в успех лечения. В подгруппе с неэффективным лечением у больных преобладают депрессивные и в меньшей мере – тревожные расстройства.

В подгруппах с неэффективным лечением как в ОГ, так и в КГ, исходно пациенты отличались более высоким уровнем депрессивных состояний по сравнению с подгруппами, лечившимися эффективно. Из данных литературы [11] известно, что у больных с депрессией значительно снижена приверженность к лечению и соблюдению врачебных рекомендаций. При наличии депрессии больные нерегулярно принимают назначенные врачом лекарства, редко соблюдают диету и другие врачебные рекомендации. В нашем исследовании как в ОГ, так и в КГ у больных с неэффективным лечением отмечен наибольший уровень депрессивных состояний. Выраженность депрессивных расстройств у этих пациентов можно считать предиктором отсутствия эффекта АГТ. Следует отметить, что в ОГ наличие невротических расстройств, включающих также и легкие депрессивные нарушения, не мешало больным эффективно и успешно лечиться. Это, на наш взгляд, может объяс-

няться рядом обстоятельств: во-первых, пациенты ОГ находились под наблюдением сотрудников центра, получали антигипертензивные препараты и поэтому имели большую приверженность к лечению; во-вторых, основой терапии в ОГ послужил ингибитор АПФ спираприл, который при однократном утреннем приеме оказывает равномерный 24-часовой антигипертензивный эффект, связанный с его 40-часовым периодом полувыведения, т.е. при его приеме отсутствует утренний подъем АД на «хвосте» действия препарата; в-третьих, известно, что спираприл, как и ряд других ингибиторов АПФ, уменьшает симпатическую активность, что позволяет рассматривать его непрямым антиадренергическим средством [12-14]. В данном случае это свойство препарата делает его эффективным у пациентов с невротическими нарушениями, у которых, как правило, имеется повышенная симпатическая активность.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Проф. заб. и укрепление здоровья 2001;2:3-7.
2. Айвазян Т.А. Основные принципы психокоррекции при гипертонической болезни. Атмосфера. 2002;1(2):5-7.
3. Погосова Г.В. Депрессия – новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. Кардиология. 2002; 4: 86-90.
4. Мартынич Е.А. Особенности эпидемиологической ситуации в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и ее прогнозных оценок среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва 2002.
5. Зайцев В.П. Психологический тест СМОЛ. Актуальные вопросы восстановительной медицины. 2004.2:17-19
6. Оздоева Л.Д., Небиеридзе Д.В., Погосова Г.В., Выгодин В.А., Иванишина Н.С., Оганов Р.Г. Взаимосвязь факторов риска атеросклероза и тревожно-депрессивных состояний у мужчин из неорганизованной популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2003,2;1:59-64.
7. Чинкина О.В. Психологическая реабилитация участников ликвидации аварии на ЧАЭС на отдаленном этапе. Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы в отдаленном периоде. Москва, 2001:105-111.
8. Румянцева Г.М. Модели развития психических заболеваний у ликвидаторов аварии на ЧАЭС и принципы терапии. Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы в отдаленном периоде. Москва, 2001:57-62.
9. Румянцева Г.М. Выявление и оценка психической дезадаптации. Методы и формы психологической и психотерапевтической помощи жителям районов экологических бедствий. Методические рекомендации. Москва, 2001.
10. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Рожанец Р.В. Методика многостороннего исследования личности. Москва, 1976.
11. Погосова Г.В. Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания. Атмосфера. Кардиология, 2004;4:32-34.
12. Карпов Ю.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и лечение артериальной гипертонии. Практикующий врач, 2002;4:A12_1-A12_3.
13. Guitard C., Lohmann FW., Alfiero R. et al. Comparison of efficacy of spirapril end enalapril in control of mild-to-moderate hypertension. Cardiovasc Drugs Ther 1997;11(3):449-57.
14. Горбунов В.М. Спиреприл – современный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;4(3),ч.1:111-115.

СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АД ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МОНОТЕРАПИИ ЭНАЛАПРИЛОМ И НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

М.Н. Мамедов¹, В.М. Горбунов¹, Т.Ш. Джахангиров²

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

² НИИ кардиологии им. Д.М. Абдуллаева МЗ Республики Азербайджан

Суточный профиль АД при метаболическом синдроме: сравнительный анализ эффективности монотерапии эналаприлом и неконтролируемой гипотензивной терапии

М.Н. Мамедов¹, В.М. Горбунов¹, Т.Ш. Джахангиров²

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

² НИИ кардиологии им. Д.М. Абдуллаева МЗ Республики Азербайджан

Цель. Изучить действия ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) эналаприла на суточный профиль артериального давления (АД) у больных метаболическим синдромом (МС) по сравнению с неконтролируемой гипотензивной терапией.

Материал и методы. В открытое параллельное контролируемое исследование был включен 41 больной МС. Пациенты были рандомизированы в две группы: больные I группы получали эналаприл (Энам, Др. Reddy's) 10 мг/сут с дальнейшим титрованием дозы до 20 мг/сут. Больные II группы получали прежнюю гипотензивную терапию (15% ингибиторы АПФ, 15% бета-блокаторы, 15% мочегонных и 20% больных комбинированную терапию). Срок исследования составил 12 недель. Исходно и в конце исследования всем больным проводили суточное мониторирование АД.

Результаты. 3-месячная терапия эналаприлом в дозе 17 ± 1 мг в сутки привела к снижению среднего дневного систолического, диастолического и пульсового АД на 10%, 8% и 14%, что было статистически значимо по сравнению с неконтролируемой гипотензивной терапией (3,7%, 3,8% и 4%, соответственно). У больных, получающих лечение эналаприлом, отмечено достоверное снижение средних значений АД в ночной период: систолического, диастолического и пульсового АД (11, 11 и 10% соответственно). В контрольной группе эти изменения составили 3-4%. Отмечается двукратное снижение нагрузки давлением в дневное и ночное время, тогда как при неконтролируемой терапии высокая нагрузка давлением сохраняется днем и ночью. Благодаря монотерапии эналаприлом число "нон дippers" уменьшилось более чем в два раза за счет восстановления ночного снижения АД (40% до и 15% после лечения). Во второй группе подобные сдвиги менее выражены (45% до и 30% после лечения).

Заключение. Эналаприл в средней терапевтической дозе может широко применяться для коррекции нарушений суточного профиля АД у больных метаболическим синдромом.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, метаболический синдром, эналаприл

РФК 2006; 1: 11-17

The daily profile of blood pressure in metabolic syndrome: comparable analysis of the efficacy of monotherapy with enalapril and uncontrolled antihypertensive therapy

M. N. Mamedov¹, V.M. Gorbunov¹, T.Sh. Dzahangirov²

¹ State Research Center of Preventive Medicine, Roszdrav, Moscow

² Research institute of cardiology named after D.M. Abdullaev, Azerbaijan

Aim. To assess an influence of ACE inhibitor enalapril on daily profile of blood pressure (BP) in comparison with uncontrolled antihypertensive therapy in patients with metabolic syndrome (MS).

Material and methods. 41 patients with MS were included in opened parallel controlled study. Patients were randomized into two groups. Patients of the first group received enalapril (Enam, Dr. Reddy's) 10 mg daily with the further titration of the dose up to 20 mg daily. Patients of the second group took previous antihypertensive therapy (15% of patients took ACE inhibitors, 15% - beta-blockers, 15% - diuretics and 20% - combined therapy). Study duration was 12 weeks. Continuous ambulatory monitoring of BP (AMBP) was applied in all patients at the beginning and at the end of the study.

Results. Enalapril therapy during 3 months in average dose of 17 ± 1 mg daily reduced average 24-hour systolic, diastolic and pulse BP by 10, 8 and 14% respectively. These changes were significant in comparison with these in patients with uncontrolled therapy (3,7, 3,8 and 4% respectively). Enalapril reduced also average night systolic, diastolic and pulse BP (11, 11 and 10% respectively). In patients receiving uncontrolled therapy these changes were 3-4%. Two times decrease in BP burden in daytime and nighttime were observed while BP burden remained unchanged in uncontrolled therapy during both periods. Thanks to enalapril monotherapy a number of non-dippers reduced in more than two times due to recovering of night BP decrease (40% before and 15% after treatment). These changes were less expressive in the second group (45% before and 30% after treatment).

Conclusion. Enalapril in average dose can be widely used for correction of daily BP profile in patients with MS.

Key words: arterial hypertension, ambulatory monitoring of blood pressure, metabolic syndrome, enalapril

Rational Pharmacother. Card. 2006; 1:11-17

Теория о метаболическом синдроме является важнейшим открытием конца XX века, поскольку доказано, что сочетание некоторых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не носит случайный характер, а является следствием сложных нейрогуморальных и гормональных нарушений [1]. На протяжении четверти века эта концепция подвергалась определенным изменениям: были открыты новые компоненты метаболического синдрома (МС) и изменились критерии диагностики [2]. Пусковым механизмом МС является инсулинорезистентность, которая индуцирует развитие дислипидемии, нарушения углеводного обмена и артериальной гипертензии (АГ) [1]. Взаимосвязь АГ с МС носит двоякий характер. Во-первых, АГ является хорошей "приманкой" для выявления МС. У 50% больных АГ могут быть выявлены различные варианты клинической манифестации МС [3]. С другой стороны, АГ как компонент МС имеет специфические особенности обусловленные влиянием гиперинсулинемии: нарушения транспорта ионов, активация симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, усиленный синтез свободных жирных кислот и дисфункция эндотелия. Образовавшийся замкнутый круг приводит к нарушению гемодинамики и структурно-функциональных параметров органов-мишеней. В частности, при сочетании АГ с метаболическими нарушениями часто выявляется концентрическая гипертрофия левого желудочка (увеличение массы миокарда и относительной толщины стенок левого желудочка), которая может ассоциироваться с нарушением циркадной организации суточного профиля АД за счет отсутствия ночного снижения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) [4]. По мнению R.Fagard, большая вариабельность и нарушение суточного ритма АД являются независимыми факторами риска ССЗ [5]. В работах, проведенных в ГНИЦ ПМ, было выявлено, что у больных с МС по сравнению с больными АГ без инсулинорезистентности более высокими были показатели среднесуточного, дневного и ночного АД, а также индекс времени дневного и ночного АД, что свидетельствует о неблагоприятном течении АГ у этих больных. Более того, была выявлена положительная корреляция инсулинорезистентности с увеличением указанных параметров суточного мониторинга АД (СМАД) [3]. Снижение активности нейрогуморальных механизмов может позитивно действовать на изменения гемодинамики. С этой точки зрения, большое внимание привлекают ингибиторы АПФ, которые на протяжении 25 лет широко применяются как для лечения АГ, так и для профилактики сердечной недостаточности. Механизм действия ингибиторов АПФ связан с подавлением образования ангиотензина II – мощ-

ного вазоконстриктора и уменьшением инактивности кининов, которые сами по себе или через высвобождение простагландинов оказывают сосудорасширяющее действие. Эти механизмы обеспечивают выраженную системную артериальную вазодилатацию, обратное развитие гипертрофии левого желудочка, подавление фиброзных изменений в стенке артерий, восстановление функции эндотелия и повышение чувствительности периферических тканей к действию инсулина [6]. В нескольких крупномасштабных исследованиях было показано превосходство ингибиторов АПФ в сравнении с другими антигипертензивными препаратами (бета-блокаторы, антагонисты Са) по снижению сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ с выраженными метаболическими нарушениями и сахарным диабетом [7].

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния ингибитора АПФ эналаприла на суточный профиль АД у больных с МС в сравнении с неконтролируемой антигипертензивной терапией.

Материалы и методы

В открытое параллельное и контролируемое исследование был включен 41 больной (51% женщин и 49% мужчин) в возрасте $58,0 \pm 1,9$ лет (от 40 до 65 лет) с МС.

Для диагностики МС использовались критерии III отчета Образовательной программы США по холестерину (2001), позволяют поставить диагноз при наличии ≥ 3 из 5 перечисленных показателей: 1) абдоминальное ожирение – окружность талии для мужчин > 102 см и для женщин > 88 см, 2) гипертриглицеридемия $> 1,69$ ммоль/л, 3) низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) $< 1,04$ ммоль/л для мужчин и $< 1,29$ ммоль/л для женщин, 4) АГ – уровень АД $\leq 130/85$ мм рт ст, 5) уровень гликемии натощак $\leq 6,1$ ммоль/л [2].

Критериями исключения из исследования были: тяжелые нарушения ритма и проводимости; хроническая сердечная недостаточность (НК II-III ФК); нарушение мозгового кровообращения; хронические заболевания печени и почек в стадии декомпенсации; сахарный диабет; онкологические заболевания.

Всем пациентам на 7 дней отменяли принимавшиеся ранее гипотензивные препараты (отмывочный период). В дальнейшем пациенты методом рандомизации были распределены в 2 группы: больные I группы ($n=21$, 11 женщин и 10 мужчин) в качестве монотерапии получали эналаприл (Энам, Д-р Редди'с) 10 мг один раз в сутки. Через 2 нед, если целевые уровни АД не были достигнуты, производилось титрование дозы препарата до 20 мг в 2 приема (утром и вечером). Во II группе (контрольная) больные ($n=20$, 10 женщин и 10 мужчин) получали

прежнюю гипотензивную терапию. Срок наблюдения составил 12 нед.

До и в конце исследования все больные были опрошены по русской версии стандартного опросника ARIC, АД и ЧСС измеряли офисным методом, проводился расчет индекса массы тела (ИМТ) и соотношения окружности талии к окружности бедер, определяли концентрацию общего ХС, ХС ЛПНП), ХС ЛПВП, триглицеридов, глюкозы и иммунореактивного инсулина в крови натощак и через 2 ч после теста толерантности к глюкозе (пероральный прием 75 г глюкозы).

Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли с помощью неинвазивной портативной системы "Spacelabs" 90207 и 90217 (США). СМАД проводили всем пациентам исходно (после отмывочного периода) и после 12 нед лечения. АД измерялось в «дневной» период (10.00-23.00 и 7.00-10.00) с интервалами в 15 мин., в «ночной» период (23.00-7.00) – с интервалами в 30 мин. Данные СМАД анализировали по индивидуальной схеме "бодрствование-сон" при наличии не менее 85% успешных регистраций АД. Для анализа суточного профиля АД определяли следующие показатели.

1. Усредненные значения САД, ДАД и пульсового АД (ПАД) за 3 временных интервала: сутки, день и ночь.
2. Нагрузка давлением в виде индекса времени (ИВ), который определялся как процент измерений, в которых величины САД и ДАД превышали критический («безопасный») уровень. В настоящее время

принято использовать в качестве пороговых значений 140/90 мм рт. ст. для дневного АД и 120/80 мм рт. ст. для ночного АД.

3. Вариабельность САД и ДАД определялась как стандартное отклонение от среднего значения АД.

Суточный индекс (СИ) для САД, ДАД рассчитывали по формуле: $[(\text{АД}_{\text{дн}} - \text{АД}_{\text{н}}) / \text{АД}_{\text{дн}}] \times 100\%$, где АД_{дн} и АД_н – средние значения АД за дневной и ночной периоды.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета прикладных программ "Statistica", пятая версия, разработанная для Microsoft Windows 95. Данные представлены в виде среднеарифметических значений и ошибки среднего. Достоверность различий оценивали методом: вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок и методом Вилкоксона для парных случаев непараметрических распределений. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Клиническая характеристика пациентов

Исследование полностью завершили 40 больных. Один пациент из группы получавших эналаприл был через 8 дней после начала лечения в связи развитием побочного действия (сухой кашель). Клинико-биохимические показатели пациентов двух групп представлены в табл. 1. Сравнительный анализ исходных показателей, таких как возраст, уровень АД, индекс массы тела (ИМТ), соотношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), концентрация общего ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов, ХС ЛПВП, соотношения глюкоза/инсулин (маркер инсулинорезистентности) показал, что 2 группы больных сопоставимы и не имеют достоверных различий. Большинство пациентов (около 65%) имели АГ I степени и 35% больных – АГ II степени по классификации ВОЗ/МОАГ (1999). Продолжительность АГ была в среднем 10 ± 1 лет. По средним величинам ИМТ и ОТ/ОБ пациенты с МС имели абдоминальное ожирение (ожирение I степени по ВОЗ, 1997). Нарушение липидного обмена характеризовалось в основном как выраженная гиперлипидемия IIb типа (сочетание гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии). Все пациенты имели нарушения толерантности к глюкозе (ВОЗ, 1999) и инсулинорезистентность, определенную как соотношение глюкозы (мг/дл) к инсулину (мкЕд/мл) (значение < 6) натощак и через 2 ч. Таким образом, пациенты с МС, включенные в исследование, относятся к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

В I группе больных после титрования (по окончании исследования) средняя доза эналаприла составила 17 ± 1 мг в сутки. В контрольной группе за время

Таблица 1. Клинико-биохимическая характеристика больных с МС, включенных в исследования

Параметры	I группа (эналаприл 17 мг)	II группа (контроль)
Уровень АД по офисному измерению, мм рт. ст.	159 ± 3	154 ± 3
Индекс массы тела, кг/м ²	$32,2 \pm 0,9$	$31,3 \pm 1,4$
Соотношение ОТ/ОБ	$0,93 \pm 0,01$	$0,90 \pm 0,03$
Общий ХС, мг/дл	$297 \pm 17,8$	$296,8 \pm 27$
ХС ЛНП, мг/дл	190 ± 17	194 ± 21
Триглицериды, мг/дл	341 ± 45	319 ± 69
ХС ЛВП, мг/дл	$36,8 \pm 3,2$	$39,7 \pm 4,7$
Соотношение глюкозы к инсулину натощак	$5,1 \pm 0,7$	$5,6 \pm 0,9$
Соотношение глюкозы к инсулину, через 2 часа после ТТГ	$3,3 \pm 0,2$	$3,8 \pm 0,5$

наблюдения гипотензивную терапию получали 65% больных. Из них 15% – принимали ингибиторы АПФ, 15% – бета блокаторы, 15% – диуретики и 20% – комбинированную (в основном препарата) терапию.

Изменения показателей суточного профиля АД на фоне 2 видов гипотензивной терапии

В контрольной группе больных получавших прежнюю гипотензивную терапию, уровни среднесуточного САД и ДАД снизились незначительно (-4%). В ос-

новной группе больных в конце 3-месячного лечения эналаприлом в средней дозе 17 мг/сут отмечалось существенное снижение усредненных показателей суточного САД (-10,7%) и ДАД (-8,6%). Эти изменения оказались статистически значимы по сравнению как с исходным уровнем ($p<0,01$), так и с контрольной группой ($p<0,05$). В обеих группах среднесуточная ЧСС практически не изменилась.

В группе с неконтролируемой гипотензивной терапией средние показатели САД, ДАД и ПАД

Таблица 2. Динамика показателей СМАД на фоне приема эналаприла 17 ± 1 мг в сутки в течение 12 нед

Параметры	До лечения	После лечения
Среднесуточные показатели		
САД, мм рт.ст.	$138,6\pm 3,3$	$123,5\pm 3,4^{**\#}$
ДАД, мм рт.ст.	$83,3\pm 1,8$	$76\pm 2,4^*$
ПАД, мм рт.ст.	$55,2\pm 1,4$	$47,5\pm 0,9^{**\#}$
ЧСС в мин	76 ± 2	77 ± 2
Среднедневные показатели		
САД, мм рт.ст.	$142\pm 3,5$	$127\pm 3,3^{**\#}$
ДАД, мм рт.ст.	$86,3\pm 1,9$	$79,2\pm 2,6^*$
ПАД, мм рт.ст.	$55,7\pm 1,6$	$47,7\pm 0,7^{**\#}$
Вариабельность САД, мм рт.ст.	$14,3\pm 0,6$	$13,5\pm 1,1$
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	$9,7\pm 0,56$	$10,7\pm 0,84$
Индекс времени САД, %	$51\pm 7,7$	$21,8\pm 4,9^{***}$
Индекс времени ДАД, %	$36,2\pm 6,3$	$22,2\pm 5,2^*$
ЧСС в мин	$79\pm 2,2$	$80,3\pm 2,2$
Средненочные показатели		
САД, мм рт.ст.	$126,7\pm 3,9$	$112\pm 3,8^{**\#}$
ДАД, мм рт.ст.	$74\pm 2,2$	$65\pm 2,4^{**}$
ПАД, мм рт.ст.	$52,5\pm 1,6$	$47\pm 1,48^{**\#}$
Вариабельность САД, мм рт.ст.	$11,7\pm 1$	$10,6\pm 0,7$
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	$9,8\pm 0,8$	$8,8\pm 0,6$
Индекс времени САД, %	$59\pm 9,5$	$32\pm 9,2^{*\#}$
Индекс времени ДАД, %	$28,2\pm 6,1$	$11,2\pm 4,1^*$
ЧСС в мин	$65\pm 2,1$	$65\pm 2,5$
Степень ночного снижения АД		
СИ САД, %	$10,8\pm 1,6$	$11,5\pm 1,7$
СИ ДАД, %	$14\pm 1,78$	$17,2\pm 1,9$
Примечание. * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ по сравнению с исходным уровнем, # $p<0,05$, ## $p<0,01$ по сравнению с контрольной группой.		

Таблица 3. Динамика показателей СМАД у больных с МС на фоне неконтролируемой гипотензивной терапии

Параметры	До лечения	После лечения
Среднесуточные показатели		
САД, мм рт.ст.	$139,3\pm 2,9$	$133,5\pm 3,5$
ДАД, мм рт.ст.	$83,8\pm 2,0$	$80\pm 2,5$
ПАД, мм рт.ст.	$55,5\pm 0,87$	$53\pm 1,04?$
ЧСС в мин	$75\pm 2,2$	$73\pm 1,6$
Среднедневные показатели		
САД, мм рт.ст.	$141,7\pm 2,9$	$136\pm 3,87$
ДАД, мм рт.ст.	$86,4\pm 2,1$	$83,1\pm 2,7$
ПАД, мм рт.ст.	$55,3\pm 0,7$	$53\pm 1,1?$
Вариабельность САД, мм рт.ст.	$13,8\pm 1,04$	$12,5\pm 0,5$
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	$10,4\pm 0,45$	$10,6\pm 0,78$
Индекс времени САД, %	$51,7\pm 7,3$	$33,5\pm 9,5?$
Индекс времени ДАД, %	$41\pm 6,5$	$29,3\pm 7,5$
ЧСС в мин	$79,5\pm 2,3$	$77,4\pm 1,7$
Средненочные показатели		
САД, мм рт.ст.	$130\pm 3,4$	$125\pm 3,1$
ДАД, мм рт.ст.	75 ± 2	$72,6\pm 2,4$
ПАД, мм рт.ст.	$54,7\pm 1,4$	$52\pm 0,7?$
Вариабельность САД, мм рт.ст.	$10,7\pm 1$	$11,8\pm 1,1$
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	$10,9\pm 0,9$	$10,2\pm 1,1$
Индекс времени САД, %	69 ± 9	56 ± 8
Индекс времени ДАД, %	$34,3\pm 6,47$	$24\pm 7,9$
ЧСС в мин	$62\pm 1,9$	$62\pm 2,2$
Степень ночного снижения АД		
СИ САД, %	$8,2\pm 1,7$	$8,5\pm 1,3$
СИ ДАД, %	13 ± 2	$14,3\pm 1$
Примечание. $\geq 0,1<p>0,05$ тенденция к снижению по сравнению с исходным уровнем		

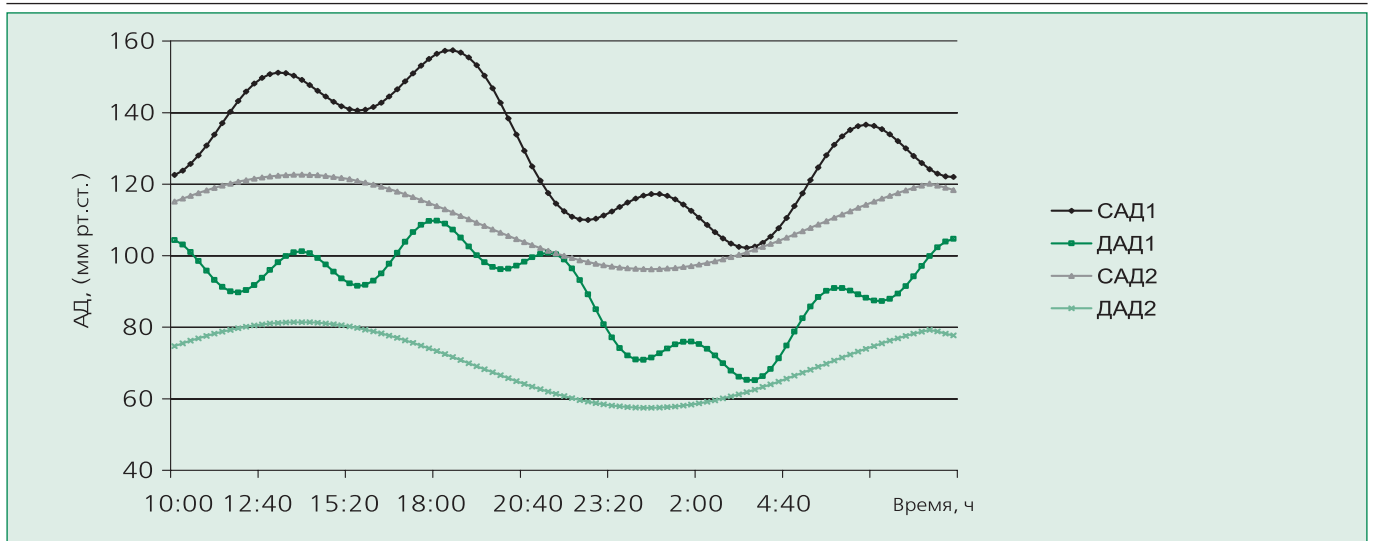


Рис. 1. Суточная динамика АД (эналаприл 20 мг в сутки)

фактически не подверглись изменению; их снижение составило 3,7, 3,8 и 4% соответственно, тогда как в группе больных, получавших эналаприл, отмечена большее снижение этих показателей (в 2 раза) по сравнению с контрольной группой. Снижение САД (-10%), ДАД (-8%) и ПАД (-14%) оказалось статистически значимыми по сравнению с контрольной группой (за исключением средненочного ДАД). Аналогичные изменения выявлены и по средненочным показателям САД, ДАД и ПАД. Снижение этих параметров в среднем лишь на 3-4% позволяет сделать вывод об отсутствии достаточного гипотензивного эффекта в контрольной группе. В группе лечения эналаприлом зарегистрировано статистически выраженное снижение средних значений АД в ночной период: САД на 11%, ДАД на 11% и ПАД на 10%. Типичные изменения суточного профиля АД на фоне 2 видов антигипертензивной терапии продемонстри-

рованы на рис. 2, 3.

В настоящем исследовании мы анализировали еще один важный параметр - ПАД, которое является индикатором повышенной ригидности крупных артериальных сосудов и выступает в качестве независимого фактора риска ССЗ. Оценка уровня ПАД при СМАД имеет ряд преимуществ: результаты в меньшей степени подвержены тревожной реакции больного на измерение и характеризуются лучшей воспроизводимостью. [8] Привлекают внимание исходные усредненные уровни амбулаторного ПАД в обследованных группах больных. Средний уровень 24-часового ПАД в группах больных с МС превышает условную норму для СМАД, предложенную P. Verdecchia – 53 мм рт.ст. [9]. На фоне лечения эналаприлом регистрировалось снижение ПАД на 14%, что привело к "нормализации" его уровня. Более того, это изменение оказалось достоверно более значимым по сравнению с кон-

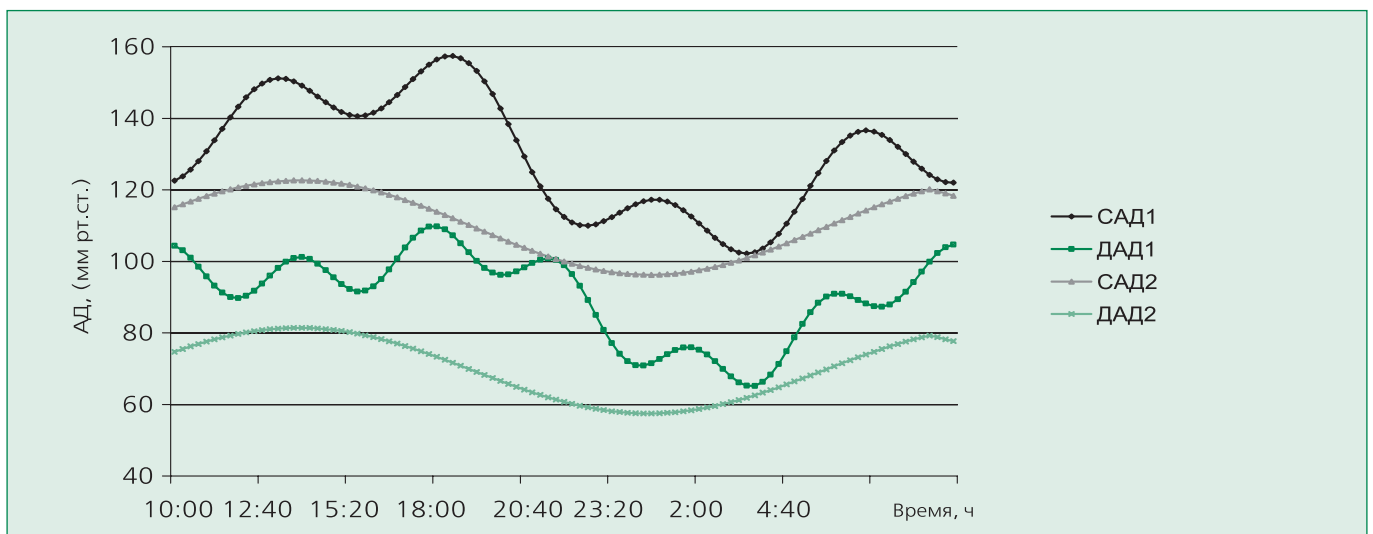


Рис. 2. Суточная динамика АД (неконтролируемая гипотензивная терапия)

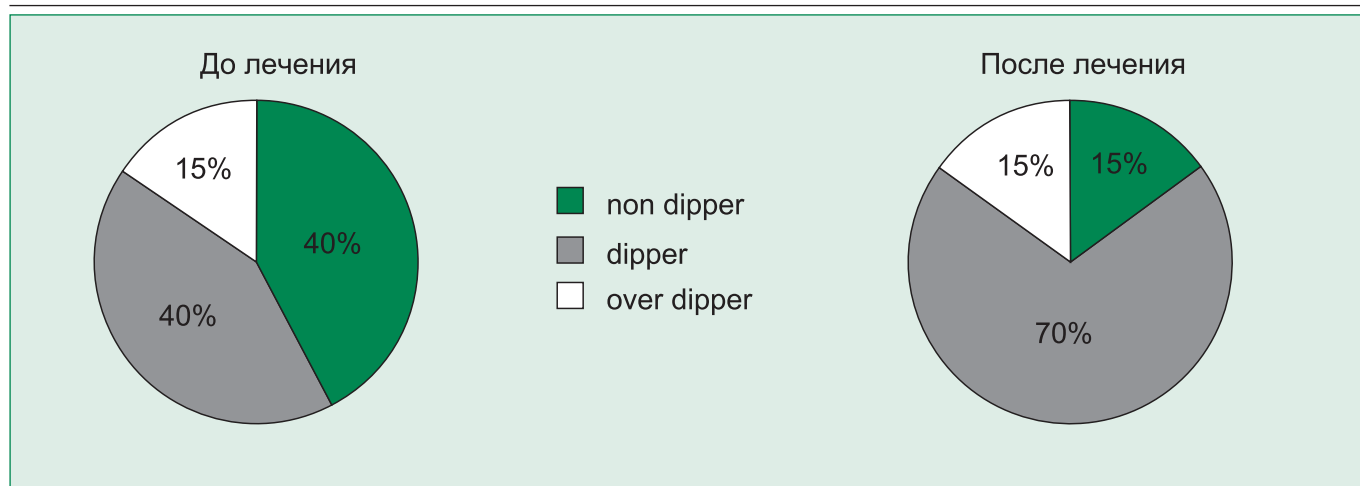


Рис. 3. Степень ночного снижения АД на фоне лечения эналаприлом у больных с МС

трольной группой, в которой снижение ПАД составило лишь 4,5%.

Таким образом, ингибитор АПФ эналаприл в среднетерапевтической дозе существенно превосходит неконтролируемую гипотензивную терапию по снижению усредненных величин систолического, диастолического и пульсового АД.

Динамика индекса времени в двух временных интервалах при обычной гипотензивной терапии и монотерапии эналаприлом

При анализе суточного профиля АД используется важный показатель – нагрузка давлением. Этот параметр позволяет количественно оценить эпизоды повышения АД. Индекс времени (ИВ), в течение которого АД превышает пороговый уровень в отдельные временные интервалы, является наиболее часто применяемым маркером нагрузки давлением. Повышенный индекс времени характеризует гиперبارическую нагрузку на органы-мишени, т.к. выявлена

связь между массой левого желудочка, диастолической функцией левого желудочка и нагрузкой давлением [10]. Исходно индекс времени САД и ДАД в обеих группах двукратно превышает условную норму. В контрольной группе снижение индекса времени среднесуточного САД и ДАД оказалась недостоверным: -41% ($0,1 < p > 0,05$) и -17% соответственно. В группе больных, получавших эналаприл, отмечалось статистически значимое снижение нагрузки систолическим и диастолическим давлением в дневные часы (-53 и -30% соответственно).

На фоне обычной гипотензивной терапии снижение индекса времени САД на 18% и ДАД на 35% не достигает достоверных значений, а в группе монотерапии эналаприлом регистрировано значительное уменьшение индекса времени САД и ДАД (56 и 73% соответственно).

Таким образом, 12-недельная терапия эналаприлом приводит к существенному снижению нагрузки давлением в дневное и ночное время. На фоне неконт-

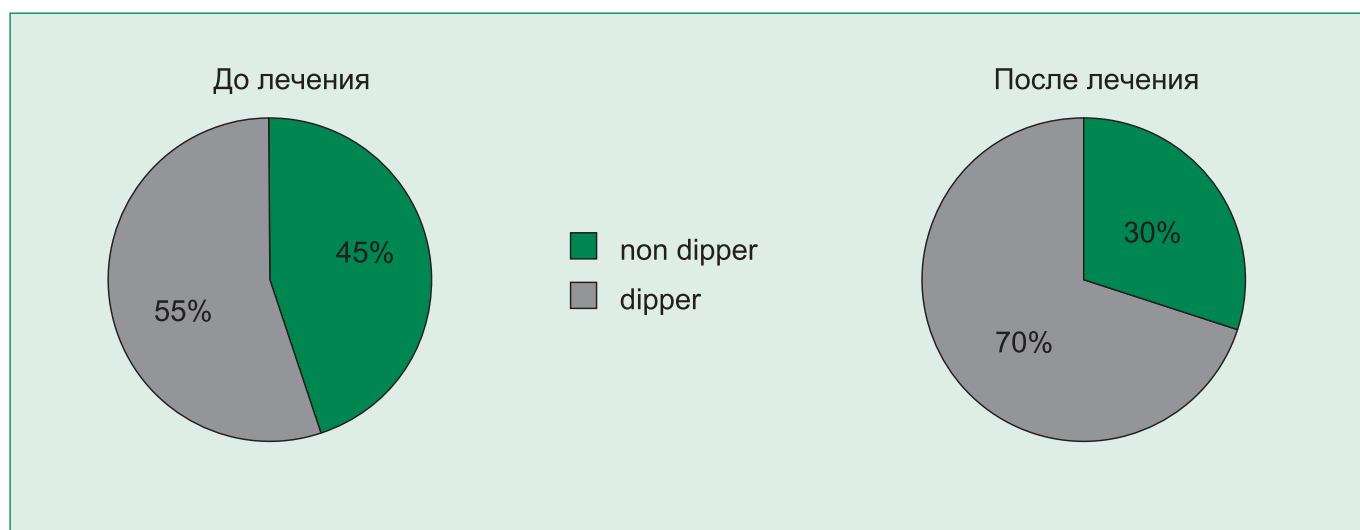


Рис. 4. Степень ночного снижения АД на фоне неконтролируемой гипотензивной терапии у больных с МС

тролируемой гипотензивной терапии сохраняется высокая нагрузка давлением в 2 временных интервалах.

Вариабельность АД у больных с МС на фоне гипотензивной терапии

Вариабельность АД отражает все отклонения АД от кривой суточного ритма. В последнее время высокое значение вариабельности АД рассматривается как независимый фактор поражения органов-мишеней [11]. В работах некоторых отечественных исследователей этот показатель не различался у пациентов с сочетанием АГ и инсулинорезистентности и АГ без инсулинорезистентности. Большинство исследователей отмечают рост вариабельности АД по мере прогрессирования АГ [12]. В нашем исследовании вариабельность АД в обеих группах была равнозначна и находилась в пределах нормы (менее 15 мм рт ст днем и ночью для САД и 14 мм рт ст днем и 12 мм рт ст ночью для ДАД) [12]. На фоне проведенной терапии в I и II группах среднедневная и средненочная вариабельность АД существенно не изменились.

Влияние гипотензивной терапии на степень ночного снижения АД у больных с МС

Многочисленные исследования продемонстрировали существенное увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений и цереброваскулярных заболеваний при нарушении суточного профиля АД за счет недостаточного снижения АД ночью [13]. В настоящем исследовании анализ исходного суточного профиля АД показал, что в обеих группах 40-45% больных с МС были "non-dipper" (значения СИ САД либо ДАД в пределах 0-10%), в то время как остальные больные относились к категории "dipper" (значения СИ 10-20 %), а в I группе 15% больных имели повышенную степень ночного снижения (значение СИ > 20%). На фоне 3- месячного лечения эналаприлом увеличение средних значений суточного индекса не достигли статистически значимых величин, но при этом число дипперов увеличилось почти в 2 раза за счет восстановления ночного снижения АД у "non-dipper". В контрольной группе подобные сдвиги менее выражены.

Таким образом у больных с МС 12-недельная терапия эналаприлом в среднесуточной дозе 17 ± 1 мг в сутки по сравнению с обычной гипотензивной терапией с нежестким контролем АД достоверно больше снижает среднедневные, средненочные показатели и нагрузки давлением АД, что сочетается с тенденцией к нормализации суточного профиля АД у больных с МС.

Следовательно эналаприл (Энам) может широко применяться для коррекции нарушений суточного профиля АД у больных с МС.

Литература

1. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab. 2003 June; 88(6):2399-403.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program. JAMA. 2001;285:2486-97
3. Мамедов М.Н. Артериальная гипертензия в рамках метаболического синдрома: особенности течения и принципы медикаментозной коррекции. Кардиология. 2004; том 44 (4):95-100
4. Зимин Ю.В., Козлова Л.И., Родоманченко Т.В., Кольцова Л.В. Структурно-функциональные изменения миокарда, систолическая и диастолическая функции левого желудочка сердца у больных с метаболическим вариантом гипертонической болезни. Кремлевская медицина. 1999;2:28-31
5. Fagard R, Van Den Enden M, Leeman M, Warling X. Survey on treatment of hypertension and implementation of World Health Organization/International Society of Hypertension risk stratification in primary care in Belgium. J Hypertens. 2002 Jul; 20(7):1297-302.
6. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертензии. Из-во Информатик. Москва 1999 год: стр 126-148
7. What's what. A guide to acronyms for cardiovascular trials. 4th edition. Excerpta Medica 1999
8. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C. Ambulatory pulse pressure - a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. Hypertension 1998;32:983-98
9. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure. Current evidence and clinical implications. Hypertension 2000; 35:844-851
10. Imai Y., Abe K., Munakata M. Circadian blood pressure variations under different pathophysiological conditions. J Hypertens 1990; 8(suppl.7): S125-32
11. Fratolla A., Parati G., Cuspidi C. Et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability. J Hypertens 1993; 11:1133-7
12. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. Суточное мониторирование артериального давления. Методические вопросы. Москва, 1997
13. O'Brien E, Sheridan R, O'Malley K. Dippers and non-dippers (letter). Lancet. 1988;2:397
14. Kario K., Matsuo T., Kobayashi H. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Hypertension 1996; 27:130-5

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ЛОЗАРТАНА И ГИДРОХЛОРТИАЗИДА В АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Р.М. Линчак, К.М. Шумилова, А.Д. Мартынюк, Т.А. Гусаим,
Е.В. Семенова, Л.Г. Жирова, С.А. Бойцов

Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Росздрава, Москва

Применение комбинированного препарата лозартана и гидрохлортиазид в антигипертензивной терапии

Р.М. Линчак, К.М. Шумилова, А.Д. Мартынюк, Т.А. Гусаим, Е.В. Семенова, Л.Г. Жирова, С.А. Бойцов
Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Росздрава, Москва

Цель. Оценить эффективность и безопасность комбинированного гипотензивного препарата Лозап Плюс (50 мг лозартана и 12,5 мг гидрохлортиазид) у больных артериальной гипертензией (АГ) I-III степени, имеющих высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск.

Материал и методы. Обследовано 30 больных АГ I-III степени (13 мужчин и 17 женщин в возрасте $51,9 \pm 1,9$ лет). В течение 12 недель больные получали Лозап Плюс (Zentiva, Чехия) однократно утром. Проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиографию, биохимическое исследование крови, определяли микроальбуминурию (МА), изучали качество жизни.

Результаты. Через 2 нед терапии отмечено снижение офисного систолического артериального давления (АД), а через 4 нед - диастолического АД. Через 12 нед лечения снижение АД стало более значимым. Целевого систолического и диастолического АД достигли 83,3 и 90% больных соответственно. Снижалось систолическое АД за сутки (с $141,9 \pm 1,9$ до $128,6 \pm 0,8$ мм рт. ст., $p < 0,001$), за день (с $146,8 \pm 2,6$ до $135,8 \pm 1,0$ мм рт. ст., $p < 0,01$) и за ночь (с $131,5 \pm 1,9$ до $118,8 \pm 1,9$ мм рт. ст., $p < 0,001$). Также снижалось диастолическое АД суточное (с $91,7 \pm 1,8$ до $78,7 \pm 1,6$ мм рт. ст. $p < 0,05$), дневное (с $94,3 \pm 1,3$ до $85,0 \pm 1,2$ мм рт. ст. $p < 0,05$) и ночное (с $83,5 \pm 2,0$ до $71,2 \pm 1,7$ мм рт. ст. $p < 0,01$). Уменьшались суточная вариабельность АД, индекс времени АД и величина утреннего повышения АД (с $37,6 \pm 2,0$ до $23,9 \pm 1,9$ мм рт. ст., $p < 0,001$). Через 12 недель терапии Лозапом Плюс у большинства больных отмечена нормализация суточного профиля АД. Лечение приводило к уменьшению доли больных с гипертрофией миокарда (с 50 до 30%, $p < 0,01$), а также больных с нарушением диастолической функции левого желудочка (с 43,3% до 30%, $p < 0,05$). Терапия Лозапом Плюс в течение 12 недель сопровождалась уменьшением МА с $56,7 \pm 1,1$ до $9,0 \pm 0,5$ мг/л. Лозап Плюс показал метаболическую безопасность при оценке динамики показателей углеводного, липидного, азотистого и электролитного обмена. К 12-й неделе лечения отмечено повышение качества жизни больных.

Заключение. Лозап Плюс эффективный антигипертензивный препарат, обладающий кардио- и нефропротективным действием, который не вызывает метаболических нарушений и улучшает качество жизни больных АГ.

Ключевые слова: лозартан, гидрохлортиазид, артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда, микроальбуминурия, качество жизни.
РФК 2006; 1:18-24

Antihypertensive treatment with combined drug of losartan and hydrochlorothiazide

R.M. Linchak, K.M. Shumilova, A.D. Martinyuk, T.A. Gusaim, E.V. Semyonova, L.G. Zhirona, S.A. Boitsov
National Pirogov medico-surgical centre of Roszdrav, Moscow

Aim: to evaluate efficiency and safety of the combined antihypertensive drug Lozap Plus (50 mg losartan, 12,5 mg hydrochlorothiazide) in patients with arterial hypertension (AH) of I-III grade with high and very high cardiovascular risk.

Material and methods: 30 patients with AH of I-III grade (13 men and 17 women aged 51.9 ± 1.9) were observed. Patients received Lozan Plus (Zentiva, Czech Republic) 1 time in the morning during 12 weeks. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), echocardiography, biochemical blood analysis were carried out, microalbuminuria (MA) was determined, quality of life was assessed.

Results: After 2 weeks of therapy decrease in office systolic blood pressure (BP) was observed, and after 4 weeks - in diastolic BP. After 12 weeks of treatment decrease in BP became more significant. Target systolic and diastolic BP was reached in 83.3% and 90% of patients respectively. Decrease in systolic BP was observed in 24 hrs. (from 141.9 ± 1.9 to 128.6 ± 0.8 mmHg, $p < 0.001$), in daytime (from 146.8 ± 2.6 to 135.8 ± 1.0 mmHg, $p < 0.01$) and in nighttime (from 131.5 ± 1.9 to 118.8 ± 1.9 mmHg, $p < 0.001$). Diastolic BP also decreased: in 24 hrs. (from 91.7 ± 1.8 to 78.7 ± 1.6 mmHg, $p < 0.05$), in daytime (from 94.3 ± 1.3 to 85.0 ± 1.2 mmHg, $p < 0.05$) and in nighttime (from 83.5 ± 2.0 to 71.2 ± 1.7 mmHg, $p < 0.01$). Daily variability of BP, time index of BP and morning BP rise (from 37.6 ± 2.0 to 23.9 ± 1.9 mmHg, $p < 0.001$) reduced. Normalization of daily profile of BP was observed in the majority of patients after 12 weeks of Lozap Plus therapy. Treatment resulted in reduction of number of patients with myocardial hypertrophy (from 50% to 30%, $p < 0.01$), and of patients with diastolic dysfunction of left ventricle (from 43.3% to 30%, $p < 0.05$). Therapy with Lozap Plus during 12 weeks was followed by decrease in MA from 56.7 ± 1.1 mg/l to 9.0 ± 0.5 mg/l. Lozap Plus demonstrated metabolic safety by assessing carbohydrate, lipid, nitric and electrolyte blood parameters. Increase in quality of life was observed by week 12 of treatment.

Conclusion: Lozap Plus is efficient antihypertensive drug providing cardio- and nephroprotection, which doesn't cause metabolic disturbances and improves quality of life of hypertensive patients.

Key words: losartan, hydrochlorothiazide, arterial hypertension, myocardial hypertrophy, microalbuminuria, quality of life
Rational Pharmacother. Card. 2006; 1:18-24

С конца 50-х годов XX века, когда был синтезирован первый действительно обладавший антигипертензивным действием препарат хлортиазид, завершились десятки рандомизированных многоцентровых исследований, показавших, что применение диуретиков (Д), как и появившихся несколько позже бета-адреноблокаторов (БАБ), приводит не только к выраженному снижению уровня артериального давления (АД), но и к уменьшению сердечно-сосудистой летальности, частоты развития инсультов и инфарктов миокарда. С появлением «новых» классов антигипертензивных средств (АГС), таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты кальция (АК), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР) закономерно возникает вопрос о том, какие препараты наиболее эффективны как антигипертензивные средства, а также как они способны влиять на прогноз заболевания.

На рубеже прошлого и нынешнего столетия в результате многочисленных клинических исследований (CAPPP, Stop-Hypertension, NORDIL, INSIGHT, LIFE и др.) было показано, что антигипертензивная эффективность «старых» (Д и БАБ) и «новых» (иАПФ, АК, БАР) препаратов приблизительно одинакова. Однако влияние исследуемых классов АГС на прогноз заболевания не всегда было однозначным.

Проведенные исследования показали, что для достижения целевого уровня АД в большинстве случаев требуется применение 3 и даже 4 препаратов. Так, в крупнейшем испытании ALLHAT с общим числом участников более 43 тысяч в 62% случаев потребовалось назначение 2 и более антигипертензивных средств для достижения этой цели.

Результаты этих исследований нашли свое отражение в последних международных и отечественных рекомендациях по диагностике и лечению АГ: Европейских обществ по гипертензии и кардиологии (2003) и Всероссийского научного общества кардиологов (2004) [5,13]. Тактика лечения больного с повышенным АД определяется такими параметрами, как уровень АД, наличие факторов риска, признаков поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний. При этом подчеркивается, что назначение комбинации АГС оправдано уже на первом этапе лечения заболевания, особенно при АГ II-III степени, наличии поражения органов-мишеней и ассоциированных состояний. Следует отметить, что в клинической практике у большинства пациентов присутствуют такие признаки, следовательно, комбинированная антигипертензивная терапия должна быть назначена в большинстве случаев верифицированной АГ.

Комбинация препаратов, снижающих АД, имеет ряд преимуществ перед монотерапией.

- Потенцирование гипотензивной эффективности за счет воздействия на разные пути патогенеза АГ.
- Усиление органопротективной эффективности в плане обратного ремоделирования сердечно-сосудистой системы, в частности гипертрофии миокарда и микроальбуминурии.
- Уменьшение вероятности развития побочных эффектов за счет использования более низких дозировок препаратов при их комбинации, а также нивелирования активности контррегуляторных систем (например, диуретики предупреждают задержку натрия и жидкости, развивающуюся на фоне приема бета-блокаторов, при их совместном приеме).

Показано, что наибольшим потенциалом в комбинации с другими классами препаратов обладают диуретики.

В клинической практике наибольшее распространение получила комбинация иАПФ+Д или БАР+Д. Последняя обладает высокой универсальностью, что позволяет назначать ее практически любому пациенту, особенно в возрасте старше 45-50 лет, поскольку непосредственные механизмы действия указанных препаратов «перекрывают» наиболее значимые пути патогенеза АГ: активацию ренин-ангиотензиновой (РАС) и симпатической нервной (СНС) систем и увеличение объема циркулирующей плазмы. Воздействием на различные патогенетические механизмы объясняется и высокая гипотензивная активность такой комбинации, позволяющей достичь целевого уровня АД у 75-85% больных АГ. Сочетание этих препаратов позволяет нивелировать активацию контррегуляторных механизмов, неизбежно включающихся при терапии одним из них, что приводит к значительному уменьшению частоты побочных эффектов. В частности, БАР и иАПФ предупреждают гиперактивацию СНС и РАС, развивающуюся на фоне приема только диуретиков.

Преимуществом фиксированных комбинаций перед монотерапией является также повышение приверженности пациента к лечению за счет простоты назначения; уменьшение стоимости терапии.

В настоящее время появились первые данные рандомизированных исследований по сравнительной эффективности различных комбинаций антигипертензивных препаратов. Так, в недавно завершившемся испытании ASCOT совместное применение иАПФ и АК при лечении больных АГ показало лучшую эффективность по сравнению с комбинацией БАБ и Д. В этом направлении необходимы дальнейшие исследования.

Целью настоящей работы стала оценка эффективности и безопасности приема комбинированного антигипертензивного препарата Лозап Плюс (с

фиксированными дозами лозартана 50 мг и гидрохлортиазида 12,5 мг) у больных АГ I-III степени, имеющих высокий и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы

Обследовали 30 человек (13 мужчин и 17 женщин), средний возраст $51,9 \pm 1,9$ лет с АГ, без клинических форм ишемической болезни сердца (ИБС). АГ верифицировали при повышении АД более 140/90 мм рт. ст. У большинства пациентов (60%) была II степень гипертензии, у 26,7% - I степень и у 13,3% - III степень АГ. У всех больных был исключен симптоматический генез АГ. В течение 12 нед наблюдения все пациенты получали однократно утром препарат Лозап Плюс (Zentiva, Чехия).

Суточное мониторирование АД (СМАД) по стандартному протоколу осуществляли с помощью портативной системы TM-2421 (AND, Япония). Рассчитывали среднесуточные, среднедневные и средненочные показатели систолического (САДсут, САДд и САДн соответственно) и диастолического (ДАДсут, ДАДд, ДАДн соответственно) АД. Производили расчет индекса времени (ИВ - процент значений АД, превышающих днем 140 мм рт. ст. для систолического АД и 90 мм рт. ст. - для диастолического и ночью - 120 мм рт. ст. для систолического и 80 мм рт. ст. - для диастолического) и вариабельности АД (ВАР - стандартное отклонение от средних значений) для всех временных интервалов. Кроме того, рассчитывали величину утреннего повышения (УП) и скорость утреннего повышения для САД и ДАД.

Эхокардиографическое исследование выполняли на аппарате ACUSON SEQUOIA (США). Определяли толщину миокарда задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП), конечный систолический (КСР) и диастолический (КДР) размеры ЛЖ, передне-задний размер левого предсердия (ЛП). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.V. Devereux (1977). Отношение ММЛЖ к площади поверхности тела определяли как индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). Оценивали систолическую (по величине фракции выброса - ФВ) и диастолическую (по соотношению пиковых скоростей наполнения ЛЖ в фазы быстрого и медленного заполнения Е/А, времени изоволюмического расслабления миокарда) функции ЛЖ.

Для выявления скрытого поражения почек определяли микроальбуминурию (МА) с помощью тест-полосок. Микроальбуминурией считали концентрацию альбумина в моче от 20 до 200 мг/л.

Биохимическое исследование крови с определением концентраций холестерина, триглицеридов,

глюкозы, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, калия и натрия производили на аппарате «Spectrum» (США).

С помощью протокола «The Goeteborg Quality of Life Instrument» исходно, через 4 и 12 нед терапии изучали качество жизни исследуемых пациентов по балльной системе. Наилучшему качеству жизни соответствовало 15 баллов, наихудшему - 75.

Результаты и обсуждение

Динамика клинического артериального давления. В течение всего наблюдения отмечалось устойчивое снижение как систолического, так и диастолического АД, причем уже через 2 нед терапии уменьшение САД стало достоверным (снижение со $162,7 \pm 2,4$ до $142,7 \pm 1,7$ мм рт. ст., $p < 0,05$). Для диастолического АД значимые различия были выявлены через 4 нед терапии (уменьшение с $95,5 \pm 1,9$ до $81,1 \pm 1,3$ мм рт. ст., $p < 0,05$). Через 12 нед лечения степень снижения АД была еще более значимой - $130,9 \pm 1,5$ мм рт. ст. ($p < 0,01$) для систолического и $76,6 \pm 1,3$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) для диастолического АД.

Помимо степени снижения АД, важным показателем эффективности гипотензивной терапии является процент достижения целевого уровня АД. Было отмечено, что лечение препаратом Лозап Плюс привело к снижению систолического АД до уровня 140 мм рт. ст. и ниже (для больных сахарным диабетом 130 мм рт. ст.) в 83,3% случаев. Достичь целевого уровня диастолического АД (90 мм рт. ст., а при сопутствующем сахарном диабете 80 мм рт. ст.) удалось у 90% больных, а при оценке этого параметра одновременно по САД и ДАД - в 80% случаев.

Наши данные еще раз подтвердили антигипертензивную эффективность сочетанного приема

Таблица 1. Показатели суточного мониторирования АД у больных АГ на фоне терапии препаратом Лозап Плюс

Показатель	Исходно	Через 12 нед	p
САДсут, мм рт. ст.	$141,9 \pm 1,9$	$128,6 \pm 0,8$	$< 0,001$
САДд, мм рт. ст.	$146,8 \pm 2,6$	$135,8 \pm 1,0$	$< 0,01$
САДн, мм рт. ст.	$131,5 \pm 1,9$	$118,8 \pm 1,9$	$< 0,001$
ДАДсут, мм рт. ст.	$91,7 \pm 1,8$	$78,7 \pm 1,6$	$< 0,05$
ДАДд, мм рт. ст.	$94,3 \pm 1,3$	$85,0 \pm 1,2$	$< 0,05$
ДАДн, мм рт. ст.	$83,5 \pm 2,0$	$71,2 \pm 1,7$	$< 0,01$
ВАРСАДсут, мм рт. ст.	$19,6 \pm 0,7$	$16,3 \pm 0,5$	$< 0,001$
ВАРДАДсут, мм рт. ст.	$17,1 \pm 0,4$	$14,9 \pm 0,2$	$< 0,01$
ИВСАДсут, %	$52,7 \pm 5,0$	$28,0 \pm 3,5$	$< 0,001$
ИВДАДсут, %	$60,3 \pm 4,2$	$29,7 \pm 2,8$	$< 0,001$
УПСАД, мм рт. ст.	$43,1 \pm 2,7$	$36,1 \pm 2,1$	$< 0,05$
УПДАД, мм рт. ст.	$37,6 \pm 2,0$	$23,9 \pm 1,9$	$< 0,001$

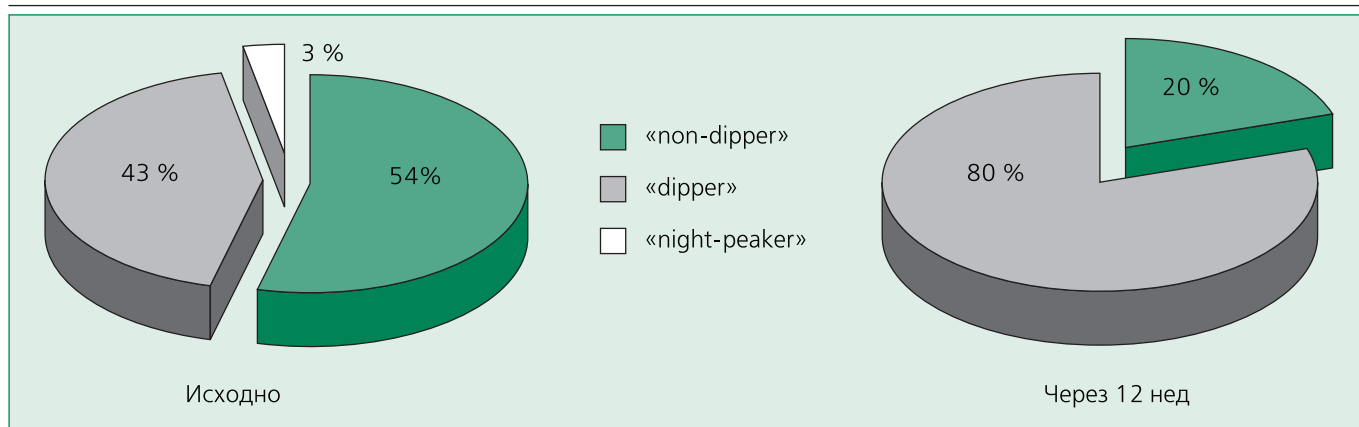


Рис. 1. Суточный профиль систолического АД у больных АГ исходно и через 12 нед терапии Лозапом Плюс.

лозартана (50 мг) и гидрохлортиазида (12,5 мг), входящих в виде фиксированной комбинации в препарат Лозап Плюс, у больных АГ I-III степени. К настоящему времени результаты многочисленных рандомизированных исследований (CAPPP, LIFE, STOP – Hypertension, ALLHAT и др.) убедительно продемонстрировали преимущества комбинированной антигипертензивной терапии над монотерапией. Совместное применение БАР и Д целесообразно благодаря одновременному влиянию на различные механизмы повышения АД, в частности, лозартан подавляет активность РАС и СНС, а гидрохлортиазид, стимулируя натрийурез, уменьшает объем циркулирующей плазмы. В результате потенцируется гипотензивный эффект каждого из этих препаратов.

Суточный профиль артериального давления.

Не менее интересна оценка показателей суточного мониторингирования АД на фоне терапии Лозапом Плюс (табл. 1). Результаты СМАД свидетельствуют о высоко достоверном снижении систолического АД за сутки (с $141,9 \pm 1,9$ до $128,6 \pm 0,8$ мм рт. ст., $p < 0,001$), за день (с $146,8 \pm 2,6$ до $135,8 \pm 1,0$ мм рт. ст., $p < 0,01$) и за ночь (с $131,5 \pm 1,9$ до $118,8 \pm 1,9$ мм рт. ст., $p < 0,001$). Подобная тенден-

ция наблюдается и в отношении диастолического АД: суточные значения ДАД уменьшились с $91,7 \pm 1,8$ до $78,7 \pm 1,6$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), дневные – с $94,3 \pm 1,3$ до $85,0 \pm 1,2$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) и ночные – с $83,5 \pm 2,0$ до $71,2 \pm 1,7$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). Терапия препаратом Лозап Плюс привела к достоверному уменьшению таких показателей, как суточная вариабельность АД (САД – с $19,6 \pm 0,7$ до $16,3 \pm 0,5$ мм рт. ст., $p < 0,001$, для ДАД – с $17,1 \pm 0,4$ до $14,9$ мм рт. ст., $p < 0,01$) и индекс времени АД, характеризующий «нагрузку давлением» (с $52,7 \pm 5,0$ до $28,0 \pm 3,5$ % для САД и с $60,3 \pm 4,2$ до $29,7 \pm 2,8$ % – для ДАД, $p < 0,001$). Отмечено также снижение величины утреннего повышения как систолического (с $43,1 \pm 2,7$ до $36,1 \pm 2,1$ мм рт. ст., $p < 0,05$), так и диастолического АД (с $37,6 \pm 2,0$ до $23,9 \pm 1,9$ мм рт. ст., $p < 0,001$).

В соответствии со значениями суточного индекса были определены варианты суточного профиля АД у обследуемых больных исходно и через 12 нед терапии Лозапом - Плюс (рис. 1,2). Обращает на себя внимание тот факт, что на момент включения в исследование нормальный тип суточного ритма САД, для которого характерно адекватное снижение этого показателя в ночные часы, – «dipper» регистрировался

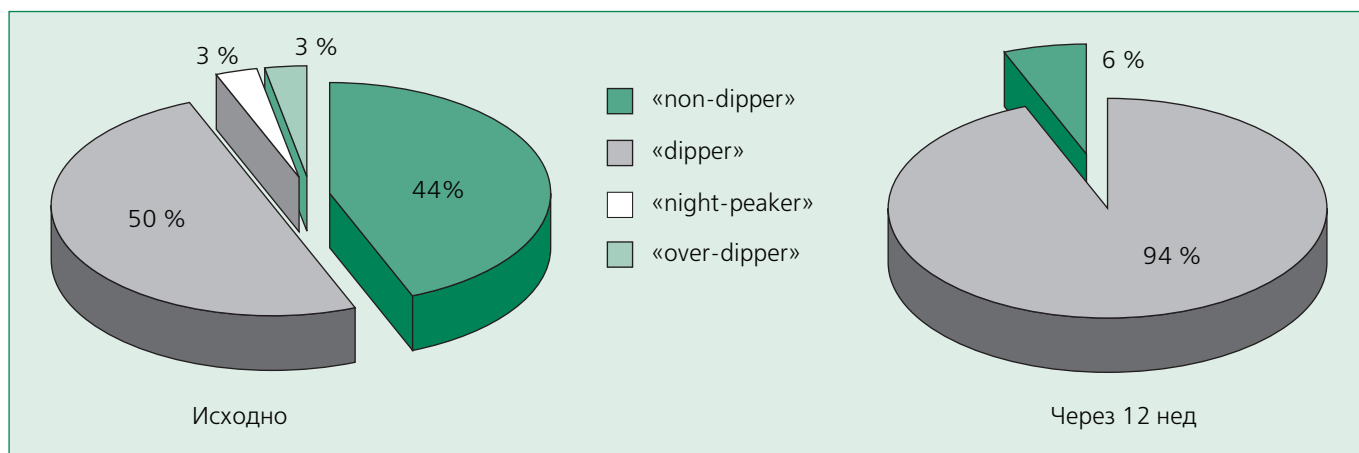


Рис. 2. Суточный профиль диастолического АД у больных АГ исходно и через 12 нед терапии Лозапом Плюс.

только у 43% испытуемых. Превалирующим является вариант «non-dipper» (54%) с недостаточным уменьшением САД ночью. У одного больного (3%) ночью регистрировались более высокие значения САД, чем днем, вариант «night-peaker». Через 12 нед терапии Лозапом Плюс у большинства обследуемых (80%) уже определялся нормальный тип суточного профиля САД – «dipper».

При анализе исходного суточного ритма диастолического АД только у половины пациентов определялось нормальное распределение этого показателя в течение дня и ночи – «dipper» (50%). В 44% регистрировался вариант «non-dipper», в 3% – «night-peaker» и еще в 3% – «over-dipper», для которого характерно чрезмерное снижение ДАД в ночное время. Через 12 нед терапии препаратом Лозап Плюс в подавляющем большинстве случаев (94%) суточный ритм нормализовался.

Эти данные представляются нам важными, поскольку к настоящему времени получены многочисленные доказательства высокой прогностической значимости некоторых показателей СМАД при АГ. В частности, были установлены прямые связи между среднесуточными значениями АД, повышенной вариабельностью и степенью поражения органов-мишеней (гипертрофия миокарда, ангиопатия сетчатки и нефропатия) [2,7,10]. Можно полагать, что выявленное в нашем исследовании положительное влияние препарата Лозап Плюс на исследуемые параметры СМАД позволит опосредованно повлиять и на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у больных АГ.

Получены убедительные доказательства неблагоприятной роли патологических типов суточного профиля АД не только в плане развития структурных изменений сердечно-сосудистой системы, но и ишемических поражений сердца и головного мозга [3,12]. Как показано в нашем исследовании, терапия препаратом Лозап Плюс сопровождается значитель-

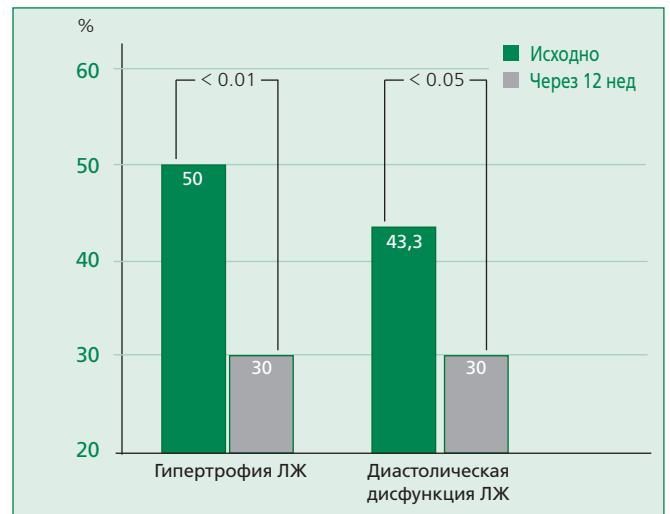


Рис. 3. Частота выявления гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка у больных АГ исходно и через 12 нед терапии препаратом Лозап Плюс.

ным уменьшением частоты патологических вариантов циркадного ритма АД.

Сердечная гемодинамика. Практически все изучаемые параметры внутрисердечной гемодинамики, которые оценивались исходно и через 12 нед терапии препаратом Лозап Плюс, не выходили за рамки нормальных показателей (табл. 2). Исключением стали лишь исходные показатели толщины ЗСЛЖ ($11,9 \pm 0,3$ мм) и МЖП ($12,1 \pm 0,3$ мм), свидетельствовавшие о наличии гипертрофии миокарда ЛЖ, которая была выявлена у 50% пациентов (рис. 3). Высоким оказался и процент диастолической дисфункции ЛЖ – 43,3%.

На фоне лечения было отмечено достоверное уменьшение доли лиц с гипертрофией ЛЖ (с 50 до 30%, $p < 0,01$), а также больных с признаками нарушения диастолической функции ЛЖ (с 43,3 до 30%, $p < 0,05$). Обращает на себя внимание отчетливая тенденция к уменьшению толщины миокарда ЗСЛЖ (с $11,9 \pm 0,3$ до $11,3 \pm 0,2$ мм) и особенно МЖП (с $12,1 \pm 0,3$ до $11,4 \pm 0,2$ мм).

Фремингемское исследование показало, что гипертрофия миокарда ЛЖ является независимым предиктором неблагоприятного исхода при АГ. Наличие гипертрофии увеличивает риск развития инфаркта миокарда в 4 раза, инсульта – в 6-12 раз, сердечной недостаточности – в 14 раз. В связи с этим уменьшение гипертрофии миокарда ЛЖ может оправданно считаться отдельной стратегической целью терапии больных АГ. Наши данные свидетельствуют о высокой эффективности препарата Лозап Плюс. Кроме того, Лозап Плюс способен улучшать и диастолическую функцию ЛЖ, которая во многом определяется величиной массы миокарда ЛЖ.

Таблица 2. Показатели эхокардиографии у больных АГ на фоне терапии препаратом Лозап Плюс

Показатель	Исходно	Через 12 нед
КСР, мм	$29,5 \pm 0,6$	$28,9 \pm 0,5$
КДР, мм	$48,8 \pm 0,8$	$47,7 \pm 0,7$
ЛП, мм	$39,4 \pm 0,7$	$38,1 \pm 0,7$
ЗСЛЖ, мм	$11,9 \pm 0,3$	$11,3 \pm 0,2$
МЖП, мм	$12,1 \pm 0,3$	$11,4 \pm 0,2$
ИММЛЖ, г/м ²	$122,3 \pm 2,0$	$114,2 \pm 1,7$
ФВ, %	$65,7 \pm 0,8$	$67,2 \pm 0,9$
Е/А	$1,1 \pm 0,08$	$1,3 \pm 0,07$
ВИВР, сек	$73,1 \pm 3,3$	$75,3 \pm 2,3$

Примечание. Здесь и в табл. 3 различия статистически незначимы.

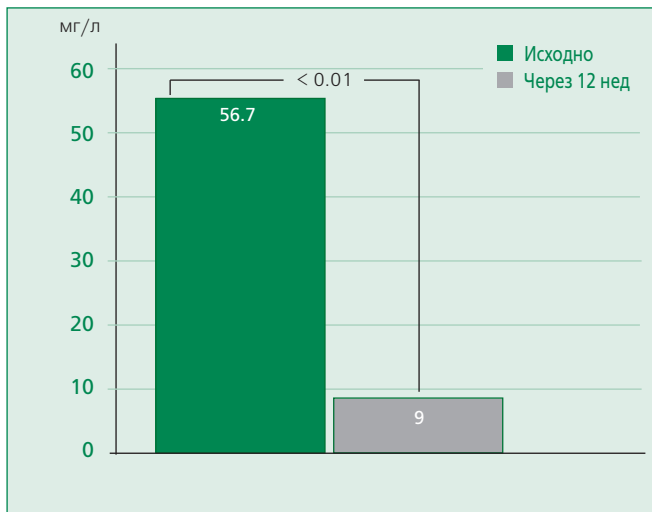


Рис. 4. Микроальбуминурия у больных с АГ исходно и через 12 нед терапии Лозап Плюс.

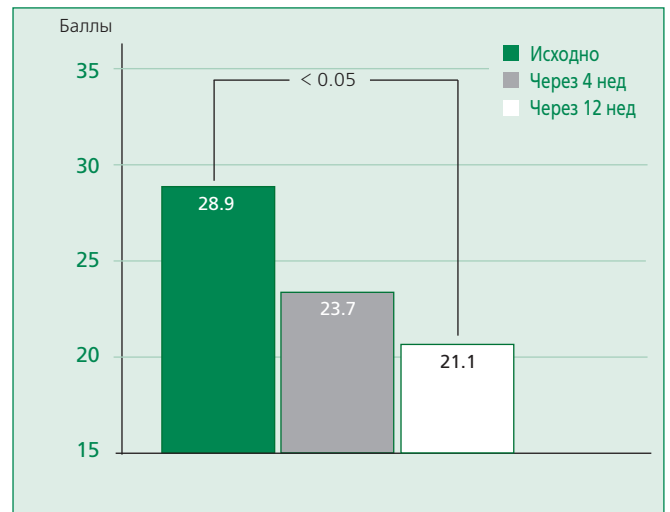


Рис. 5. Качество жизни по шкале «The Goeteborg Quality of Life Instrument» у больных с АГ исходно, через 4 и 12 нед терапии Лозап Плюс

Микроальбуминурия. Терапия препаратом Лозап Плюс в течение 12 нед сопровождалась отчетливым уменьшением степени альбуминурии с $56,7 \pm 1,1$ до $9,0 \pm 0,5$ мг/л (рис. 4).

Традиционно МА рассматривается в качестве наиболее раннего предиктора поражения почек при гипертонической болезни [1, 11]. Кроме того, показано, что МА у больных АГ имеет неблагоприятное прогностическое значение в плане развития сердечно-сосудистых событий [9]. В связи с этим способность препарата Лозап Плюс уменьшать альбуминурию при АГ, безусловно, свидетельствует о его важном влиянии на прогноз заболевания.

Метаболический статус. Исследование некоторых биохимических показателей углеводного, липидного, азотистого, пуринового и электролитного обменов показало, что на момент включения в исследование у больных наблюдались повышенные уровни глюкозы ($6,1 \pm 0,2$ ммоль/л) и общего холестерина ($5,8 \pm 0,1$ ммоль/л), тогда как средние значения других параметров не отличались от нормы (табл. 3).

Таблица 3. Показатели метаболического статуса у больных АГ исходно и на фоне терапии препаратом Лозап Плюс

Показатель	Исходно	Через 12 нед
Глюкоза, ммоль/л	$6,1 \pm 0,2$	$5,7 \pm 0,1$
Холестерин, ммоль/л	$5,8 \pm 0,1$	$5,5 \pm 0,1$
Триглицериды, ммоль/л	$2,4 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,1$
Креатинин, мкмоль/л	$93,9 \pm 3,3$	$89,5 \pm 2,3$
Мочевина, ммоль/л	$5,8 \pm 0,2$	$6,1 \pm 0,1$
Мочевая кислота, ммоль/л	$365,2 \pm 18,9$	$343,1 \pm 14,5$
Калий, ммоль/л	$4,4 \pm 0,08$	$4,4 \pm 0,07$
Натрий, ммоль/л	$142,2 \pm 0,6$	$141,2 \pm 0,7$

Высокие значения гликемии объяснялись наличием сахарного диабета у 16,6% пациентов. На фоне терапии препаратом Лозап Плюс была отмечена тенденция к уменьшению средних значений уровней глюкозы, холестерина, триглицеридов, креатинина и мочевой кислоты.

В нашем исследовании Лозап Плюс еще раз подтвердил «метаболическую нейтральность» блокатора ангиотензиновых рецепторов лозартана и небольшой (12,5 мг) дозы тиазидового диуретика гидрохлортиазида, что является немаловажным обстоятельством, особенно у лиц с сопутствующим сахарным диабетом, гиперурикемией и другими заболеваниями. Отчетливая тенденция к снижению гликемии на фоне терапии препаратом Лозап Плюс, по-видимому, обусловлена положительным влиянием лозартана на инсулинорезистентность, что также было продемонстрировано в исследовании LIFE. Блокада рецепторов к ангиотензину II лозартаном приводит к увеличению выработки инсулина (конкурентный антагонизм), снижению уровня окислации липидов и белков, повышению стимулированного инсулином периферического захвата глюкозы клетками, в том числе к повышению эффективности функционирования транспортера глюкозы GLUT 4, снижению продукции эндогенной глюкозы, а также повышению скорости ее окисления. Все эти механизмы лежат в основе компенсации БАР неблагоприятных метаболических сдвигов, которые потенциально могут развиваться на фоне приема Д.

Качество жизни. На момент включения в исследование средний балл по шкале «The Goeteborg Quality of Life Instrument» у пациентов составил $28,9 \pm 1,1$ (рис. 5). Уже через 4 нед терапии препара-

том Лозап Плюс была отмечена тенденция к снижению этого показателя по сравнению с исходным значением, а к концу периода наблюдения средний балл составил $21,1 \pm 0,5$ ($p < 0,05$).

С момента появления первых БАР многочисленными исследованиями была продемонстрирована их лучшая переносимость по сравнению с препаратами других классов, даже при сопоставимой антигипертензивной эффективности. Этот факт отражен в последних международных и отечественных рекомендациях по диагностике и лечению АГ [4,6,8,13]. Сочетание высокой эффективности, органопротективных свойств, прекрасной переносимости определяют улучшение качества жизни больных АГ при лечении препаратом Лозап Плюс.

Этот факт следует иметь в виду, поскольку положительное влияние лекарственного средства на каче-

ство жизни повышает доверие больного к терапии и, следовательно, становится залогом его эффективного влияния на уровень АД, обратное ремоделирование, состояние сердечно-сосудистой системы и прогноз жизни пациента.

Таким образом, наши исследования показали, что препарат Лозап Плюс является высоко эффективным комбинированным средством, позволяющим достичь целевого уровня АД и нормализации суточного профиля АД более чем у 80% больных АГ. Он уменьшает частоту встречаемости гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка у больных АГ уже через 12 нед лечения. Препарат обладает выраженной нефропротективной активностью при АГ, не вызывает метаболических нарушений и улучшает качество жизни пациентов с АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Литвин А.Ю. Гипертоническая болезнь и микроальбуминурия. Кардиология 1996; 6, 9: 74-81.
2. Ощепкова Е.В., Рогоза А.Р., Варакин Ю.А. Вариабельность артериального давления (по данным суточного мониторирования) при мягкой артериальной гипертонии. Тер. архив 1994; 8: 70-73.
3. Рунихина Н.К., Рогоза А.Н., Вихерт О.А. Суточный профиль артериального давления и структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы при начальной стадии гипертонической болезни. Тер. Архив 1997; 4: 39-42.
4. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации. Комитет ВНОК. Секция артериальной гипертонии. М, 2001.
5. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации. Комитет ВНОК. Секция артериальной гипертонии. М, 2004.
6. Chobanian A. V., Bakris G.L., Black H.R. et al. 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: 2560-72.
7. Devereux R.B., Pickering T.G., Harshfield G.A. et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regular recurring stress. Circulation 1998; 68: 447-76.
8. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization – International Society of hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151–183.
9. Ljungman S., Wikstrand J., Hartford M. et al. Urinary albumin excretion a predictor of risk of cardiovascular disease. A prospective 10-year follow-up of middle-aged nondiabetic normal and hypertensive men. Am. J. Hypertens. 1996; 9, 8: 770-8.
10. Meredith P.A., Perloff D., Mancia G. et al. Blood pressure variability and its implications for antihypertensive therapy. Blood Press. 1995; 4: 5-11.
11. Palatini P., Pessina A.C., Graniero G.R. et al. The relationship between overweight, life style and casual and 24-hour pressures in a population of male subjects with mild hypertension. The results of the harvest study. G. Ital. Cardiol. 1995; 25, 8: 977-89.
12. Staessen J., Fagard R., Lijnen P. Reference values for ambulatory blood pressure: a metaanalysis. Ibid. 1990; 8, 6: 67-9.
13. 2003 European Society of hypertension – European Society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2003; 21: 1011 – 53.

СОВРЕМЕННОЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЕ СРЕДСТВО



ЛЕГКАЯ ПОБЕДА

- ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
- ПРЕКРАСНАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ
- ВЫСОКАЯ КОМПЛАЕНТНОСТЬ
- ЕВРОПЕЙСКОЕ КАЧЕСТВО
- ДОСТУПНАЯ ЦЕНА

ООО «ЗЕНТИВА Фарма»
119017, Москва, ул. Большая Ордынка
д. 40 стр. 4, офис 604
тел. 721-16-66/67/68, факс 721-16-69
e-mail: info@zentiva.ru, www.zentiva.ru

Лозап

Лозартан



Лозап

Лозартан

Показания:

- ♦ Артериальная гипертензия
- ♦ Сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, при непереносимости или неэффективности терапии ингибиторами АПФ).

Способ применения и дозы:

Таблетки принимают внутрь, вне зависимости от приема пищи, кратность приема – 1 раз в сутки.

	Начальная суточная доза	Рекомендуемая суточная доза
Артериальная гипертензия	50 мг	50-100 мг
Сердечная недостаточность	12,5 мг	50 мг

Лозап плюс

Лозартан+гидрохлоротиазид

Показания:

- ♦ Артериальная гипертензия

Способ применения и дозы:

Таблетки принимают внутрь, вне зависимости от приема пищи.

	Нач. доза	Поддерж. доза	Макс. доза
Артериальная гипертензия	1 таб. 1 раз в день	1 таб. 1 раз в день	2 таб. 1 раз в день

Максимальный гипотензивный эффект достигается в течение трех недель после начала лечения. Нет необходимости в специальном подборе начальной дозы пациентам пожилого возраста.

Противопоказания:

- ♦ Повышенная чувствительность к компонентам препарата
- ♦ Артериальная гипотензия
- ♦ Гиперкалиемия – для ЛОЗАПа
- ♦ Дегидратация
- ♦ Беременность и период лактации
- ♦ Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены)
- ♦ Анурия – для ЛОЗАПа ПЛЮС
- ♦ Выраженные нарушения функции печени и почек (клиренс креатинина ≤ 30 мл/с)
- ♦ Гиповолемия (в т.ч. на фоне высоких доз диуретиков) – для ЛОЗАПа ПЛЮС.

Побочное действие

В большинстве случаев ЛОЗАП хорошо переносится, побочные эффекты носят преходящий характер и не требуют отмены препарата. В 1 % случаев и более встречаются головокружение, астения, утомляемость, головная боль, бессонница, заложенность носа, инфекции верхних дыхательных путей, тошнота, боль в животе, судороги, боль в спине, грудной клетке, ногах. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечены ортостатическая гипотензия (дозозависимая), сердцебиение, тахи- или брадикардия, аритмии, стенокардия, анемия. Побочные реакции при применении ЛОЗАПа ПЛЮС ограничиваются наблюдавшимися ранее при применении лозартана калия и/или гидрохлоротиазида. К наиболее частым побочным эффектам при лечении эссенциальной гипертензии относят головокружение.

Упаковка

ЛОЗАП – 30 таблеток в упаковке по 50 мг или 12,5 мг.
ЛОЗАП ПЛЮС – 28 таб. в упаковке по 50 мг лозартана + 12,5 мг гидрохлоротиазида.

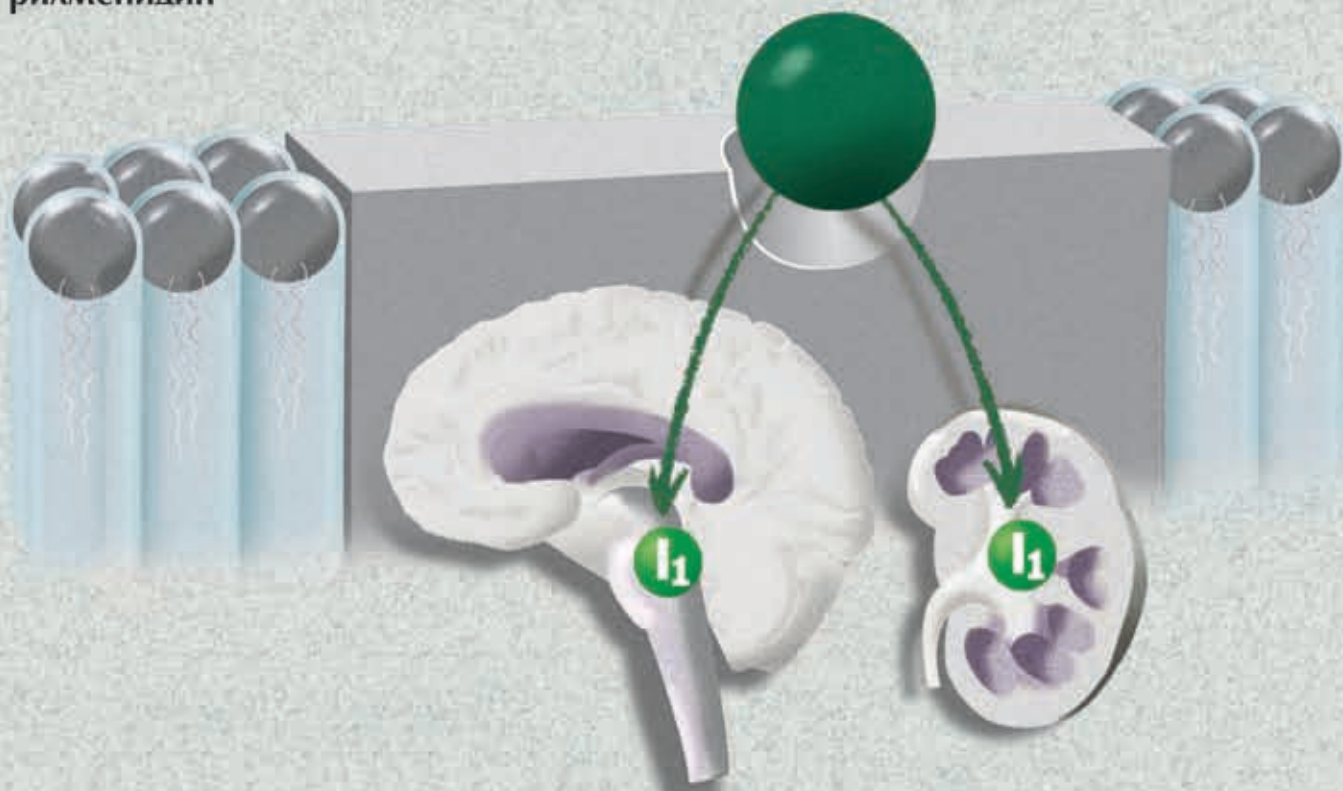
Регистрационный номер: П № 015897/01 и П № 015931/01

За более подробной информацией обращайтесь в представительство.

ZeNTIVA
МЫ ДЕЛАЕМ НЕОБХОДИМОЕ ДОСТУПНЫМ

АЛЬБАРЕЛ®

рилменидин



**Терапия выбора
артериальной гипертензии
с метаболическими нарушениями**

**Эффективный контроль АД
и улучшение метаболизма
глюкозы и липидов¹⁻⁹**

**Оригинальный механизм действия:
селективное связывание
с I₁-имидазолиновыми рецепторами**

1. Fiorentini C, Guillet C, Guazzi M. Arch Mal C. 1989;82:39-46.
2. Мосеева С.В., Фоменко В.В., Зайцева Л.И., Шилова Е.М. Клини. Фарм. Тер. 2003;3:50-54.
3. De Luca N, Izzo H, Fontana D, Iovino G, Argenziano L, Vecchiarelli C, Trimarco B. J. Hypertens. 2000;18:1515-1522.
4. Dalicchio M, Gosse P, Fillastre JP, et al. Press Med. 1991;20:1265-1271.
5. Анисков Д.А., Шостак Н.А. Рос. Кард. Журнал. 2003;2:53-57.
6. Mrooy M, Vandeleene B, Ketelslegers J.M., Lambert A.E. Am. J. Cardiol. 1988;61:910-940.
7. Luccioni R. Pres. Med. 1995;24:1857-1864.
8. Meredith P.A., Reid J.L. Am J Cardiovasc Drugs 2004;4(3):195-200.
9. Кашеринников Ю.Р. и др. Артер. Гиперт. 2004;10(1):28-32.

АЛЬБАРЕЛ® (рилменидин) - селективный агонист I₁-имидазолиновых рецепторов продолговатого мозга и эпителия почечных канальцев

- **Состав и форма выпуска:** 10, 20 и 30 таблеток, содержащих по 1 мг рилменидина
- **Показания и способ применения:** Артериальная гипертензия. Рекомендуемая доза 1 таблетка 1 раз в день утром перед едой. Если результаты будут недостаточными после 1 месяца лечения, доза может быть увеличена до 2 таблеток в день в 2 приема (утром и вечером)
- **Противопоказания:** Тяжелая депрессия. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 15 мл/мин).

- **Побочное действие:** В терапевтических дозах побочные эффекты редкие, нежелательные и кратковременные (астения, сонливость, сухость во рту).
- **Предупреждения:** Так же, как для всех новых препаратов, не рекомендуется применение Альбарела беременными женщинами. Альбарел® не рекомендуется во время кормления грудью.
- **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Не рекомендуется комбинация с ингибиторами МАО; требует осторожности сочетание с трициклическими антидепрессантами, так как антигипертензивная активность Альбарела может быть снижена.
- **Номер и дата регистрации:** П N 013071/01-2001 от 18.06.01

Представительство АО "Фармацевтический завод ЭГИС" (Венгрия) г. Москва
123376 Москва, Красная Пресня, 1-7. Тел: (495) 363-39-66 Факс: (495) 956-22-29
E-mail: moscow@egis.ru WEB: www.egis.ru

Региональные представительства:
Санкт-Петербург: (812) 444-13-91, Ростов-на-Дону: (8632) 63-86-67



ВЛИЯНИЕ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ РИЛМЕНИДИНОМ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

С.В. Недогода, У.А. Брель, Т.А. Чаляби, Э.С. Кесарева, В.А. Цома

Кафедра терапии и семейной медицины ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета

Влияние гипотензивной терапии рилменидином на когнитивные функции у больных артериальной гипертензией пожилого возраста

С.В. Недогода, У.А. Брель, Т.А. Чаляби, Э.С. Кесарева, В.А. Цома

Кафедра терапии и семейной медицины Волгоградского государственного медицинского университета

Цель. Цель. Оценить антигипертензивный эффект агониста имидазолиновых рецепторов рилменидина (Альбарел, ЭГИС, Венгрия) и его влияние на когнитивную функцию у пожилых больных артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Обследовано 30 пожилых больных (возраст, в среднем, 68 лет) АГ. Всем больным назначали рилменидин в дозе 2 мг в сутки. Длительность терапии составила 6 месяцев. Всем больным исходно и в конце периода наблюдения проводили точное мониторирование артериального давления. Для оценки когнитивных нарушений до и после медикаментозного лечения рилменидином все больные проходили нейропсихологическое тестирование, позволявшее выявить и оценить когнитивные расстройства, а именно: нарушение памяти, внимания, концентрации, умственной работоспособности и психомоторной функции. Для этого использовались: тест Рейтена, тест Векслера, проба на речевую активность, запоминание (10 слов) и серийный счет, кинетическая проба.

Результаты. Через 24 недели монотерапии рилменидином наблюдалось снижение среднесуточного систолического артериального давления (САД) на 7.2% ($p < 0.01$) и диастолического артериального давления (ДАД) на 5.5% ($p < 0.05$). Благодаря терапии рилменидином наблюдалось снижение среднесуточных показателей нагрузки по САД и ДАД (соответственно на 25.3% и 18.8%; $p < 0.05$.) и среднесуточного индекса времени гипертензии по САД и ДАД (соответственно на 32.5% и 60.6%; $p < 0.05$). По результатам нейропсихологического тестирования в конце лечения уменьшалось среднее время выполнения теста Рейтана (на 16.7%; $p < 0.05$), теста Векслера (на 15.6%; $p < 0.05$). При этом зафиксировано достоверное повышение речевой активности больных: увеличилось количество слов при выполнении пробы на свободные ассоциации, называние глаголов и растений соответственно на 5.8%, 5.1% и 6.3% ($p < 0.05$); кроме того уменьшилось количество допускаемых ошибок соответственно на 71.4%, 50% и 33.3% ($p < 0.05$). Отмечалась положительная динамика показателей памяти: увеличилось количество слов при первом и последнем непосредственном и отсроченном воспроизведениях соответственно на 36.4%, 21.6% и 14.1% ($p < 0.05$), уменьшилось среднее время серийного счета и среднее время запоминания соответственно на 13.2% и 31.8% ($p < 0.05$). Также увеличилась скорость движений в обеих руках, что наблюдалось как в пробах на сжатие кисти и перебор пальцев, так и в пробе на реципрокную координацию.

Заключение. Выраженный антигипертензивный эффект рилменидина у пожилых больных АГ сочетается со значительным улучшением когнитивных функций. Это существенно расширяет возможности применения рилменидина в данной возрастной группе.

Ключевые слова: рилменидин, артериальная гипертензия, когнитивные нарушения.

РФК 2006; 1: 27–30

Effect of antihypertensive therapy with rilmenidine on cognitive function in elderly hypertensive patients

S. V. Nedogoda, U. A. Brel, T. A. Tchalyaby, E. S. Kesareva, V. A. Tcoma

Department of therapy and family medicine of Volgograd state medical university

Aim. To assess antihypertensive efficacy of rilmenidine (Albarell, EGIS, Hungary) and its effect on cognitive function in elderly hypertensive patients.

Material and methods. 30 elderly (in average 68 y.o.) hypertensive patients were observed. Each patient received therapy with rilmenidine 2 mg daily during 6 months. 24 hours monitoring of blood pressure before and after therapy was done in each patient.

In order to assess cognitive disorders all patients passed neuropsychological tests, which allowed revealing damages of memory, attention, concentration, mental efficiency and psychomotor functions. Raten tests, Veksler test, vocal activity, memory (10 words), serial counting and kinetic probes were used.

Results. After 24 weeks of monotherapy with rilmenidine, decrease in daily average systolic blood pressure (SBP) by 7.2% ($p < 0.01$) and diastolic blood pressure (DBP) by 5.5% ($p < 0.05$) was observed. Therapy with rilmenidine showed decrease in daily average burden by SBP and by DBP (by 25.3% and 18.8% respectively; $p < 0.05$) and daily average time index of hypertension for SBP and DBP (by 32.5 and 60.6% respectively; $p < 0.05$) According to the results of neuropsychological tests at the end of treatment, average time for Raten test completion decreased by 16.7% ($p < 0.05$), and for Veksler test completion – by 15.6% ($p < 0.05$). At the same time significant increase in vocal activity of patients is noted: number of words at free associations tests, verbs and plants denomination have grown by 5.8%, 5.1% and 6.3% respectively ($p < 0.05$); number of mistakes in these tests decreased respectively by 71.4%, 50% and 33.3% ($p < 0.05$). Positive dynamics in characteristics of memory: number of words at first and last immediate and postponed reproduction increased respectively by 36.4%, 21.6% and 14.1% ($p < 0.05$), average time of serial counting and average time of memorization decreased respectively by 13.2% and 31.8% ($p < 0.05$). Velocity in both hands increased, which was observed both in tests on grip and fingering, and on reciprocal coordination.

Conclusion. Well-defined antihypertensive effect of rilmenidine in elderly AH patients is accompanied by significant improvement of cognitive functions. This greatly expands opportunities of treatment with rilmenidine in this age group.

Key words: rilmenidine, arterial hypertension, cognitive disfunctions

Rational Pharmacother. Card. 2006; 1:27–30

Лица пожилого и старческого возраста составляют 15% населения мира. Ожидается, что в ближайшее время их численность еще более возрастет.

Снижение памяти, внимания и других когнитивных функций является нередким спутником старения [1,10]. По эпидемиологическим данным около 70% лиц пожилого возраста имеют проблемы когнитивного характера. Одной из наиболее частых причин их развития является артериальная гипертензия [7].

Доказано, что снижение артериального давления (АД) у пожилых пациентов с артериальной гипертензией (АГ) уменьшает риск возникновения новых случаев сосудистой (в том числе постинсультной) деменции, а у больных с уже имеющейся деменцией – темпы ее прогрессирования (исследования Syst-Eur, PROGRESS, MOSES).

В связи с этим изучение влияния различных антигипертензивных препаратов на когнитивные функции пожилых больных АГ представляется одним из

актуальных направлений современной кардиологии.

Цель исследования. Оценить влияние нового агониста имидазолиновых рецепторов – рилменидина (Альбарела) на когнитивную функцию пожилых пациентов с АГ.

Методы исследования

В открытое клиническое исследование были включены пожилые пациенты с артериальной гипертензией, которым назначали рилменидин в дозе 2 мг в сутки (Альбарел, «Венгерский фармацевтический завод EGIS»), длительность терапии составила 6 мес. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводили суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью аппарата "SpaceLabs 90207" (США). В дневные часы (7:00–23:00) измерения производили каждые 15 мин, в ночные часы (23:00–7:00) – каждые 30 мин. Анализировали среднесуточные, дневные и ночные показатели САД, ДАД, ЧСС, показатели нагрузки давлением, вариабельность АД и ЧСС.

Для оценки когнитивных нарушений в процессе медикаментозного лечения рилменидином всех больных подвергали нейропсихологическому тестированию, что позволяло выявить и оценить когнитивные расстройства: нарушение памяти, внимания, концентрации, умственной работоспособности и психомоторной функции [2]. Использовали тесты Рейтена и Векслера, проводили пробу на речевую активность, память (10 слов) и серийный счет, а также кинетическую пробу.

Тест Рейтена. Использовали стандартный бланк с хаотично расположенными числами от 1 до 25 и буквами от А до М. Бланк показывали больному и давали следующую инструкцию: «Соедините линиями все цифры по порядку от 1 до 25, после чего соедините

буквы в алфавитном порядке. Постарайтесь делать это как можно быстрее, но не ошибайтесь». Измеряли время выполнения задания. Уменьшение времени выполнения задания оценивали как положительный результат лечения.

Тест Векслера. Использовали стандартный бланк с цифрами от 1 до 25, расположенными хаотично. Бланк показывали больному и инструктировали как и в случае теста Рейтена. Определяли время выполнения задания. Уменьшение времени выполнения пробы оценивали как положительный результат лечения.

Проба на речевую активность. Свободные ассоциации: больного просили закрыть глаза и называть любые слова по возможности в большем количестве. Фиксировали количество слов за 1 минуту, повторы одних и тех же слов и замены отдельных слов словосочетаниями. Называние глаголов: больной сидит с открытыми глазами и называет глаголы. Фиксируется число глаголов за 1 минуту, число повторов одних и тех же слов и неадекватные слова (словосочетания или не глаголы). Называние растений: больной сидит с открытыми глазами и называет все растения. Фиксируется число названных растений за 1 минуту, число семантических полей (группировок растений по категориям, например, вначале перечисляются деревья, затем овощи), повторы одних и тех же слов, число неадекватных слов (словосочетания, не растения).

Память (10 слов) и серийный счет. Больной получал следующую инструкцию. «Сейчас я буду читать слова, которые Вы должны запомнить. Слов очень много и с первого раза их запомнить невозможно, но постарайтесь удержать в памяти как можно больше. Порядок слов значения не имеет – запоминайте в любом порядке». Включался секундомер и зачитывали 10 слов: кресло, тарелка, заяц, пальто, яблоко, автобус, озеро, фиалка, рука, декабрь. Слова читали 5 раз, после каждого из них спрашивали больного что он запомнил. Секундомер останавливали после 5 воспроизведений. Затем давалась инструкция: «А теперь нужно от 100 отнять 7, и от того что получится, снова 7 и так до тех пор, пока 100 не кончится». Измерялось время серийного счета и ответы пациента вносили в протокол. Если больной допускал ошибку, то привлекалось его внимание к ней, что также вносили в протокол. Затем просили больного вспомнить слова, которые учили, и фиксировали отсроченное воспроизведение. Увеличение количества слов при первом и последнем непосредственным и отсроченным воспроизведением, уменьшение среднего времени серийного счета и времени запоминания оценивали как положительный результат лечения.

Кинетическая проба. Требовалось сжать руку в кулак. Фиксировали количество сжатий за 10 с, для

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, получавших рилменидин

Мужчины/женщины	13/17
Возраст, лет	68,1 ± 4,2
Давность АГ, лет	19,0 ± 9,7
Пациенты, имевшие в семейном анамнезе ранние сердечно-сосудистые заболевания	9
Число пациентов с ТИА в анамнезе	13
Число пациентов с ГЛЖ	19
Число пациентов с атеросклерозом каротидных артерий	9
Число курящих пациентов	11
Примечание: ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ТИА – транзиторная ишемическая атака.	

каждой руки отдельно. Переборы - было необходимо большим пальцем руки по очереди дотронуться до 2-го, 3-го, 4-го, 5-го пальца той же руки, а затем перебрать пальцы в обратном порядке (начиная с 5-го). Фиксировали время, за которое больной осуществлял 3 перебора (каждый перебор включал движения с 2-го по 5-й и с 5-го по 2-й палец). Реципрокные движения – одна кисть сжималась в кулак, а другая одновременно разжималась. Фиксировалось число таких движений за 20 с и ошибок (сбои, отставание одной из рук, попеременное выполнение, одновременное сжатие и разжатие обеих рук).

Указанные тесты выполняли сертифицированные специалисты (психотерапевт и психолог) кабинета психотерапии.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ BMDP. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t -критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Через 24 нед монотерапии рилменидином наблюдалось снижение среднесуточного САД на 7,2% ($p < 0,01$) и ДАД на 5,5% ($p < 0,05$), ЧСС достоверно не изменялась. На фоне курсовой терапии препаратом (табл. 2) снижались среднесуточные показатели

Таблица 2. Влияние рилменидина на показатели СМАД у пожилых больных АГ

Показатель	Исходные значения	Через 6 мес терапии рилменидином
САД, мм рт. ст.	$150,8 \pm 6,5$	$140,6 \pm 4,5^*$
ДАД, мм рт. ст.	$86,8 \pm 8,3$	$82,0 \pm 2,9^*$
ЧСС, уд/мин.	$66,8 \pm 6,8$	$68,0 \pm 7,5$
ПД, мм рт. ст.	$63,2 \pm 4,8$	$58,3 \pm 4,2^*$
ВСАД, мм рт. ст.	$16,5 \pm 2,1$	$15,8 \pm 2,4^*$
ВДАД, мм рт. ст.	$12,1 \pm 2,7$	$10,2 \pm 2,4^*$
ВЧСС, уд/мин	$9,7 \pm 3,8$	$7,9 \pm 3,5^*$
НСАД, %	$84,7 \pm 12,3$	$63,3 \pm 7,9^*$
НДАД, %	$55,9 \pm 25,3$	$45,4 \pm 12,6^*$
Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ПД – пульсовое давление, ВСАД и ВДАД – вариабельность САД и ДАД, НСАД и НДАД – нагрузка САД и ДАД * $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.		

нагрузки САД и ДАД (соответственно на 25,3 и 18,8%; $p < 0,05$.) и среднесуточный индекс времени гипертензии САД и ДАД (соответственно на 32,5 и 60,6%; $p < 0,05$).

Необходимо подчеркнуть, что снижение САД и ДАД сочеталось с достоверным уменьшением величины пульсового давления, улучшением когнитивных функций у пожилых больных с АГ (табл. 3). По результатам нейропсихологического тестирования уменьшалось среднее время выполнения теста Рейтана (на 16,7%; $p < 0,05$), теста Векслера (на 15,6%; $p < 0,05$). При этом зафиксировано достоверное повышение речевой активности больных: увеличилось количество слов при выполнении пробы на свобод-

Таблица 3. Показатели выполнения нейропсихологических тестов у пожилых больных с АГ на фоне терапии рилменидином

Показатель	Исходные значения	Через 6 мес терапии рилменидином
<i>Ассоциации свободные</i>		
Число слов за 1 мин.	$27,5 \pm 4,2$	$29,1 \pm 4,3$
Количество ошибок	$0,7 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,1$
<i>Название глаголов</i>		
Число слов за 1 мин.	$21,9 \pm 3,2$	$23,0 \pm 2,9$
Количество ошибок	$0,2 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,1$
<i>Название растений</i>		
Число слов за 1 мин.	$18,9 \pm 4,8$	$20,1 \pm 4,6$
Число семантических полей	$1,6 \pm 0,4$	$2,2 \pm 0,2$
Количество ошибок	$0,3 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,2$
<i>Заучивание 10 слов</i>		
Первое восприятие	$4,4 \pm 0,7$	$6,0 \pm 1,2$
Последнее восприятие	$7,4 \pm 1,4$	$9,0 \pm 1,5$
Отсроченное восприятие	$5,7 \pm 1,3$	$6,5 \pm 0,8$
Время запоминания	$89,3 \pm 11,6$	$77,5 \pm 12,2$
Время серийного счета	$73,3 \pm 2,4$	$50,0 \pm 2,5$
<i>Кинетические пробы</i>		
Сжатие правой руки в кулак	$19,00 \pm 2,4$	$20,0 \pm 3,2$
Сжатие левой руки в кулак	$19,1 \pm 2,5$	$20,5 \pm 3,4$
Перебор пальцев, прав.	$10,2 \pm 0,8$	$10,8 \pm 1,7$
Перебор пальцев, лев.	$11,7 \pm 0,9$	$12,1 \pm 1,5$
Реципрокные движения кистей	$12,3 \pm 1,2$	$12,6 \pm 1,6$
Реципрокные движения кистей, количество ошибок	$1,2 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,8$
Тест Райтена, с	$87,4 \pm 18,8$	$72,8 \pm 14,1$
Тест Векслера, с	$68,6 \pm 12,4$	$57,9 \pm 15,2$

ные ассоциации, называние глаголов и растений соответственно на 5,8%, 5,1% и 6,3% ($p < 0,05$); кроме того, уменьшилось количество допускаемых ошибок соответственно на 71,4%, 50% и 33,3% ($p < 0,05$). Отмечалась статистически значимая положительная динамика показателей памяти: увеличилось количество слов при первом и последнем непосредственном и отсроченном воспроизведении соответственно на 36,4%, 21,6% и 14,1% ($p < 0,05$), уменьшилось среднее время серийного счета и среднее время запоминания соответственно на 13,2% и 31,8% ($p < 0,05$). Также увеличилась скорость движений в обеих руках, что показали как пробы на сжатие кисти и перебор пальцев, так и проба на реципрокную координацию.

Таким образом, результаты СМАД, полученные в конце курсовой терапии, свидетельствуют о выраженной антигипертензивной эффективности рилменидина (Альбарела) у пожилых пациентов с АГ. Но при этом достоверно улучшались нейропсихологические показатели: зафиксировано достоверное повышение речевой активности больных, положительная динамика показателей памяти и улучшение выполнения кинетических проб.

Повышение АД является одним из основных факторов риска развития деменции и расстройства когнитивных функций. 15-летнее наблюдение за пациентами показало, что у больных с исходно высоким уровнем АД (178/101 мм рт. ст.) в возрасте старше 79 лет чаще развивалась деменция, чем у лиц с более низкими цифрами АД (164/92 мм рт. ст.) [3]. Многочисленные исследования по оценке влияния АД на риск развития у пожилых пациентов дали противоречивые результаты. Эпидемиологические исследования (Framingham [4], EVA [5], Gothenburg [6], Honolulu-Asia Aging [7]) выявили прямую связь меж-

ду уровнем АД и степенью когнитивных расстройств. В то время как исследования по антигипертензивной терапии (SHEP Systolic Hypertension in the Elderly Program) и MRC (Medical Research Council) [8, 9], SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) показали, что снижение АД не влияло на частоту развития деменции и когнитивную функцию у пациентов пожилого возраста с изолированной систолической артериальной гипертензией. Другие исследования с лучшим контролем АД (Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) [11], MOSES (Mortality and Morbidity after Stroke – Eprosartan for Secondary Prevention), PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) [12]) однозначно показали возможность улучшения когнитивных функций в процессе антигипертензивной терапии [9].

До настоящего времени вопрос о влиянии нового класса агонистов имидазолиновых рецепторов на когнитивные нарушения при артериальной гипертензии остается открытым. В нашем исследовании рилменидин оказывал не только выраженное антигипертензивное действие, но и благоприятно влиял на когнитивную функцию у лиц пожилого возраста с артериальной гипертензией. Необходимо, однако, отметить, что исходно у пациентов не было выраженной деменции по данным MMSE (Mini Mental State Examination). Обращал на себя внимание тот факт, что рилменидин улучшал практически все показатели когнитивной функции.

Таким образом, антигипертензивная терапия лиц пожилого возраста с использованием рилменидина улучшает их когнитивную функцию, что существенно расширяет возможности применения агонистов имидазолиновых рецепторов в данной возрастной группе.

Литература

1. Остроумова О.Д., Корсакова Н.К., Баграмова Ю.А. Деменция и артериальная гипертензия у пожилых больных: возможности препарата Физиотенз. ПМЖ 2002;10(1):7–10.
2. Michael S. Mega, M.D, PhD. Differential Diagnosis of Dementia: Clinical Examinations and Laboratory Assessment. Clin Cornerstone 2002;4(6):53–65.
3. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. Lancet .1996;347(9009):1130–1.
4. Elias M.F, Wolf P.A, D'Agostino, et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. Am J Epidemiol 1993;138(6):353–64.
5. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, et al. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. Epidemiology of Vascular Aging. Neurology 1999;53(9):1948–52.
6. Ruitenberg A., Skoog I., Ott A., et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. Dement Geriatr Cogn Disord 2001;12(1):33–9.
7. Launer L.J., Masaki K., Petrovitch H., et al. The association between midlife blood pressure level and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. JAMA 1995;274(23):1846–51.
8. Prince M.J., Bird A.S., Blizard R.A., et al. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 month of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. BMJ, 1996;313(7050):166–7.
9. Applegate W.B., Pressel S., Wittes J., et al. Impact of treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. results from the systolic hypertension in elderly program. ACP J Club. 1995;122(2):35.
10. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Особенности антигипертензивной терапии при цереброваскулярных заболеваниях. Клин фармакология и терапия 2002; 11: 1–5.
11. Forette F, Seux M.L., Staessen J.A., et al. Prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. Arch Intern Med 2002;162(18):2046–52.
12. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. PROGRESS Collaborative Group. Lancet 2001;358:1033–41.

ДЕГЕНЕРАТИВНЫЙ АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

О.В. Андропова, В.Н. Анохин

Медицинский центр Центрального банка Российской Федерации, Москва

Дегенеративный аортальный стеноз: особенности патогенеза и принципы терапии

О.В. Андропова, В.Н. Анохин

Медицинский центр Центрального банка Российской Федерации, Москва

Цель. Выявить иммунные маркеры прогрессирования кальцификации и определить возможности нехирургического лечения дегенеративного аортального стеноза (ДАС).

Материал и методы. Одномоментное исследование 85 пациентов с дегенеративным кальцинозом аортального клапана (42 пациента с ДАС и 43 пациента без признаков стенозирования аортального отверстия). Всем пациентам выполнено эхокардиографическое исследование, многосрезовая спиральная компьютерная томография сердца, определены показатели липидного спектра и воспаления.

Результаты. У пациентов с ДАС выявлены значимо более высокие, чем у больных без стеноза, уровни общего холестерина и липопротеидов низкой плотности в крови. У них отмечены также более высокие уровни маркеров воспаления: С-реактивного белка и интерлейкина-6. Установлена значимая связь между тяжестью аортального стеноза, нарушениями липидного обмена и системной воспалительной реакцией.

Заключение. Атерогенез и воспаление могут играть патогенетическую роль в прогрессировании кальцификации аортального клапана и формировании ДАС посредством липидной инфильтрации и повреждения эндотелия.

Ключевые слова: дегенеративный аортальный стеноз, многосрезовая спиральная компьютерная томография, маркеры воспаления, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины

РФК 2006; 1: 31–36

Degenerative aortic stenosis: pathogenesis and new principles of treatment

O.V. Andropova, V.N. Anokhin

Medical Center of Central Bank of Russian Federation

Aim. To reveal of markers of inflammation and progression of calcification in patients with degenerative aortic stenosis (DAS).

Material and methods. A single-stage study was done in 85 patients with degenerative calcification of aortic valve (42 patients with DAS and 43 patients without DAS). The techniques for assessing the severity of aortic valve calcification included ultrasonic diagnostics and multislice spiral computed tomography. Markers of inflammation and lipid profile were investigated.

Results. Higher blood levels of total cholesterol and cholesterol of low density lipoprotein were revealed in patients with DAS in comparison with patients without DAS. They also had higher levels of inflammation markers: C-reactive protein and interleukin-6. There were significant correlations between DAS severity, lipid metabolism disturbances and inflammation markers.

Conclusion. Atherogenesis and inflammation may have pathogenic influence on progression of aortic valve calcification and DAS development by lipid infiltration and endothelium cells damage.

Key words: degenerative aortic stenosis, multislice spiral computed tomography, markers of inflammation, ACE-inhibitors, statins

Rational Pharmacother. Card. 2006; 1:31–36

Дегенеративный аортальный стеноз (ДАС) – наиболее часто встречающееся клапанное поражение у лиц пожилого возраста в странах Европы и Северной Америки. Старение населения приводит к еще большему увеличению частоты выявления этого порока. Несмотря на то, что кальциноз аортального клапана (АК) и ДАС являются проявлением единого патологического процесса, кальциноз клапана не всегда сопровождается развитием ДАС. В возрасте до 75 лет кальциноз АК диагностируют у 26% пациентов, а ДАС – только у 3%, у лиц старше 75 лет частота выявления ДАС достигает 8.9% [1, 2]. Кальциноз АК и ДАС увеличивают риск возникновения инфарктов миокарда, инсультов и сердечно-сосудистой смертности [3, 4].

Дистрофическое обызвествление АК было описано Иоганном Мёнкебергом в начале XX столетия, но генез ДАС до сих пор полностью не расшифрован. Ги-

потеза возрастного изнашивания, склерозирования и пассивной кальцификации клапана в минувшее десятилетие претерпела существенные изменения. Появились данные, свидетельствующие о дисфункции эндотелия [5, 6] и хроническом воспалении [6, 7], а также о нарушениях минерализации, связанных с продукцией остеопонтина [8], ремоделированием внеклеточного матрикса [9, 10] и персистенцией микробных агентов [11, 12].

Современные визуализирующие методики позволяют обнаружить атеросклеротические бляшки в артериях и отложение кальция в клапанах сердца, однако выявление начальных стадий кальцификации до сих пор остается нерешенной задачей. Распространенность кальциноза внутрисердечных структур и прогностически неблагоприятное течение ДАС требуют раннего выявления факторов, ассоциированных с прогрессированием клапанных нарушений.

Цель исследования

Выявить иммунные маркеры прогрессирования кальцификации АК и определить принципы нехирургического лечения ДАС.

Методы исследования

В одномоментное исследование были включены 85 пациентов с дегенеративным кальцинозом АК (основная группа – 42 пациента с ДАС, контрольная группа – 43 пациента без признаков стенозирования аортального отверстия), из них женщин 62 (73%) и мужчин 23 (27%). Средний возраст составил $74 \pm 6,0$ лет (колебания от 65 до 89 лет). Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, наличию артериальной гипертензии, сахарного диабета и анамнестическим данным, о касающихся случаев нарушений мозгового и коронарного кровообращения (табл. 1).

У всех пациентов проведено клиническое обследование, включавшее анализ жалоб, анамнез заболевания, оценку общего состояния, рентгенологическое и ультразвуковое исследования органов грудной и брюшной полости, забрюшинного пространства, ультразвуковое дуплексное сканирование артерий брахиоцефального ствола и нижних конечностей с цветным доплеровским картированием, ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ. Эхокар-

диографическое исследование выполняли по стандартному протоколу (аппарат “HDI 5000” фирмы “Philips”). Степень тяжести ДАС оценивали по максимальному и среднему систолическим градиентам давления на уровне АК, по площади эффективного аортального отверстия [13]. Мультиканальная компьютерная томография сердца и коронарных артерий выполнена на спиральном компьютерном томографе “Light Speed Plus” фирмы “General Electric” с проспективной синхронизацией с ЭКГ. Количественное определение индекса кальция (КИ) проведено путем суммирования всех зон кальцификации в коронарных артериях, аорте, митральном и аортальном клапанах [14]. Концентрацию общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), липопротеина (а) и апо-липопротеинов в сыворотке крови определяли ферментативными методами, С-реактивный белок – методом иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе «ADVIA-1650» фирмы «Bayer» (Германия) реактивами фирмы «Roche» (Швейцария). Индекс атерогенности, холестерин липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП) рассчитывали по стандартным формулам [15]. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкин-8 (ИЛ-8) определяли на хемилюминесцентном анализаторе Immulite DPC (США). Статистическую

Таблица 1. Характеристика основной и контрольной групп

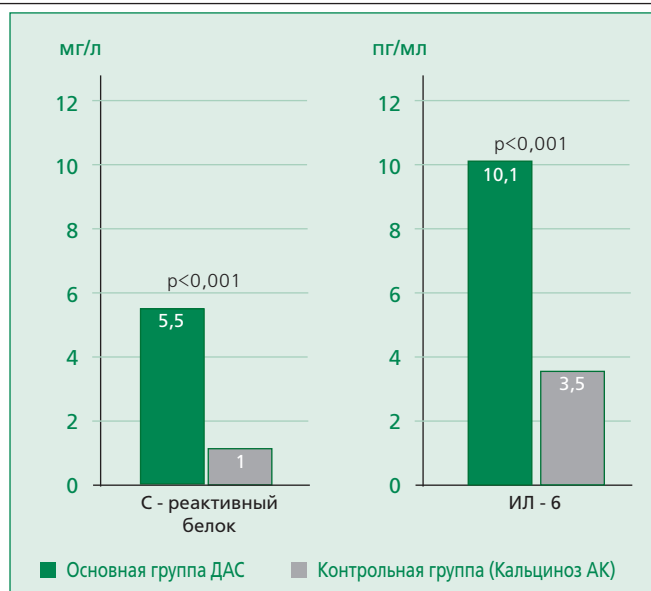
Показатель	Группы обследуемых		p
	основная	контрольная	
Возраст, лет ($M \pm SD$, Min-Max)	$76 \pm 5,8$ (65 – 89)	$73 \pm 6,1$ (65 – 87)	0,271
ИМТ, кг/м ² ($M \pm SD$, Min-Max)	$30,4 \pm 6,67$ (16,4 – 46,0)	$29,6 \pm 4,71$ (21,0 – 42,0)	0,540
САД _{макс} , мм рт. ст. ($M \pm SD$, Min-Max)	$207 \pm 31,7$ (130 – 290)	$200 \pm 25,9$ (130 – 250)	0,274
ДАД _{макс} , мм рт. ст. ($M \pm SD$, Min-Max)	$110 \pm 15,3$ (80 – 140)	$106 \pm 11,4$ (70 – 120)	0,156
Пол мужской	10 (24%)	13 (30%)	0,511
Артериальная гипертензия	39 (93%)	42 (98%)	0,710
Сахарный диабет	23 (55%)	15 (35%)	0,067
Инфаркт миокарда в анамнезе	18 (43%)	16 (37%)	0,659
Инсульт в анамнезе	7 (17%)	9 (21%)	0,476
ИБС: стенокардия III-IV ФК	25 (60%)	11 (26%)	0,012
НК III-IV ФК	30 (71%)	3 (7%)	<0,001
Фибрилляция предсердий	12 (29%)	11 (26%)	0,760
ЖЭ высоких градаций	15 (36%)	11 (26%)	0,324
Нарушения проводимости	15 (36%)	10 (23%)	0,232
Обмороки	12 (29%)	2 (5%)	0,003
Курение	10 (24%)	12 (28%)	0,671
Почечная недостаточность	9 (21%)	6 (14%)	0,272
Остеопороз	30 (71%)	18 (42%)	0,001
Примечание: САД – систолическое, ДАД – диастолическое артериальное давление, НК – недостаточность кровообращения, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия			

обработку данных проводили с помощью пакета прикладных статистических программ "STATISTICA" (StatSoft, version 6.0). Для оценки и описания зависимостей между случайными величинами по экспериментальным данным использованы методы корреляционного и регрессионного анализа. Для всех статистических критериев выбран 95% доверительный интервал и уровень значимости менее 0.05. Значение p указано с точностью до трех десятичных знаков, при уровне значимости менее 0,001 был выбран формат « $p<0,001$ ».

Результаты и обсуждение

У пациентов с ДАС, в отличие от пациентов с кальцинозом АК, достоверно чаще наблюдали симптомы недостаточности кровообращения и низкой толерантности к физическим нагрузкам, такие как слабость (у 35 пациентов с ДАС и 14 пациентов с кальцинозом АК, $p<0,001$), утомляемость (соответственно 37 и 18 пациентов, $p<0,001$), одышка (соответственно 34 и 15 пациентов, $p<0,001$), отеки нижних конечностей (23 и 11 пациентов, $p=0,006$) и систолическую дисфункцию левого желудочка (у 13 пациентов с ДАС и 6 – с кальцинозом АК, $p=0,023$). Кроме того, у них чаще возникали обмороки (у 12 пациентов с ДАС и 2 пациентов с кальцинозом АК, $p=0,003$), приступы стенокардии III-IV функционального класса (у 25 пациентов с ДАС и 11 пациентов с кальцинозом АК, $p=0,012$). Выраженность всех симптомов соответствовала степени тяжести ДАС.

Кальциноз АК часто сочетался с кальцинозом митрального кольца, аорты, коронарных и периферических артерий. Наиболее тесные корреляции отмечены между отложением кальция в аортальном и митральном клапанах (коэффициент корреляции по Спирмену $R=0,526$, $p<0,001$), в меньшей степени – между кальцинозом АК и кальцинозом коронарных артерий ($R=0,249$, $p=0,021$). У 27 пациентов с ДАС (64%) был значимый кальциноз коронарных артерий с индексом кальция более 400. Клинически незначимый (индекс кальция менее 100) кальциноз



С-реактивный белок и ИЛ-6 у пациентов с кальцинозом АК и аортальным стенозом.

коронарных артерий диагностирован у 6 (14%) пациентов с ДАС.

У пациентов с ДАС был выявлен атерогенный сдвиг липидного спектра плазмы крови, что выража-

Таблица 3. Связь показателей обмена и эктопической кальцификации у пациентов с дегенеративным аортальным стенозом

Показатель	Индекс кальция аортального клапана		Площадь аортального отверстия	
	R	p	R	p
ХС-ЛПВП, ммоль/л	-0,216	0,047	0,211	0,049
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,229	0,035	-0,197	0,080
С-реактивный белок, мг/л	0,520	<0,001	-0,520	<0,001
ИЛ-6, пг/л	0,584	<0,001	-0,616	<0,001
ИЛ-8, пг/л	0,242	0,197	-0,425	0,019
С ₃ -компонент комплемента	0,314	0,042	-0,360	0,021
С ₄ -компонент комплемента	0,075	0,641	-0,330	0,035

Таблица 2. Маркеры воспаления и показатели липидного профиля пациентов

Показатель	ДАС	Кальциноз АК	p
	(n = 42)	(n = 25)	
	медиана (нижний иверхний квартили)		
ОХС, ммоль/л	5,52 (4,66 - 6,03)	5,37 (4,47 - 5,90)	0,026
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,05 (0,91 - 1,34)	1,05 (0,88 - 1,23)	0,303
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,73 (3,11 - 4,06)	3,38 (2,72 - 3,83)	0,018
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,66 (0,56 - 0,99)	0,67 (0,52 - 0,98)	0,609
С-реактивный белок, мг/л	5,5 (3,5 – 9,0)	1,0 (0,0 – 3,0)	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	10,1 (5,0 – 11,6)	3,5 (2,5 – 5,0)	<0,001
ИЛ-8, пг/мл	11,6 (7,6 – 16,2)	11,5 (8,7 – 13,4)	0,958

лось в статистически достоверном увеличении концентрации ХС ЛПНП (табл. 2). Изменения концентрации липопротеина (а), триглицеридов, апо-протеинов и ХС ЛПВП были статистически незначимыми.

Формирование аортального стеноза сопровождается достоверным увеличением абсолютных значений концентраций С-реактивного белка и ИЛ-6 (см. рис.).

На участие воспаления в процессе эктопической кальцификации и формирования аортального стеноза указывают не только повышенные концентрации маркеров (абсолютные значения концентраций в группах), но и выявленные достоверные корреляции между ними и показателями тяжести кальцификации АК (табл. 3). У пациентов с кальцинозом АК без признаков стенозирования аортального отверстия статистически значимых корреляций не было.

Выявленные изменения показателей липидного спектра и системной воспалительной реакции свидетельствуют о роли воспаления (повышенные концентрации С-реактивного белка и ИЛ-6) и атерогенеза (повышенные концентрации ОХС и ХС ЛПНП) в липидной инфильтрации, повреждении эндотелия, прогрессировании кальцификации АК и формировании ДАС.

Значительная роль в регуляции реакций воспалительного каскада принадлежит ИЛ-6. Этот цитокин принимает участие во многих физиологических и патологических процессах, связанных со старением [16, 17]. Несмотря на то, что аортальный стеноз часто называют сенильным, конкретные механизмы влияния ИЛ-6 на развитие дегенеративного кальциноза клапанов сердца в настоящий момент остаются не ясными. Выявленные нами увеличение концентрации и обратная связь между гиперпродукцией ИЛ-6 и площадью аортального отверстия могут иметь отношение к патогенезу ДАС. Значительное повышение уровня ИЛ-6 при аортальном стенозе подтверждает роль воспаления в развитии и прогрессировании этого заболевания. Возможно, такие изменения вызваны мутациями генов, кодирующих синтез ИЛ-6 и остеопонтина [18-21]. Увеличение абсолютных значений концентрации ИЛ-6, а также значимые коэффициенты корреляции могут иметь прогностическое значение не только в развитии сердечно-сосудистых осложнений, но и в оценке течения ДАС.

Публикаций, посвященных участию ИЛ-6 и ИЛ-8 в ремоделировании внеклеточного матрикса при дегенеративном кальцинозе внутрисердечных структур, в доступной нам литературе не было. Мы впервые отметили влияние ИЛ-6 и ИЛ-8 на развитие ДАС. Известно, что увеличение концентрации ИЛ-6 способствует развитию интерстициального фиброза миокарда [19] и синтезу остеопонтина (регулятора оксификации и эктопической кальцификации) в атероск-

леротических бляшках [20, 21]. Поэтому можно предполагать участие ИЛ-6 в минерализации внеклеточного матрикса аортального клапана.

Возможный источник ИЛ-6 – фибробласты, макрофаги и Т-клетки. Повышение активности фибробластов вызывает увеличение синтеза коллагена внеклеточного матрикса и приводит к развитию интерстициального фиброза [9, 10, 22]. Активированные макрофаги также могут синтезировать остеопонтин [8, 23, 24]. Хотя механизмы, вызывающие активацию макрофагов, не изучены, именно эти клетки, возможно, способствуют образованию гидроксипатитов в створках аортального клапана и прогрессированию кальцификации в матриксе артериальной стенки или клапана.

Принципы нехирургического лечения ДАС до сих пор не разработаны. Опубликованные результаты эпидемиологических исследований указывают на более значимую, чем полагали ранее, ассоциацию артериальной гипертензии и дегенеративной кальцификации АК. Частота выявления артериальной гипертензии, по данным разных авторов, колебалась от 41-55% [1, 2, 25-27] до 73-80% [28, 29], почти каждый третий пациент принимал ингибиторы АПФ (рамприл, фозиноприл или эналаприл). Большее распространение артериальной гипертензии в нашем наблюдении (93 % пациентов), вероятно, связано с ассоциированными клиническими состояниями. У пациентов с сахарным диабетом и снижением азотвыделительной функции почек артериальную гипертензию мы диагностировали при уровне систолического АД, превышавшем 130 мм рт. ст. Дополнительная систолическая нагрузка на левый желудочек у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией является предиктором неблагоприятных осложнений и летальных исходов, следовательно, таким пациентам необходим адекватный контроль артериального давления [30-33].

Проведенные иммуногистохимические исследования показали, что пусковым моментом развития ДАС является воспаление, которое приводит к дегенерации внеклеточного матрикса, эктопической кальцификации и появлению обструкции на уровне АК. Начиная с ранних стадий кальцификации в субэндотелиальном и более глубоком фиброзном слое выявляют модифицированные липопротеиды низкой плотности, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и ангиотензин II [5, 22, 23, 34-36]. Поэтому основные принципы лечения ДАС заключаются в предупреждении эндотелиальной дисфункции, активации каскада воспалительных реакций и липидной инфильтрации, а также в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Учитывая общие клинические и патогенетические факторы риска

развития атеросклероза и ДАС, наибольшую эффективность у пациентов с ДАС можно ожидать от двух патогенетически активных классов препаратов: ингибиторов АПФ и ингибиторов HMG-КоА-редуктазы (статинов).

В нерандомизированных ретроспективных наблюдениях было отмечено прогрессирование ДАС на фоне гиперлипидемии и замедление скорости стенозирования аортального отверстия у пациентов, принимавших ингибиторы HMG-КоА-редуктазы. При этом скорость стенозирования не зависела от снижения уровня ТГ и ОХС, а лучшие результаты были отмечены на ранних стадиях заболевания [29, 37-40]. Несмотря на такие успехи терапии статинами, имеются сообщения и об отсутствии эффекта их применения у пациентов с ДАС [41].

В настоящее время проводятся 3 многоцентровых рандомизированных проспективных плацебоконтролируемых исследования, посвященных влиянию ингибиторов HMG-КоА-редуктазы на предупреждение развития и прогрессирования клапанных пороков: SALTIRE (аторвастатин), SAES (симвастатин) и

ASTRONOMER (розувастатин). Результаты этих исследований определяют место статинов в терапии аортального стеноза и его осложнений. До их завершения многие эксперты рекомендуют терапию ингибиторами HMG-КоА-редуктазы при сочетании ДАС с атеросклерозом коронарных артерий или гиперхолестеринемией [42-44]. Влияние ингибиторов АПФ на параметры гемодинамики планируют оценить в исследованиях ISRCTIN (рамиприл) и ACCESS (каптоприл и трандолаприл) [45, 46]. Для определения клинической значимости корректоров минерального обмена в терапии ДАС необходимы проспективные рандомизированные исследования.

Таким образом, результаты проведенных исследований дают основания надеяться, что модифицирование факторов сердечно-сосудистого риска при использовании ингибиторов HMG-КоА-редуктазы и ингибиторов АПФ позволит замедлить прогрессирование дегенеративного аортального стеноза, предупредить развитие осложнений и улучшить качество жизни пожилых пациентов.

Литература

1. Lindroos M., Kupari M., Valvanne J. et al. Factors associated with aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J.* 1994; 15: 865-870.
2. Stewart B.F., Siscovic D., Lind B.K. et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 129: 630-634.
3. Otto C.M., Lind B.K., Kitzman D.W. et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardio-vascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med.* 1999; 341: 142-147.
4. Petty G.W., Khandheria B.K., Wisnant J.P. et al. Predictors of cerebrovascular events and death among patients with valvular heart disease. *Stroke* 2000; 31: 2628-2635.
5. Poggianti E., Venneri L., Chubuchny V. et al. Aortic valve sclerosis with systemic endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 136-141.
6. Rajamannan N.M., Gersh B., Bonow R.O. Calcific aortic stenosis: from bench to the bedside – emerging clinical and cellular concepts. *Heart.* 2003; 89(7): 801-805.
7. Agmon Y., Khandheria B.J., Tajik J.A. et al. Inflammation, infection and aortic valve sclerosis. Insight from the Olmsted County (Minnesota) Population. *Atherosclerosis.* 2004; 174: 337-342.
8. O'Brien K.D., Kuusisto J., Reichenbach D.D. et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation.* 1995; 92 (8): 2029-2032.
9. Yacoub M.H., Cohn L.H. Novel Approaches to Cardiac Valve Repair. From Structure to Function: Part I. *Circulation.* 2004; 109: 942-950.
10. Taylor P.M., Allen S.P., Dreger S.A., Yacoub M.H. Human cardiac valve interstitial cells in collagen sponge: a biological three-dimensional matrix for tissue engineering. *J Heart Valve Dis.* 2002; 11: 298-307.
11. Glader C.A., Birgander L.S., Soderberg S. et al. Lipoprotein (a), Chlamidia pneumoniae, leptin and tissue plasminogen activator as risk markers for valvular aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2003; 24 (2): 198-208.
12. Vehmaan-Kreula P., Puolakkainen M., Sarvas M. et al. Chlamidia pneumoniae proteins induce secretion of the 92-kDa gelatinase by human monocyte-derived macrophages. *Athero-scler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21(1): 1-8.
13. Weyman A.E. Principles and Practice of Echocardiography. 2nd ed. Philadelphia, 1994. 1336p.
14. Prokop M., Galanski M. Spiral and multislice computed tomography of the body. Stuttgart etc: Thieme, 2003. 1972p.
15. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина, 2000. 544 с.
16. Harris T.B., Ferrucci L., Traxy R.P. et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med.* 1999; 106: 506-512.
17. Volpato S., Gralnic J.M., Ferrucci L. et al. Cardiovascular disease, interleukin-6 and the risk of mortality in older women. The women's health and aging study. *Circulation.* 2001; 103: 947-953.
18. Chapman C.M.L., Beilby J.P., Humphries S.E. et al. Association of an allelic variant of interleukin-6 with subclinical carotid atherosclerosis in an Australian community population. *Eur Heart J.* 2003; 24: 1494-1499.
19. Tsutamoto T., Hisanaga T., Wada A. et al. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31: 391-398.
20. Bostrom K., Watson K.E., Horn S. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesion. *J Clin Invest.* 1993; 91: 1800-1809.
21. Shanahan C.M., Cary N.R.B., Metcalfe J.C., Weissberg P.L. High expression of genes for calcification-regulating protein in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 1994; 93: 2393-2402.
22. Olsson M., Rosenqvist M., Nilsson J. Expression of HLA-DR antigen and smooth muscle cell differentiation markers by valvular fibroblasts in degenerative aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24: 1664-1671.
23. Mohler E.R. III, Cannon F., Reynolds C. et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation.* 2001; 103: 1522-1528.
24. Spronk H.M.H., Soute B.A.M., Schurgers L.J. et al. Matrix Gla protein accumulates at the border of regions of calcification and normal tissue in the media of the arterial vessel wall. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 289: 485-490.

25. Pelikka P.A., Sarano M.E., Nishimura R. et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005; 111: 3290-3295.
26. Peltier M., Trojette F., Sarano M.E. et al. Relation between cardiovascular risk factors and nonrheumatic severe calcific aortic stenosis among patients with a three-cuspid aortic valve. *Am J Cardiol*. 2003; 91: 97-99.
27. Rosenhek R., Klaatr U., Schemper M. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J*. 2004; 25: 199-205.
28. Aronow W.S., Ahn C., Kronzon I., Goldman M.E. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol*. 1999; 84: 1044-1048.
29. Rosenhek R., Rader F., Loho N. et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation*. 2004; 110: 1291-1295.
30. Antonini-Canterin F., Huang G., Cervesato E. Symptomatic aortic stenosis. Does systemic hypertension play an additional role? *Hypertension*. 2003; 41: 1268-1272.
31. Muiesan M.L., Losi M.A. Aortic valve sclerosis: new help from echocardiography in the assessment of cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2005; 23: 721-723.
32. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. *N Eng J Med*. 2000; 342(3): 145-153.
33. O'Brien K.D., Zhao X.Q., Shavelle D.M. et al. Hemodynamic effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with mild to moderate aortic stenosis and preserved left ventricular function. *J Invest Med*. 2004; 52: 185-191.
34. Mazzone A., Epistolato M.C., de Caterina R. et al. Neoangiogenesis, T-lymphocyte infiltration and heat shock protein-60 are biological hallmarks of an immunomediated inflammatory process in end-stage calcified aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1670-1676.
35. O'Brien K.D., Shavelle D.M., Caulfield M.T. et al. Association of the angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation*. 2002; 106: 2224-2230.
36. O'Brien K.D., Probstfield J.L., Caulfield M.T. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Arch Intern Med*. 2005; 165(8): 858-862.
37. Antonini-Canterin F., Popescu B.A., Huang G. et al. Progression of aortic valve sclerosis and aortic valve stenosis: what is the role of statin treatment? *Ital Heart J*. 2005; 6: 119-124.
38. Bellamy M.F., Pelikka P.A., Klarich K.W. et al. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-a reductase inhibitor treatment, and progression aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1723-1730.
39. Novaro G.M., Tiong I.Y., Pearce G.L. et al. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation*. 2001; 104: 2205-2209.
40. Palta S., Pai A.M., Gill K.S. New insight into the progression of aortic stenosis: implication for secondary prevention. *Circulation*. 2000; 101: 2497-2502.
41. Samal A.K., Berman A.E., Kuruvanka T.S. Effect of statin therapy in the progression of moderate to severe calcific aortic stenosis. *Circulation*. 2002; 106, Suppl. II: 640.
42. Pearlman A.S. Medical treatment of aortic stenosis. Promising, or wishful thinking? *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1731-1734.
43. Rajamannan N.M., Otto C.M. Targeted therapy to prevent progression of calcific aortic stenosis. *Circulation*. 2004; 110: 1180-1182.
44. Quinn D.W., Spinler S.A. Efficacy of statins in prevention progression aortic stenosis. *Am J Health-Syst Pharm*. 2005; 62: 979-981.
45. A randomised controlled trial of the angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor ramipril in asymptomatic aortic stenosis //www.Clinicaltrials.gov
46. Acute haemodynamic effects of treatment with ACE-inhibitors in patients with symptomatic aortic stenosis //www.Clinicaltrials.gov

ПРОпафенон при восстановлении и сохранении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое мультицентровое исследование в РФ

И.Г. Фомина, А.И. Тарзиманова,
А.В. Ветлужский, А.А. Абрамова
Московская медицинская академия
им. И.М. Сеченова

И.В. Антонченко, Е.В. Борисова,
А. Захар, И.О. Курлов, С.В. Попов
НИИ кардиологии, Томский научный центр
Сибирского отделения РАМН

О.Л. Барбараш, С.А. Бернс,
Е.В. Горбунова, И.А. Кудрявцева,
О.М. Поликутина
Кемеровский кардиологический диспансер

В.А. Шульман, М.В. Маринина,
Г.В. Матюшин, Л.Е. Пичковская
Красноярская медицинская академия

Н.Н. Боровков, О.Е. Вилкова,
А.А. Востокова, Т.В. Королева,
К.В. Мазалов, Е.Б. Малышева,
Е.В. Советская
Нижегородская медицинская академия

В.В. Скибицкий, А.М. Крамская,
Е.А. Кудряшов, З.Т. Сокаева,
Н.А. Спиропулос
Кубанская государственная медицинская
академия, Краснодар

М.В. Архипов, Н.А. Лепехина
Уральская государственная медицинская
академия, Екатеринбург

В.П. Терентьев, М.М. Батюшин,
В.А. Нешин, А.Н. Соколова
Ростовский государственный медицинский
университет

О.Н. Миллер, З.Г. Бондарева,
Л.А. Пирогова
Новосибирская государственная
медицинская академия

Х.Х. Шугушев
Кабардино-Балкарский государственный
университет, Нальчик

Ю.М. Поздняков
Московский областной кардиологический
центр, Жуковский

Д.Л. Ильиных
Уральская Государственная медицинская
академия дополнительного образования,
Челябинск

Б.А. Татарский
НИИ Кардиологии им. В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург

Ю.А. Бунин, Л.К. Анфалова
Российская медицинская академия
последипломного образования, Москва

ПРОпафенон при восстановлении и сохранении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое мультицентровое исследование в РФ

И.Г. Фомина, А.И. Тарзиманова, А.В. Ветлужский и др.
Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова и др.

Цель. Изучить эффективность и безопасность пропафенона, принимаемого внутрь, при восстановлении и удержании синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. В многоцентровое исследование было включено 503 пациента с персистирующей формой ФП в возрасте от 31 до 68 лет. Больные были рандомизированы в 2 группы. В I группу включены 285 больных, которым для купирования пароксизма ФП назначали пропафенон (Пропанорм, PRO.MED.CS Praha a.s., Чешская Республика) в дозе 600 мг внутрь. Во II группу включены 218 больных, которые использовали пропафенон для профилактики пароксизмов ФП в суточной дозе 450 мг. Эффективность поддерживающей антиаритмической терапии оценивалась через 1,3 и 9 месяцев от начала лечения при проведении суточного мониторирования ЭКГ.

Результаты. Пропафенон в дозе 600 мг однократно внутрь привел к восстановлению синусового ритма у 230 (81%) пациентов. Время восстановления синусового ритма составило в среднем 210 ± 50 мин. Купирующий эффект пропафенона в первые 4 часа от приема препарата наступил у 182 (64%) пациентов. Пропафенон в дозе 450 мг/сут позволил сохранить синусовый ритм через 1 месяц лечения у 161 больного (74%), через 3 месяца у 130 больных (60%) и через 9 месяцев у 98 больных (45%).

Эффект противорецидивной антиаритмической терапии в первые 3 месяца лечения пропанормом можно считать хорошим, а через 9 месяцев лечения удовлетворительным.

Заключение. У больных с персистирующей формой ФП пропафенон в дозе 600 мг внутрь однократно является эффективным методом восстановления синусового ритма, а его длительное применение в дозе 450 мг/сут является эффективным и безопасным методом сохранения синусового ритма.

Ключевые слова: пропафенон, фибрилляция предсердий, антиаритмическая терапия
РФК 2006; 1: 37–40

PROpafenone for sinus rhythm recovery and support in patients with pErsisTent form of auricular fibrillation. "PROMETHEUS" – opened multicenter study in Russian Federation.

I.G. Fomina, A.I. Tarzimanova, A. V. Vetluzsky et al.

Moscow medical academy named after Setchenov I.M. et al.

Aim. To study efficiency and safety of propafenone internally used for recovery and support of sinus rhythm in patients with the persistent form of auricular fibrillation (AF).

Material and methods. 503 patients with the persistent form of AF, aged 31-68 years were included into multicenter study. Patients were randomized into 2 groups. First group included 285 patients, who were prescribed propafenone (Propanorm, PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic) in a single per oral dose of 600 mg for AF paroxysm relief. Second group included 218 patients, who took propafenone for AF paroxysm prevention in daily dose of 450 mg. Efficiency of sustaining antiarrhythmic therapy was assessed in 1, 3 and 9 months after the treatment started by carrying out daily monitoring of EKG.

Results. Propafenone in a single per oral dose of 600 mg led to sinus rhythm recovery in 230 (81%) patients. Average time for sinus rhythm recovery made up 210 ± 50 minutes. Relief, caused by propafenone within 4 hours after taking the drug, was observed in 182 (64%) patients.

Propafenone in dose of 450 mg daily lets keep sinus rhythm after 1 month of treatment in 161 patients (74%), after 3 months – in 130 patients (60%) and after 9 months – in 98 patients (45%).

Effect of preventive antiarrhythmic therapy within first 3 months of treatment with propafenone can be regarded good, and within 9 months – satisfactory.

Conclusion. Propafenone in per oral single dose of 600 mg is an efficient method of sinus rhythm recovery in patients with the persistent form of AF, and its long-term usage in dose 450 mg daily is an efficient and safe method of sinus rhythm support.

Key words: propafenone, auricular fibrillation, antiarrhythmic therapy

Rational Pharmacother. Card. 2006; 1:37–40

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма, появление которого ведет к ухудшению качества жизни, увеличению заболеваемости и росту госпитализаций больных [7]. Смертность среди пациентов с ФП в 2 раза выше, чем у больных с синусовым ритмом, что связано с увеличением числа тромбоэмболических осложнений и прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [6].

Персистирующая форма встречается примерно в 40% всех случаев ФП. Купирование пароксизма ФП в первые сутки значительно уменьшает риск тромбоэмболических осложнений, электрофизиологическое и структурное ремоделирование предсердий. Сохранение синусового ритма у пациентов с персистирующей формой ФП препятствует прогрессированию хронической сердечной недостаточности и уменьшает риск развития тромбоэмболических осложнений [7]. Несмотря на широкий спектр антиаритмических препаратов, используемых для купирования и профилактики пароксизмов ФП, эффективность проводимой терапии остается достаточно низкой и ограничивается ее проаритмическим действием.

Результаты последних исследований показали высокую эффективность пропafenона при восстановлении и удержании синусового ритма у пациентов с персистирующей формой ФП [6]. Пропафенон является уникальным препаратом, так как сочетает в себе, помимо свойств препаратов IC класса еще и свойства антиаритмических средств II, III, IV классов [4]. Фармакокинетика пропafenона позволяет назначать препарат внутрь в виде нагрузочной дозы [5], однако имеется лишь небольшой клинический опыт его применения в лечении ФП.

Цель настоящего исследования состояла в изучении эффективности и безопасности перорального приема пропafenона при восстановлении и удержании синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий.

Материалы и методы

В исследование были включены 503 пациента с персистирующей формой ФП в возрасте от 31 года до 68 лет (в среднем $57,1 \pm 2,5$ лет) из 14 регионов РФ [1-5]. Больные случайным образом были разделены на 2 группы.

I группу составили 285 пациентов в возрасте от 31 до 62 лет (средний возраст $57,6 \pm 2,8$ лет), которым для купирования пароксизма ФП назначали пропafenон (пропанорм, фармацевтической компании PROMED, CS Praha a.s.) в дозе 600 мг внутрь.

Во II группу вошли 218 пациентов в возрасте от 39 до 68 лет (средний возраст $56,4 \pm 4,2$ лет), которые использовали пропafenон для профилактики пароксизмов ФП в суточной дозе 450 мг. Эффективность поддерживающей антиаритмической терапии оценивали через 1, 3 и 9 мес от начала лечения при проведении суточного мониторирования ЭКГ.

Критериями включения в исследование было наличие документированного пароксизма ФП продолжительностью не более 48 ч, подтвержденного при электрокардиографическом исследовании или холтеровском мониторировании ЭКГ по Холтеру и добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

Большинство пациентов, включенных в исследование, страдали ишемической болезнью сердца (ИБС) или артериальной гипертензией. ИБС была диагностирована у 159 (56%) пациентов I группы и

Таблица. Клиническая характеристика больных

Показатель	I группа	II группа
Возраст, лет	57,6±2,8	56,4±4,2
мужчины	120 (42%)	102 (47%)
женщины	165 (58%)	116 (53%)
Длительность ФП, годы	5,55±3,5	3,45±1,5
Частота возникновения пароксизмов, приступы/месяц	2,7±2,0	1,7±0,8
Продолжительность последнего пароксизма, ч	22±12	18±10
ИБС	159 (56%)	32 (15%)
Артериальная гипертензия	88 (31%)	71 (33%)
Идиопатическая форма ФП	33 (11%)	80 (37%)
Дилатационная кардиомиопатия	5 (2%)	35 (15%)

32 (15%) больных II группы, артериальная гипертензия у 88 (31%) и 71 (33%) больного соответственно, идиопатическая форма ФП обнаружена у 33 (11%) пациентов I группы и 80 (37%) пациентов II группы (см. таблицу).

Как видно из таблицы, большинство пациентов, включенных в исследование, не имели длительного аритмического анамнеза и продолжительность последнего пароксизма ФП не превышала 48 ч.

Критериями исключения были синдром слабости синусового узла; атриовентрикулярная блокада I-III степени; врожденный или приобретенный синдром удлиненного интервала QT, Вольфа-Паркинсона-Уайта, Бругады; наличие декомпенсированной сердечной недостаточности IIБ-III стадии по классификации Стражеско-Василенко, IV функционального класса по классификации NYHA; инфекционный эндокардит, перикардиты или миокардиты; ревматические и врожденные пороки сердца, острый инфаркт миокарда, хронические обструктивные заболевания легких, нарушения функции щитовидной железы, выраженная патология почек, печени; заболевания крови и онкологическая патология.

Всем больным проводили клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Общее клиническое обследование пациентов включало изучение жалоб, анамнеза, выявление факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, оценку объективного статуса больного, проведение лабораторных методов обследования. Больным проводили стандартное ЭКГ – исследование в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокар-

диографию.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с помощью программы Statistica 6.0 с использованием стандартных статистических методов. Цифровые результаты описывали с помощью $M \pm \sigma$. Статистический анализ проводили с использованием критерия Стьюдента. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

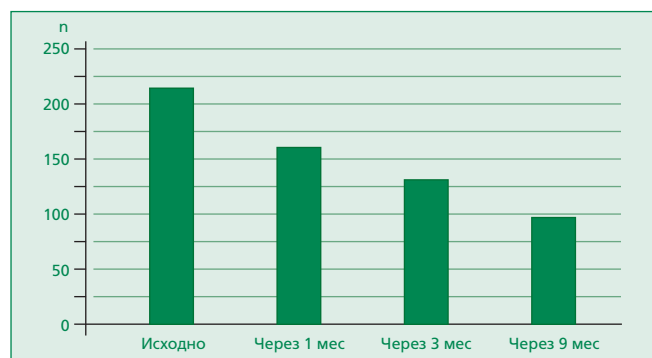
Результаты и обсуждение

При пероральном приеме нагрузочной дозы 600 мг пропafenона синусовый ритм был восстановлен у 230 (81%) пациентов. Время восстановления составило в среднем 210 ± 50 мин. Купирующий эффект пропafenона в первые 4 ч от приема препарата наступил у 182 (64%) пациентов. Эффективность пропafenона для купирования пароксизма ФП определяется давностью возникшего эпизода аритмии. При продолжительности пароксизма ФП более 48 ч, значительно снижается и эффективность проводимой антиаритмической терапии [10].

Высокая эффективность препарата в первые часы соответствует его фармакокинетике при приеме внутрь. Пропafenон быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте в течение 2 часов и его концентрация в плазме крови достигает максимума [7].

Полученные данные подтверждают результаты предшествующих исследований по антиаритмической активности пропafenона. В работе В. Boriari и соавт. (1997) эффективность перорального приема пропafenона для купирования пароксизма ФП составила 76% [9]. По данным Г. Сарисси и соавт. (1999), применение внутрь пропafenона в дозе 600 мг восстанавливало синусовый ритм у 72% больных с рецидивирующей формой ФП [10].

Таким образом, назначение пропafenона в дозе 600 мг внутрь является эффективным методом восстановления синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий.



Количество больных (n) с персистирующей формой ФП, сохранивших синусовый ритм на фоне лечения пропafenоном в суточной дозе 450 мг

Результаты профилактической терапии были оценены нами при лечении больных II группы. Синусовый ритм через 1 мес лечения пропafenоном в суточной дозе 450 мг сохранился у 161 (74%), через 3 мес антиаритмической терапии – у 130 (60%), через 9 мес – у 98 (45%) пациентов (см. рисунок).

Эффект противорецидивной антиаритмической терапии в первые 3 мес лечения пропafenоном можно считать хорошим, а через 9 мес – удовлетворительным. Результаты исследования показали некоторое снижение эффективности пропafenона при длительном приеме.

Полученные данные подтверждают результаты других исследований антиаритмической активности пропafenона при длительном профилактическом приеме. Так, A. Dogan и соавт. (2004) сообщили об эффективности длительного профилактического лечения пропafenоном в течение 15 мес наблюдения у 61% больных в сравнении с 45% в группе плацебо [6]. G.E. Kochiadakis и соавт. (2004) сравнили эффективность и безопасность низких доз пропafenона и амиодарона в поддержании синусового ритма [8]. Рецидив ФП был зарегистрирован в среднем через 9,8 мес у 34,7% больных, получавших амиодарон, в сравнении с 44,6% пациентов, получавших пропafenон. Однако полное исчезновение или значительное урежение числа эпизодов ФП наблюдалось при лечении пропafenоном от 8 до 30 мес в 38-80% случаев.

Таким образом, длительное применение пропafenона в суточной дозе 450 мг является эффективным и безопасным методом сохранения синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП.

Литература

1. Боровков Н.Н., Мазалков К.В., Советская Е.В., Востокова А.А., Малышева Е.Б., Королева Т.В., Вилкова О.Е. Эффективность пропafenона в купировании пароксизмов фибрилляции предсердий. // Российский кардиологический журнал, 2003, №5 (43), стр. 65-67.
2. Захар А., Антонченко И.В., Борисова Е.В., Попов С.В., Курлов И.О. Клиническая эффективность и безопасность купирования пароксизмов фибрилляции предсердий пропafenоном. // Российский кардиологический журнал, 2003, №4, стр. 59-62.
3. Миллер О.Н., Бондарева З.Г., Пирогова Л.А. Пропафенон в профилактике пароксизмов фибрилляции предсердий у больных с некоронарогенными заболеваниями миокарда. // Российский кардиологический журнал, 2002, №3 (35), стр. 41-45.
4. Татарский Б.А. Протекторный эффект пропafenона при пароксизмальных реципрокных атриовентрикулярных тахикардиях. // Российский кардиологический журнал, 2004, №1 (45), стр. 45-53.
5. Скибицкий В.В., Кудряшов Е.А., Спиropулос Н.А. Изучение эффективности пропafenона при пароксизмальной фибрилляции предсердий. // Российский кардиологический журнал, 2004, №6, стр. 68-70.
6. Dogan A, Ergene O, Nazli C. Efficacy of propafenone for maintaining sinus rhythm in patients with recent onset or persistent atrial fibrillation after conversion: a randomized, placebo-controlled study. // Acta Cardiol., 2004 Jun; 59(3), p.255-261.
7. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG. ACC/AHA/ESC 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 and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). Eur Heart J 2001; 22:1852-1923
8. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilos MI et al. Long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with current symptomatic atrial fibrillation: amiodarone vs propafenone, both in low doses. // Chest., 2004, Feb, vol 125(2), p.377-383.
9. Boriani G, Biffi M., Capucci A. Oral propafenone to convert recent onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease: a randomized controlled trial // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 621-625.
10. Capucci A, Villiani G., Aschieri D. Safety of oral propafenone in the conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo – controlled multicentred study. // Int. J. Cardiol., 1999; 68: 187-196.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА III КЛАССА НИБЕНТАНА ПРИ НАДЖЕЛУДОЧКОВЫХ НАРУШЕНИЯХ РИТМА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ)

И.А. Латфуллин, Р.Ф. Гайфуллина

Кафедра внутренних болезней №2 Казанского государственного медицинского Университета Россздрава

Применение антиаритмического препарата III класса нибентана при наджелудочковых нарушениях ритма у больных ишемической болезнью сердца (экспериментальное и клинико-морфологическое обоснование)

И.А. Латфуллин, Р.Ф. Гайфуллина

Кафедра внутренних болезней №2 Казанского государственного медицинского Университета Россздрава

Цель. Оценить антиаритмическую эффективность нибентана (Верофарм, Россия) антиаритмического препарата III класса при купировании наджелудочковых нарушений ритма (ННР) сердца у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Определить морфологические изменения миокарда при ИБС с ННР. Уточнить инотропные свойства нибентана в эксперименте.

Материал и методы. Под наблюдением находились 55 больных ИБС с различными ННР. У 41 больного была сердечная недостаточность (СН) III функционального класса. Еще у 14 больных был острый инфаркт миокарда (ОИМ). Купирование ННР проводили 1% раствором нибентана в дозе 0,125 мг/кг массы тела больного. После восстановления синусового ритма для профилактики рецидивов ННР всем пациентам назначался сotalol по 80 мг в сутки в два приема.

In vitro на миокарде 10 здоровых крыс и 10 резецированных полосках миокарда больных ИБС (полученных во время оперативного вмешательства) оценивали изменение силы сокращения миокарда на установке PowerLab (ADInstruments, Австралия) в ответ на нибентан в трех дозах 4, 6 и 8 мкМ. Эти дозы соответствуют дозам 0,125, 0,2 и 0,250 мг/кг, которые рекомендованы для клинической практики.

Провели гистологическое исследование аутопсийного материала миокарда предсердий больных ИБС, у которых имеется или отсутствует ННР. Использовали также метод фазово-контрастной и люминисцентной микроскопии.

Результаты. У больных СН нибентан позволил восстановить синусовый ритм у 92,67% больных. У 3 больных с персистирующей формой мерцательной аритмии препарат был неэффективен. При введении нибентана не наблюдалось значимого снижения АД, ЧСС замедлялась на 26,5%. При ОИМ нибентан восстанавливал синусовый ритм у 85,7% больных. Не удалось восстановить синусовый ритм у 2 больных с персистирующей формой мерцательной аритмии.

Экспериментальные исследования выявили, что сила сокращения миокарда здоровых крыс увеличивалась в ответ на нибентан в дозах 4 и 6 мкМ и снижалась в ответ на дозу 8 мкМ. Напротив, сила сокращения миокарда больных ИБС снижалась в ответ на нибентан по мере увеличения дозы.

При гистологическом исследовании в миокарде предсердий больных ИБС с ННР, по сравнению с миокардом больных ИБС без ННР, было обнаружено преобладание следующих проявлений: фибролипоматоза, мелкоочагового и диффузного фиброза и склероза, хаотического расположения пучков кардиомиоцитов, мышечно-эластической гиперплазии интимы сосудов, явлений контрактурной дегенерации (при фазово-контрастной микроскопии).

Заключение. Нибентан при болюсном внутривенном введении в дозе 0,125 мг/кг является эффективным средством купирования ННР у больных ИБС с СН и у больных ОИМ. Он не влияет существенно на АД. По данным экспериментального исследования доза нибентана 0,125 мг/кг является оптимальной с точки зрения влияния на инотропную функцию миокарда. Более выраженные гистологические изменения миокарда предсердий могут быть причиной ННР.

Ключевые слова: нибентан, антиаритмические препараты III класса, наджелудочковые нарушения ритма сердца, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, сила сокращения миокарда.

РФК 2006; 1: 41–46

Supraventricular rhythm disturbances treatment with antiarrhythmic drug III class Nibentan in patients with ischemic heart disease (experimental, clinical and morphological evidences)

I.A. Latfullin, R.F. Gaifullina

Department of internal medicine N 2, Kazan State Medical University

Aim. To evaluate antiarrhythmic efficiency of Nibentan (Verofarm, Russia), antiarrhythmic drug III class, in supraventricular rhythm disturbances (SRD) relief in patients with ischemic heart disease (IHD). To assess morphological changes of myocardium in IHD with SRD. To specify inotropic characteristics of nibentan in experiment.

Material and methods. 55 patients with IHD with different SRD were studied. 41 patients had heart failure (HF) of III functional class. 14 other patients suffered acute myocardial infarction (AMI). SRD relief was achieved with 1% solution of nibentan in dose of 0.125 mg/kg patient's weight. After sinus rhythm recovery all patients received sotalol 80 mg twice a day to prevent SRD relapses.

In vitro on myocardium of 10 healthy rats and 10 sliced myocardium strips of IHD patients (obtained during surgical intervention) changes in myocardium contraction intensity were assessed with PowerLab plant (ADInstruments, Australia) as a reaction on nibentan in doses of 4, 6 and 8 mкM. These doses correspond to doses of 0.125, 0.2 and 0.250 mg/kg, which are recommended for clinical practice.

Histological study of autopsy materials of atrium myocardium of IHD patients with and without SRD was carried out. Phase-contrast and luminescent microscopy was also used.

Results. Nibentan treatment lead to sinus rhythm recovery in 92.67% of HF patients. In 3 patients with persistent auricular fibrillation the drug was inefficient. Nibentan therapy did not result in blood pressure reduction. Heart rate decreased in 26.5%. Nibentan recovered sinus rhythm in 85.7% of AMI patients. Sinus rhythm didn't recover in 2 patients with persistent auricular fibrillation.

Experimental studies revealed that myocardium contraction intensity in healthy rats increased at nibentan 4 and 6 mкM, and decreased at nibentan 8 mкM. Myocardium contraction intensity in IHD patients was decreasing while nibentan dose was growing.

Histological study of auricular myocardium in IHD patients with SRD compared to myocardium in IHD patients without SRD, showed predominance of the following characteristics: fibrolipomatosis, focal and diffusive fibrosis and sclerosis, chaotic allocation of cardiac cells, muscular-elastic hyperplasia of vascular intima, contractile degeneration (at phase-contrast microscopy).

Conclusion. Nibentan in bolus i.v. administration in dose of 0.125 mg/kg is effective drug for SRD relief in patients with IHD with HF and in patients with AMI. It doesn't affect BP significantly. According to data of experiments dose of nibentan 0.125mg/kg is optimal for inotropic function of myocardium. More significant histological changes in auricular myocardium can be the reason of SRD.

Key words: nibentan, antiarrhythmic III class drugs, supraventricular rhythm disturbances, ischemic heart disease, heart failure, myocardial infarction, myocardium contraction intensity.

Rational Pharmacother. Card. 2006; 1:41–46

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из наиболее частых причин развития и поддержания различных нарушений ритма сердца, в том числе и наджелудочковых, к которым относятся мерцательная аритмия (МА), трепетание предсердий (ТП), наджелудочковая пароксизмальная тахикардия (НПТ). Отмеченные нарушения ритма могут быть как функциональными так и являться причиной внезапной смерти и иметь прогностическое значение. Врачам следует проявлять особую настороженность при первопрочине нарушений ритма, обусловленных ИБС, так как при этой патологии они наиболее неблагоприятны и требуют своевременной коррекции.

В отличие от желудочковых аритмий наджелудочковые не всегда представляют непосредственную угрозу для жизни больных. Тем не менее быстрый желудочковый ритм, наблюдающийся во время пароксизма, может привести к обострению течения стенокардии у больных ИБС, развитию сердечной недостаточности и также способствовать возникновению инфаркта миокарда, ишемического инсульта и др. Учитывая возможность развития отмеченных осложнений и влияния наджелудочковых аритмий в целом на качество жизни и отдаленный прогноз, восстановление синусового ритма теоретически является наилучшим вариантом лечения. В большинстве случаев восстановление синусового ритма проводится с помощью соответствующих лекарств [3,9], но сохраняет свое значение и метод электрической кардиоверсии [1,8]. Последний не может быть рекомендован при выраженной систолической дисфункции левого желудочка (фракция выброса не менее 30%), значительной дилатации левого предсердия (более 50 мм), а также при длительности аритмии более 1 года. Фармакологическая кардиоверсия более популярна, чем электрическая, поскольку ее проще выполнить. К ее недостаткам относятся повышенный риск развития аритмогенного эффекта в виде возможного развития желудочковой тахикардии типа «пируэт», фибрилляции желудочков, асистолии. Антиаритмические препараты (ААП), которые используются для кардиоверсии и контроля за частотой желудочкового ритма, при аритмиях, а так же для поддержания синусового ритма обычно классифицируют по E.Vaughan Williams (1969, 1970). По результатам рандомизированных исследований (Drexler M, 1990, Falk R.H. 1997, Fuster V. ACC/ANA/ ESC 2001) рекомендовано использовать в первую очередь ААП III класса (амиодарон, дофетилид, ибутилид – эти два препарата отсутствуют в России) и лишь при их неэффективности, что встречается редко, необходимо применять хинидин (I класс) или хинидин в сочетании с верапамилом – IV класс [2, 12]. Десять лет назад появились первые сообщения о ни-

бентане – новом отечественном ААП III класса [4,6,13], экспериментальные и клинические исследования которого (опытные образцы) показали его высокую антиаритмическую эффективность при купировании суправентрикулярных нарушений ритма сердца. Цель настоящего исследования состояла в изучении ещё невыясненных свойств нибентана: инотропизма, влияния на показатели электролитов, гемодинамические параметры и сравнительной эффективности с другим препаратом того же класса. Это было связано еще и с тем, что фирма «Верофарм» начала промышленное производство препарата.

Материалы и методы

Настоящее исследование проводилось с 2003 по 2005 г на базе кардиологического отделения больницы скорой медицинской помощи (БСМП) г. Казани. В исследование были включены лица обоего пола без ограничения возраста.

Критерии включения в исследование:

- 1) наличие документированной суправентрикулярной тахикардии,
- 2) информированное согласие пациента соблюдать протокол данного исследования.

Критерии исключения из исследования:

- 1) наличие признаков синдрома слабости синусового узла, подтвержденных на ЭКГ;
- 2) нарушения внутрижелудочковой проводимости;
- 3) предварительный прием пациентом одного (или комбинации) из следующих препаратов: бета-блокаторы, дигоксин, антиаритмические препараты I, III классов;
- 4) тиреотоксикоз;
- 5) недостаточность кровообращения III-IV класса по NYHA;
- 6) развитие пароксизма фибрилляции (трепетания) предсердий в раннем периоде (менее 7 дней) после операции с использованием аппарата искусственного кровообращения;
- 7) наличие гипокалиемии, гипомагниемии;
- 8) продолжительность интервала QT более 500 мс, определенная на синусовом ритме или мерцательной аритмии;
- 9) полиморфная желудочковая тахикардия в анамнезе (вне зависимости от причины возникновения).

Всем больным проводили комплексное клинико-инструментальное обследование, включающее 1) общие анализы крови и мочи; 2) определение показателей коагулограммы [протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген (ФГ), протаминаосульфат; определение фибринолитической активности (ФА), этанолового теста]; 3) определение ряда биохимических

показателей крови (прямого и непрямого билирубина, общего белка, глюкозы, мочевины крови, общего холестерина, бета-липопротеидов, АЛТ/АСТ), в том числе определение электролитов (K, Na, Ca, Mg) в плазме крови. Исследование динамики артериального давления и частоты сердечных сокращений на фоне лечения ААП III класса проводилось при непрерывном мониторинге ритма сердца и гемодинамических показателей с помощью системы «Кардекс» в течение 24 ч.

С целью исключения возможного наличия тромба в левом предсердии или его ушке до начала кардиоверсии проводилась ЭхоКГ.

Наблюдали 55 больных (мужчин 30, женщин 25, средний возраст $64,22 \pm 1,47$ лет), которые были разделены на 2 группы. В подгруппу А вошел 41 больной стенокардией напряжения сердечной недостаточностью (СН) III функционального класса (ФК) (мужчин 22, женщин 19) с сопутствующими заболеваниями. Из них 16 больных артериальной гипертензией (АГ) 2 степени, 21 пациент АГ 3 степени и 4 больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа. В этой группе наблюдались наджелудочковые нарушения ритма в виде пароксизмальной формы МА – (23 больных), персистирующей формы МА – (13), ТП – (4 пациента) и НПТ – (1 больной).

Группу Б составили 14 больных (мужчин 8, женщин 6) острым инфарктом миокарда (ОИМ), из них ОИМ с зубцом Q – 5 пациентов (мужчин 3, женщин 2), без зубца Q – 9 больных (мужчин 5, женщин 4). Все больные этой группы имели АГ 2 или 3 степени. Течение ОИМ осложнилось пароксизмальной формой МА у 3 больных, персистирующей формой МА – у 5 пациентов, пароксизмальным ТП – у 1 больного, персистирующим ТП – у 2 пациентов и НПТ – у 3 больных.

Купирование наджелудочковых тахикардий проводили 1% раствором нибентана в палате интенсивной терапии. Препарат вводили внутривенно медленно (болюсом) в течение 10 мин из расчета $0,125$ мг/кг массы тела больного, растворив содержимое ампулы в 20 мл физиологического раствора хлорида натрия. В случае купирования мерцательной аритмии введение препарата прекращали и учитывали только абсолютную дозу препарата. За 10 - 15 мин до введения нибентана для предотвращения удлинения интервала QT внутривенно вводили 10 мл 25% раствора сульфата магния. однократно. В случае исходной гипотензии (систолическое АД менее 100 мм. рт.ст.) раствор сульфата магния не применяли.

После успешной кардиоверсии (восстановление синусового ритма) для профилактики рецидивов наджелудочковых тахикардий всем пациентам назначали соталол по 80 мг в сутки в 2 приема.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы BIOSTAT. Все данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий показателей определяли на основании критерия t Стьюдента, признавая их статистически значимыми при $p < 0,05$.

Оценка эффективности нибентана при купировании суправентрикулярных аритмий у больных ИБС

У больных группы А ($n = 41$ СН III ФК) нибентаном удалось восстановить синусовый ритм у всех 23 пациентов с пароксизмальной формой МА, у 4 больных с персистирующим ТП и у 1 пациента с НПТ. При персистирующей МА ($n=13$) препарат был эффективен у 10 больных; 3 пациентам синусовый ритм восстановить не удалось. Таким образом, эффективность нибентана у больных с суправентрикулярными нарушениями ритма на фоне СН III ФК составила 92,67%.

Терапия была успешной при средней продолжительности заболевания ИБС до $6,35 \pm 2,67$ года и длительности нарушения ритма до $22,3 \pm 4,3$ сут. Безуспешная попытка восстановления синусового ритма у 3 больных МА наблюдалась при продолжительности ИБС $10,3 \pm 2,1$ года и длительности нарушения ритма в среднем $28,8 \pm 3,5$ сут.

При введении нибентана (мониторинговый контроль в течение 24 ч) наблюдалось достоверное снижение систолического АД в среднем за сутки на 2,3% и диастолического АД на 2,4%, что позволяет рассматривать нибентан как средство выбора для восстановления синусового ритма даже у больных с исходно низким артериальным давлением (рис. 1). ЧСС снижалась на 26,5% через 10 мин после введения нибентана (рис. 2).

Отсутствие гипотензивного эффекта на фоне введения нибентана является характерной особен-

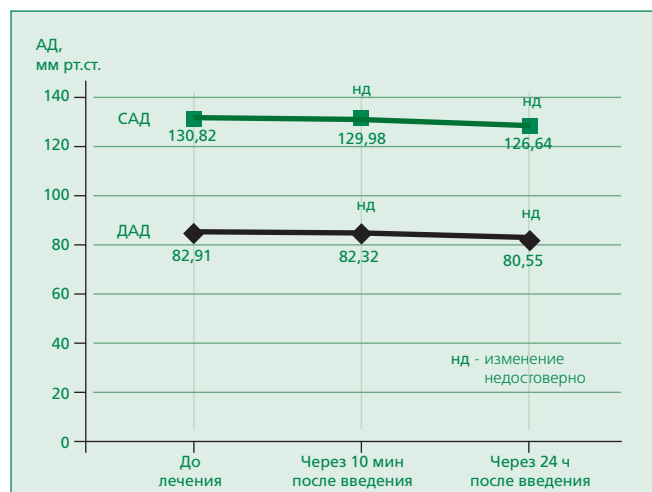


Рис. 1. Динамика АД при лечении нибентаном

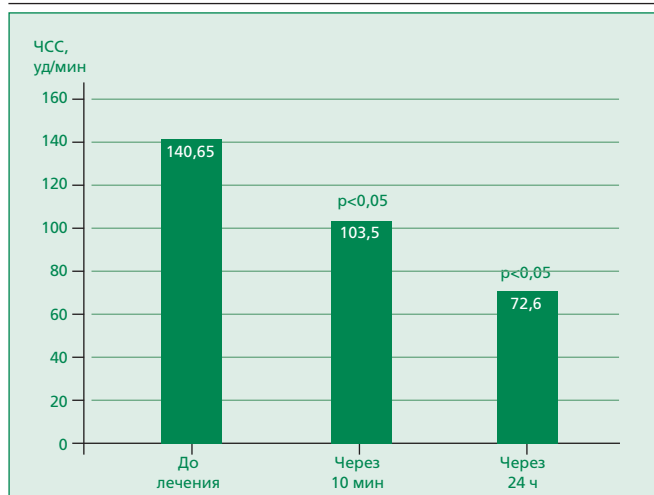


Рис. 2. ЧСС при лечении нибентаном

ностью «чистых» ААП III класса, так как они (в том числе и нибентан) лишены β -блокирующих свойств, а спектр их электрофизиологического действия сводится к избирательному увеличению продолжительности потенциала действия кардиомиоцитов [5], исключительно вследствие их избирательного удлинения 2 и 3 фаз реполяризации. В наших исследованиях мы наблюдали специфический эффект нибентана на параметры ЭКГ у 84% больных в виде дополнительного зубца U одновременно со снижением амплитуды зубца Т и нарастанием продолжительности интервалов QT и QTc (соответственно до $0,45 \pm 0,32$ и $0,490 \pm 0,01$ мс) в большинстве отведений стандартной ЭКГ. Дополнительный зубец U обычно проявлялся уже через 5-10 мин от начала инъекции препарата (т. е. по времени возникновения совпадал с началом снижения ЧСС) и к 24 часам наблюдения сохранялся лишь у 25 % больных.

При ОИМ ($n = 14$, группа Б первой группы) удалось восстановить синусовый ритм нибентаном 6 больным с пароксизмальной формой МА, 1 пациенту с персистирующей ее формой, 2 больным с персистирующим ТП и 3 пациентам с НПТ. Не удалось восстановить синусовый ритм лишь у 2 пациентов с персистирующей формой МА, осложнившей течение ОИМ. Эффективность препарата составила 85,7%.

Методика исследования изменений сократительной активности миокарда в эксперименте *in vitro* под влиянием нибентана

Для более полного понимания сути влияния нибентана на сократимость миокарда, что позволило бы расширить показания к применению, нами впервые были проведены эксперименты *in vitro* (кафедра нормальной физиологии КГМУ, зав. каф. – чл.-корр. РАМН, проф. А.Л. Зефиоров) на миокарде 10 здоровых белых крыс и 10 резецированных полосках мио-

карда (по плану оперативного вмешательства) больных ИБС (кафедра хирургии КГМУ, зав. каф. – проф. Р.К. Джорджикян). Отрабатывались три дозы препарата: 4, 6 и 8 мкМ, которые соответствовали дозам 0,125, 0,2 и 0,250 мг/кг (ампулированы фирмой «Верофарм»), рекомендованным для клинической практики.

Определение реакции сократительной функции миокарда на нибентан в процентах от исходного 3 последовательно возрастающих доз – 4, 6 и 8 мкМ, проводили *in vitro* на установке PowerLab (ADInstruments, Австралия) с датчиком силы MLT 050/D (ADInstruments, Австралия). Эксперимент регистрировали на персональном ЭВМ при помощи программного обеспечения Chart 4.0. Статистическую обработку выполняли с применением пакета программ Statgraphics с определением М, м и д, доверительного интервала t в сравниваемых группах.

Результаты исследования сократительной активности миокарда в эксперименте *in vitro*

На миокарде здоровой крысы показано, что увеличение дозы нибентана сопровождается достоверным снижением положительного и отрицательного инотропного эффектов. На 1-ю дозу препарата (4 мкМ) – положительный инотропный эффект отмечался во всех случаях и составил $19,63 \pm 2,74\%$, отрицательный инотропный эффект констатировался лишь в половине случаев; он составил $14,99 \pm 0,28\%$. С увеличением дозы препарата наблюдалось уменьшение как положительного, так и отрицательного инотропных эффектов, а на дозу 8 мкМ (3-я доза) положительный инотропный эффект составлял только $9,60 \pm 2,05\%$, что существенно ниже положительного инотропного эффекта 1-й дозы. Однако положительный инотропный ответ на 1-ю и 2-ю дозы (4 и 6 мкМ) препарата превышал отрицательный, т.е. сила сокращения миокарда на фоне введения нибентана увеличивалась. Следует отметить, что на 3-ю дозу препарата (8 мкМ) выраженность отрицательного инотропного эффекта была значительно больше положительного и составляла $11,4 \pm 4,38\%$ против $9,60 \pm 2,05\%$ (рис. 3).

Расчет реакции силы сокращения миокарда больного ИБС в ответ на различные дозы нибентана в процентах от исходного показал, что на 1-ю дозу (4 мкМ) препарата наблюдалось увеличение отрицательного инотропного эффекта от исходного показателя на $21,78 \pm 5,8\%$, при положительном инотропном эффекте равном $11,0 \pm 2,4\%$. На дозе 6 мкМ (2-я доза) отрицательная реакция увеличилась и составила в среднем $29,55 \pm 5,35\%$. Максимальный отрицательный инотропный эффект на-

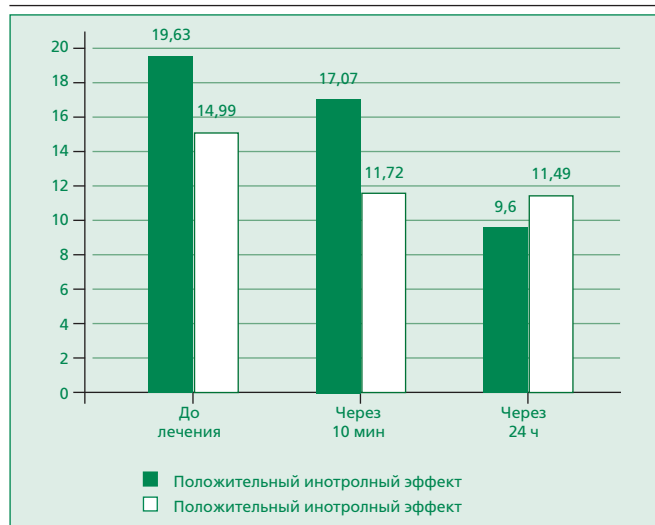


Рис. 3. Реакция силы сокращения миокарда крысы в ответ на нибентан (% от исходных показателей)

блюдался на 3-й дозе (8 мкМ) препарата и составлял в среднем $43,51 \pm 8,79\%$, увеличение дозы нибентана нивелировало проявления положительного инотропного эффекта, равного в среднем лишь $10,88 \pm 2,3\%$ (рис. 4).

Таким образом, впервые в эксперименте *in vitro* (полоски миокарда крыс и полоски миокарда предсердий больных ИБС) установлен дозозависимый эффект на сократительную активность миокарда нового антиаритмического средства III класса нибентана. Следует обратить внимание на факт разнонаправленного эффекта нибентана на миокард здоровых крыс и больных ИБС. Можно предположить, что это связано с реакцией миокарда на внешний ион кальция, депонирующегося в саркоплазматическом ретикулуме (СР) (Vassallo D.V.1995), от функционирования которого во многом зависит инотропная реакция кардиомиоцитов. Возможно, этот факт свидетельствует о том, что саркоплазматический ретикулум кардиомиоцитов здоровых крыс обладает большим функциональным резервом, позволяющим эффективно аккумулировать ионы кальция, дополнительно поступающие в миоплазму, чем миокард больных ИБС [7,10,14,15]. Можно предположить, что саркоплазматический ретикулум кардиомиоцитов миокарда больных ИБС не способен аккумулировать либо не успевает захватить достаточное количество ионов кальция, что сказывается на ритмоинотропной зависимости.

Для уточнения полученных в эксперименте *in vitro* данных по сократимости миокарда больных ИБС нами была предпринята попытка сравнительного изучения морфологических различий миокарда умерших больных от ИБС с МА и без нее.



Рис. 4. Реакция силы сокращения миокарда больного ИБС в ответ на нибентан (% от исходных показателей)

Методика исследования морфологических изменений миокарда при ИБС с мерцательной аритмией и без нее

Нами была разработана схема унифицированного изъятия 5 участков сердца, которая включала ушко правого предсердия (1), область синоаурикулярного узла (САУ) - 2-, зону перехода САУ в правое предсердие (3), ушко левого предсердия (4), зону левого предсердия около легочных вен (5).

Обработку гистологических образцов проводили тканевым процессором Leica IP 1020 в автоматическом режиме. На микротоме ТЕХНОМ МЗП - 1003 из тканей с парафиновой заливкой получали гистосрезы для последующей традиционной гистологии, а также фазово-контрастной и люминесцентной микроскопии, окрашенных стандартно гематоксилином и с применением гистохимических окрасок по ван-Гизону. Микроскопирование проводили на микроскопе серии Leica DMLS, на который была смонтирована фотомикрографическая система фирмы Leica, состоящая из фотоавтомата и блока «data back».

Прежде всего выяснилось, что выраженность сократительных изменений миокарда ушка и предсердия у больных ИБС идентична (рис 5), что позволило проводить параллели при изучении инотропных свойств миокарда, в частности, на части ушка. Гистологически в миокарде предсердий больных ИБС с МА были обнаружены изменения в виде фибролипоматоза, мелкоочагового и диффузного фиброза и склероза в части случаев в виде продуктивного миокардита (рис 6,7), степень выраженности которых, характеризуется как дисплазия, оказавшаяся более значимой при МА, чем без нее, что может быть при-

чиной аритмогенности, приводящей к возникновению и поддержанию мерцания. При большом увеличении (20*10) микроскопа структура мышечных волокон при ИБС значительно варьирует, что мы расценили как следствие дегенеративного процесса. В некоторых случаях структура однородна (гомогенна) с ориентацией пучков мышечных клеток параллельно друг другу, но в большинстве наблюдений они неоднородны (гетерогенны), при этом пучки кардиомиоцитов располагаются хаотично, а интима сосудов крупных и мелких калибров представлена в виде мышечно – эластической гиперплазии, причем при ИБС с МА «хаос», и мышечно – эластическая гиперплазия интимы (МЭГИ) более выражены (микрофото 8,9).

Выявленные морфологические изменения подтвердились результатами фазово-контрастной микроскопии, при которой отмечено изменение сократительных свойств кардиомиоцитов больных ИБС, особенно при МА, в виде контрактурной дегенерации II-III степени, местами вплоть до фрагментации на фоне диффузного кардиосклероза (рис. 7), что может обуславливать изменения сократительных свойств миокарда у больных ИБС.

Мы считали, что эти изменения способствуют нарушению функции саркоплазматического ретикула, что и выражается в искажении реакции миокарда на инотропное воздействие. Детализация электрофизиологической картины сократимости миокарда здоровых крыс и больных ИБС, а также морфологическое уточнение изменений в миокарде, характерных для наиболее значимой формы суправентрикулярного нарушения – МА, позволило утвердиться в правомерности применения клинически показанной дозы (0,125 мг/кг) нибентана для восстановления синусового ритма и у больных ОИМ.

Выводы

1. Нибентан является эффективным средством купирования суправентрикулярных тахикардий у больных ИБС СН III ФК (92,67%).

2. Нибентан впервые рекомендуется для восстановления синусового ритма у больных острым инфарктом миокарда с urgentными наджелудочковыми нарушениями ритма.

3. Нибентан при болюсном внутривенном введении в дозе 0,125 мг/кг не влияет на концентрацию электролитов (K,Na,Ca,Mg) в плазме крови и на артериальное давление.

4. В эксперименте *in vitro* на полосках миокарда здоровых крыс и больных ИБС установлено, что нибентан, сохраняя дозозависимость, оказывает оптимальное положительное влияние на инотропную функцию миокарда в дозе 0,125 мг/кг, которая и ре-

комендуется для использования в кардиологической клинике.

5. Морфо – гистологическими исследованиями установлено, что более выраженные изменения миокарда обнаруживаются на фоне существовавшей мерцательной аритмии, чем без нее, подтверждая значение этих нарушений как одной из причин аритмии.

Литература

1. Арлеевский И. П. Электроимпульсная терапия нарушений сердечного ритма: методические рекомендации / И. П. Арлеевский, Э. Ф. Пичугина, Э. В. Пак. – Казань, 1985. – 30 с.
2. Кушаковский М. С. Аритмия сердца: рук-во для врачей / М. С. Кушаковский // Санкт-Петербург. – 1999. – С. 498-504.
3. Преображенский Д. В. Фибрилляция предсердий: выбор фармакологической кардиоверсии / Д. В. Преображенский [и др.] // Кардиология. – 2005. – № 4. – С. 72-80.
4. Розенштраух Л. В. Электрофизиологические аспекты кардиотропного действия нового антиаритмического препарата нибентана (экспериментальные исследования) / Л. В. Розенштраух, Е. П. Аноховский, Г. Г. Белошапко [и др.] // Кардиология. – 1995. – № 35(5). – С. 25-36.
5. Розенштраух Л. В. Нибентан – первый оригинальный отечественный антиаритмический препарат III класса. Электрофизиологические эффекты и механизмы антиаритмического действия нибентана у больных с пароксизмальными тахикардиями / Л. В. Розенштраух, С. П. Голицин // Актуальные лекции. – М., 2002. – 34 с.
6. Руда М.Я. Клиническое изучение нового антиаритмического препарата III класса - нибентана. Сообщение 1. Исследование переносимости / М. Я. Руда, И. Н. Меркулова, А. Э. Тарарак // Кардиология. – 1995. – № 9. – С. 4-15
7. Спасов А. А. Кардиотоксические свойства кордарона в условиях острой ишемии и инфаркта миокарда / А. А. Спасов, Н. А. Гурова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1997. – № 2. – С. 20-23.
8. Сыркин А. Л. 30 лет электроимпульсной терапии / А. Л. Сыркин, А. В. Недоступ, И. В. Маевская // Терапевтический архив. – 1992. – № 1. – С. 139-142.
9. Татарский Б. А. Протекторный эффект пропafenона при пароксизмальных реципроктных атриовентрикулярных тахикардиях / Татарский Б. А. // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 1(45). – С. 28-32.
10. Федоров В. В. Механизм антиаритмического действия нибентана на экспериментальной модели ваготонической фибрилляции предсердий у собак / В. В. Федоров, О. Ф. Шарифов, Л. В. Розенштраух // Кардиология. – 1999. – № 3. – С. 45-56.
11. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation // Am. Coll. Cardiol. – 2001. – № 38,4. – P. 1266-1266.
12. Allesie M. A. Pathophysiology and Prevention of atrial fibrillation / M. A. Allesie, P. A. Boyden, J. Camm // Circulation. – 2001. – N 103. – P. 769-777.
13. Golitsyn S. Electrophysiologic and antiarrhythmic effects of nibentan a new class III agent in patients with paroxysmal tachyarrhythmias / S. Golitsyn, I. Krutnov, M. Ruda // Eur.Heart J. – 1996. – N 17. (Suppl. Abstr.) – P. 389.
14. Spach M. S. Influence of the passive anisotropic properties directional differences ipropagation following modification of the sodium conductance in human atria muscle: A model of reentry based on anisotropic discontinues propagation / M. S. Spach, P. C. Dolber, J. F. Heidlage // Circ. Res. – 1988. – Vol. 62. – P.811-832.
15. Spach M. S. Microfibrosis produces electrical load variations due to loss side-to side cell connections:a major mechanism of structural heart disease arrhythmias / M. S. Spach, J. P. Boineau // PACE. – 1997. – Vol. 20. – P. 397-413.

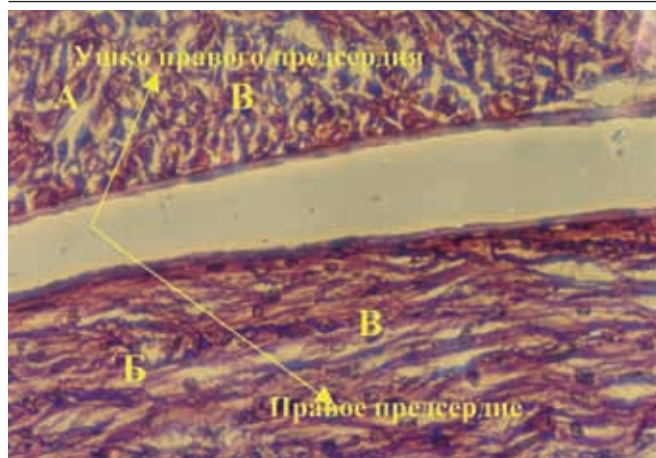


Рис. 5. Сердце, мио-, эпикард. Окраска гематоксилин - эозином. Фазово-контрастная микроскопия Об.план 10*/20,ок x 20. Изменения структуры в миокарде ушка и правого предсердия идентичны: выражен отек стромы (А- в ушке правого предсердия; Б- в правом предсердии), аналогичны изменения диаметра продольных ядер кардиомиоцитов (В) при ИБС.

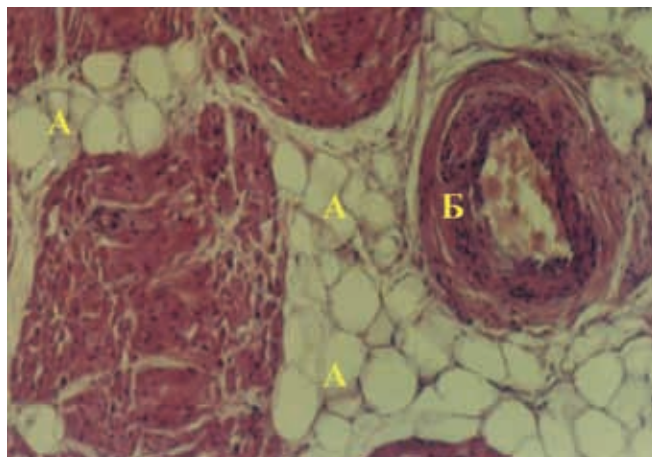


Рис. 6. Сердце, миокард. Окраска гематоксилин - эозином. Световая микроскопия Об.план 10*/20,ок x 10, Выраженный липоматоз стромы (А), сужение просвета артерии за счет выраженного фиброгиалиноза (Б) у зоне СА узла больного ИБС.

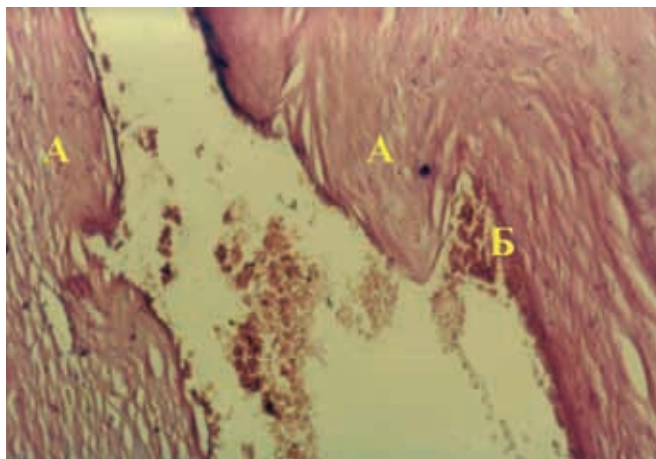


Рис. 7. Сердце, миокард. Окраска гематоксилин - эозином Фазово-контрастная микроскопия Об.план 10*/20,ок x 20 пристеночный тромб в атеросклеротически измененной венечной артерии (Б) в левого предсердия.

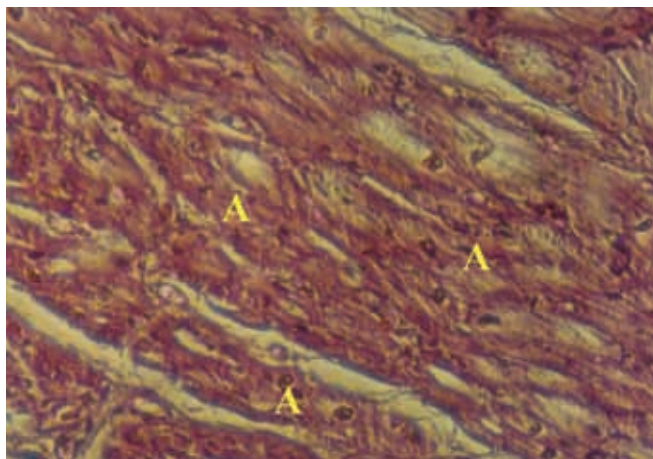


Рис. 8. Сердце, миокард. Окраска гематоксилин - эозином. Фазово-контрастная микроскопия Об.план 10*/20,ок x 20. Контрактурная дегенерация кардиомиоцитов II-III степени (А) в правом предсердии больных ИБС с МА.

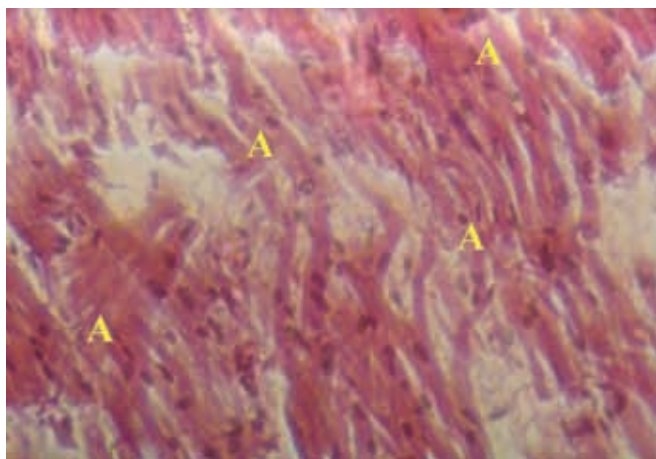


Рис. 9. Миокард, гипертрофия. Окраска гематоксилин - эозином. Фазово-контрастная микроскопия. Об.план 10*/20,ок x 20. Выраженная дезинтеграция и переориентация кардиомиоцитов - «хаос» (А) при ИБС в сочетании с МА.

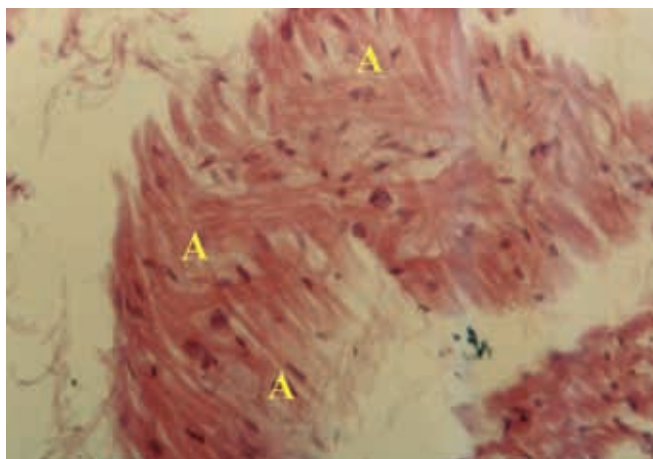
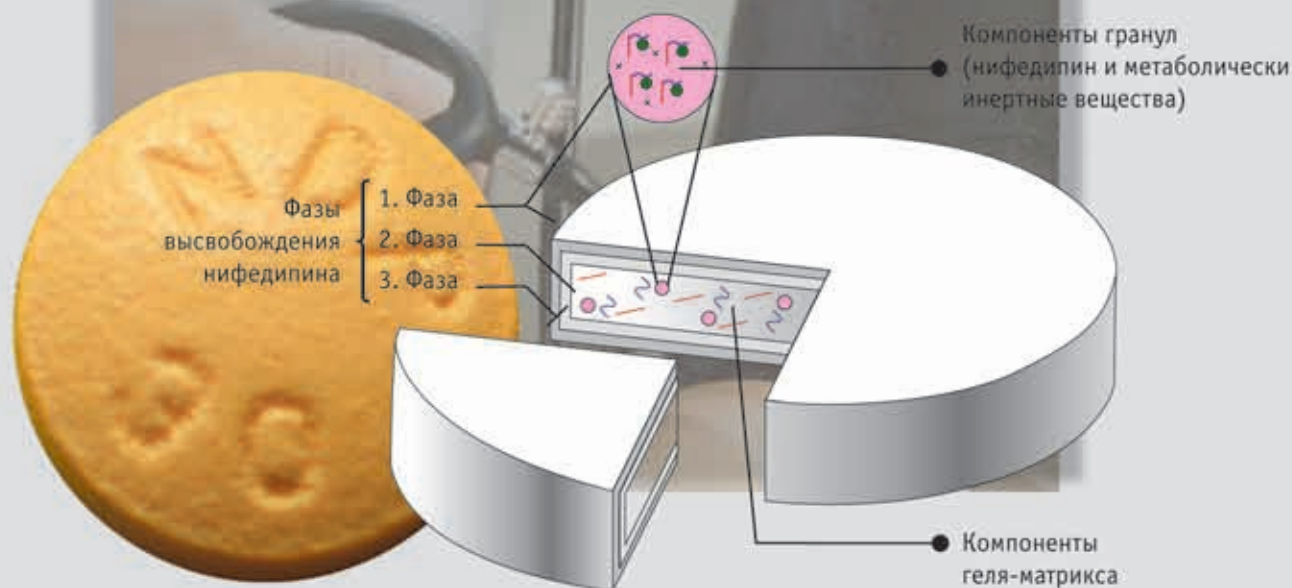


Рис. 10. Миокард. Окраска гематоксилин - эозином Световая микроскопия. Об.план 10*/20,ок x 20 Дезинтеграция и периориентация - «хаос»(А) гипертрофированного миокарда ушка левого предсердия при ИБС с МА.

Нифекард® ХЛ

НИФЕДИПИН SR/GITS



СЛОЖНОЕ строение – НОРМАЛЬНОЕ давление



Нифекард ХЛ –

это препарат для лечения артериальной гипертензии, стабильной и вазоспастической стенокардии, который действует в течение суток.

Противопоказания: артериальная гипотония, гиперчувствительность к нифедипину, тяжёлый стеноз аортального клапана, обструктивная кардиомиопатия

Побочные эффекты: головная боль, покраснение кожи, головокружение, тошнота, слабость, периферические отеки



группа «Сандоз»

За более подробной информацией обращайтесь к производителю.

Представительство «Лек д.д.» в РФ:

119002 Москва, Староконюшенный пер.,

д.10/10, стр.1; тел.: (495) 258 84 84;

факс: (495) 258 84 85

www.lekpharma.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ: ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ НИФЕДИПИНА

ВСЕ ЛИ ПРОЛОНГИРОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ НИФЕДИПИНА ОДИНАКОВЫ?

В.Г. Кукес, Д.А. Сычев

Кафедра клинической фармакологии ММА им. И.М. Сеченова

Все ли пролонгированные лекарственные формы нифедипина одинаковы?

В.Г. Кукес, Д.А. Сычев

Кафедра клинической фармакологии ММА им. И.М. Сеченова

Публикация посвящена антагонисту кальция нифедипину в лекарственных формах длительного действия. Приводится сравнение технологических особенностей этих форм, рассматриваются фармакокинетические и фармакодинамические эффекты. Анализируются данные литературы о терапевтических эффектах нифедипина в различных формах длительного действия при артериальной гипертензии и стенокардии напряжения. Освещаются вопросы безопасности лечения. Делается заключение о преимуществах нифедипина в форме гастроинтестинальной терапевтической системы (GITS).

Ключевые слова: нифедипин ретард, нифедипин GITS, фармакология, лекарственные формы, артериальная гипертензия, стенокардия напряжения

РФК 2006; 1: 49–54

Are all the prolonged drug formulations of nifedipine the same?

V.G. Kukes, D.A. Sychev

Department of clinical pharmacology, Moscow medical academy named after Setchenov I.M.

Publication is devoted to the calcium antagonist nifedipine in drug formulations of the prolonged action. Comparison of technological peculiarities of these formulations is given, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects are reviewed. Data about therapeutic effects of nifedipine in different forms of the prolonged action at arterial hypertension and stable angina are observed. Questions of treatment safety are discussed. Conclusion about advantages of nifedipine in the formulation of gastrointestinal therapeutic system (GITS) is made.

Key words: nifedipine retard, nifedipine GITS, pharmacology, drug formulations, arterial hypertension, stable angina

Rational Pharmacother. Card. 2006; 1:49–54

Среди всех групп лекарственных средств (ЛС), применяемых в кардиологической практике, блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) имеют, пожалуй самую «интригующую» историю своего применения. Созданный еще в конце 60-х г. XX века, нифедипин быстро вошел в повседневную клиническую практику для лечения широкого круга сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве антиангинального ЛС его применяли при всех формах ИБС (инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии, стенокардии напряжения), в качестве антигипертензивного ЛС – у больных с артериальной гипертензией (АГ), а в качестве вазодилатора даже у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Однако, начиная с середины 80-х г. XX века начали появляться данные о неблагоприятном действии нифедипина (короткодействующего) при его длительном применении у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. В основном эти данные базировались на нескольких крупных мета-анализах и лишь на небольшом числе мультицентровых рандомизирован-

ных исследований. Так, мета-анализ 16 контролируемых клинических исследований выявил увеличение смертности у больных ИБС при приеме нифедипина в высоких дозах (более 60 мг/сут), при этом коэффициент риска для дозы 20 мг/сут составил 1,01 и для дозы 80 мг/сут – 2,83 (С.Д. Furberg и соавт.) [10]. Этот факт объясняется способностью короткодействующего нифедипина вызывать рефлекторную активацию симпатико-адреналовой системы (САС) в ответ на «быструю» вазодилатацию [8]. Именно рефлекторная активация САС провоцирует ишемию миокарда, нарушения ритма сердца и т.д. С этого времени начинается дискредитация нифедипина и других БМКК в медицинской практике. Но с середины 90-х г. XX века появились результаты рандомизированных исследований, в которых было показано, что применение новых БМКК (амлодипина, фелодипина и т.д.) и пролонгированных лекарственных форм нифедипина безопасно и не повышает смертность пациентов с АГ. Позже результаты мультицентровых исследований подтвердили безопасность и

высокую эффективность пролонгированных лекарственных форм нифедипина. К пролонгированным лекарственным формам нифедипина относят гастроинтестинальные терапевтические системы (GITS) и формы ретард [7,9,13,14]. Пролонгированные лекарственные формы нифедипина в настоящее время отнесены к БМКК IIA поколения, к которому относятся также пролонгированные формы верапамила и дилтиазема (табл. 1).

Место пролонгированных лекарственных форм нифедипина в терапии артериальной гипертензии

Способность нифедипина расслаблять гладкую мускулатуру артерий мышечного типа и артериол и таким образом уменьшать общее периферическое сопротивление (ОПСС) послужила основанием для широкого его использования при АГ. Кроме того, пролонгированные лекарственные формы нифедипина обладают рядом благоприятных эффектов для больных АГ [1,2,4,15].

- Применение пролонгированных лекарственных форм нифедипина способствует обратному развитию гипертрофии левого желудочка, которая является независимым фактором риска возникновения сердечной недостаточности, ИБС, нарушений ритма сердца.
- Пролонгированные лекарственные формы нифедипина не обладают отрицательными метаболическими эффектами, т.е. являются метаболически нейтральными ЛС.

По гипотензивной активности пролонгированные лекарственные формы нифедипина не отличаются от других основных групп антигипертензивных препаратов (диуретики, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов). Отличительной особенностью их гипотензивного эф-

фекта является его дозозависимость - чем выше доза, тем сильнее антигипертензивный эффект.

В настоящее время пролонгированные лекарственные формы нифедипина показаны в качестве базисной антигипертензивной терапии: у пожилых больных, при изолированной систолической гипертензии, у больных с сопутствующей стенокардией [1,2,4,15].

Пролонгированные лекарственные формы нифедипина могут применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Если монотерапия не обеспечивает снижения АД ниже 140/90 мм рт.ст., рекомендуется комбинировать эти препараты с ингибиторами АПФ или β -адреноблокаторами. В настоящее время на основании результатов мультицентровых контролируемых рандомизированных исследований четко определено место пролонгированных лекарственных форм нифедипина в терапии артериальной гипертензии и ИБС, что нашло отражение как в европейских, так и в отечественных рекомендациях по лечению соответствующих нозологий [1,2,4,15].

Место пролонгированных лекарственных форм нифедипина в терапии стенокардии напряжения

Пролонгированные лекарственные формы нифедипина относятся к антиангинальным препаратам, одновременно снижающим потребность миокарда в кислороде и увеличивающим доставку кислорода к миокарду. Они уменьшают потребность миокарда в кислороде благодаря периферической вазодилатации артерий, что приводит к значительному уменьшению постнагрузки на миокард. Пролонгированные лекарственные формы нифедипина увеличивают доставку кислорода к миокарду за счет спазмолитического действия на коронарные сосуды и, таким обра-

Таблица 1. Классификация блокаторов медленных кальциевых каналов

Группа	I поколение	II поколение	
		А (пролонгированные и ретардные лекарственные формы)	В (новые химические соединения)
Дигидро-пиридины	Нифедипин	• Нифедипин GITS: Осмо Адалат, Нифекард XL (SR/GITS) • Нифедипин ретард: Адалат-SL Кордафлекс ретард, Кордипин XL и др.	Амлодипин Лацидипин Фелодипин Никардипин Исрадипин Нисолдипин Нитрендипин
Бензотиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем SR	-
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил SR	-
Примечание. SR, SL – лекарственные формы с замедленным высвобождением			

зом, увеличивают коронарный кровоток [1,2,4,15].

В настоящее время пролонгированные лекарственные формы нифедипина рекомендуются для лечения больных стенокардией напряжения в следующих случаях: при наличии противопоказаний к назначению β -адреноблокаторов или выраженных нежелательных реакций; при вазоспастической стенокардии [1,2,4,15].

Кроме того, рекомендовано добавление пролонгированных лекарственных форм нифедипина к β -адреноблокаторам или органическим нитратам, если монотерапия этими препаратами не дает достаточного эффекта.

Особенности «строения» различных пролонгированных лекарственных форм нифедипина

Несмотря на то, что место пролонгированных лекарственных форм нифедипина в терапии артериальной гипертензии и ИБС четко определено, существование нескольких разновидностей ЛС из этой группы ставит вопрос о различиях между ними, которые могут иметь клинические последствия, влияя на выбор препарата. В настоящее время ко II поколению лекарственных форм нифедипина относят 2 типа: гастроинтестинальные системы и ретардные формы. Эти формы принципиально отличаются по строению. Следует отметить, что именно строение лекарственной формы нифедипина в многом определяет его фармакокинетику, фармакодинамику, а в конечном итоге и эффективность, и безопасность у пациентов [3, 9].

Гастроинтестинальные системы нифедипина представлены двумя вариантами: это так называемая лекарственная форма GITS-XL и осмотическая система (ОСМО-Адалат). При этом основным принципом функционирования GITS является медленное и равномерное высвобождение нифедипина [3, 11].

Лекарственную форму GITS-XL имеет пролонгированный препарат нифедипина Нифекард. Наружная оболочка таблетки Нифекарда XL (третья фаза) двухслойная. Сверху желтый (светостойчивый) слой, который защищает активное вещество - нифедипин от разрушения под действием света. Этот слой растворяется в желудке. Под ним кислотоустойчивый слой, он растворяется в двенадцати-перстной кишке. Жидкость из кишечника проникает внутрь таблетки, при этом начинает «работать» фаза, образованная гелем – матриксом из эфира целлюлозы и моно-, ди- и триглицеридов. Эта «работа» заключается в том, что гранулы, содержащие нифедипин смываются с поверхности, а в геле - матриксе открываются поры и формируются каналы, по которым тоже выделяются гранулы с нифедипином, поверхностно-активным веществом, полимером, растворимым в воде, и целлюлозой. Структура таблетки начинает напоминать губку. Гранулы выделяются в просвет кишечника, и из них высвобождается нифедипин. Гель-матрикс является биологически инертным и в неизменном виде выводится кишечником. Уникальность строения таблетки Нифекард XL обеспечивает равномерное высвобождение гранул из «губки» и активного вещества из гранул. Благодаря этому нифедипин поступает в просвет кишечника, а следовательно и всасывается в кровь постепенно и стабильно (равномерно), т.е. одно и то же количество вещества в единицу времени.

Осмотическая система высвобождения нифедипина представляет собой таблетку, внутри которой находится «контейнер» с гранулами нифедипина, а под ним - осмотически активный матрикс. Вся эта «конструкция» покрыта кишечнорастворимой оболочкой. Когда таблетка поступает в кишечник, в матрикс попадает вода, он набухает и постепенно выдавливает гранулы нифедипина из контейнера через специальное отверстие. При этом также обеспечива-

Таблица 2. Клинико-фармакологическая характеристика пролонгированных лекарственных форм нифедипина

Показатель	GITS (форма XL и осмотическая система)	Форма ретард
Характер высвобождения нифедипина	Нифедипин поступает в просвет кишечника постепенно и стабильно (равномерно), т.е. одно и то же количество вещества в единицу времени	С растворением каждого слоя матрицы высвобождается очередная «порция» нифедипина, т.е. нифедипин поступает в просвет кишечника не равномерно, а порционно
Период полувыведения ($T_{1/2}$), ч	11-16	4-6
Время достижения максимальной концентрации (T_{max})	5-6	1-2
Длительность действия	24	12-16
Кратность приема	1 раз в сутки	1-2 раза в сутки

ется равномерное попадание нифедипина в просвет кишечника [11].

Лекарственные формы нифедипина с замедленным высвобождением в основном представлены таблетками ретард (нифедипин ретард). Таблетки ретард состоят из многослойной матрицы, каждый слой которой содержит гранулы нифедипина. Они, как правило, представляют собой микрогранулы нифедипина, окруженные многослойной матрицей. При попадании в кишечник происходит послойное растворение таблетки ретард. С растворением каждого слоя матрицы, высвобождается очередная «порция» нифедипина, таким образом нифедипин поступает в просвет кишечника, а, значит и всасывается в кровь неравномерно, а порционно (таблица 2) [3].

Клинико-фармакологические различия между пролонгированными лекарственными формами нифедипина

Как уже упоминалось выше, особенности строения пролонгированных лекарственных форм нифедипина во многом определяют различия между ними в фармакокинетике, фармакодинамике, клинической эффективности и безопасности. Медленное и равномерное поступление гранул нифедипина в просвет кишечника при приеме GITS обуславливает плавное нарастание концентрации нифедипина в плазме крови и действие в течении суток, что характеризуется длительными периодом полувыведения и временем наступления максимальной концентрации (рис. 1) [11]. При применении нифедипина ретард гранулы нифедипина поступают в просвет кишечника путем последовательного «смывания» слоев, т.е. порционно, поэтому концентрация нифедипина нарастает несколько быстрее, что, в свою очередь, характеризуется более короткими периодом полувыведения и временем наступления максимальной концентрации [11]. Очевидно, что фар-

макокинетика пролонгированных лекарственных форм нифедипина будет влиять на их эффективность и безопасность, а также на режим дозирования.

Известно, что именно рефлексорная активация САС лежит в основе развития большинства нежелательных лекарственных реакций (НЛР), а также ухудшения прогноза больных при применении короткодействующего нифедипина. Рефлексорная активация связана с быстрым нарастанием концентрации нифедипина в плазме крови и быстрым ее снижением, что характеризуется такими показателями как время достижения максимальной концентрации и период полувыведения. Доказано, что чем короче время достижения максимальной концентрации и период полувыведения нифедипина, тем сильнее рефлексорная активация САС [8]. С. Тоal и соавт. сопоставили фармакокинетику различных лекарственных форм нифедипина (капсулы короткодействующего нифедипина- 1 раз в сутки, нифедипин GITS- 1 раз в сутки, нифедипин ретард- 2 раза в сутки) с его фармакодинамическими эффектами при их длительном применении [17]. Наиболее длительным периодом полувыведения и временем достижения максимальной концентрации обладает нифедипин GITS по сравнению с нифедипином ретард и короткодействующим нифедипином. Показано, что при одинаковой способности снижать АД нифедипин ретард и особенно короткодействующий нифедипин в большей степени, чем нифедипин GITS, приводили к увеличению ЧСС, что является проявлением рефлексорной активации САС. Автор это связывает с тем, что именно нифедипин GITS характеризуется наиболее длительным временем достижения максимальной концентрации [17]. В исследовании R. Botero и соавт. сравнивали безопасность 2 пролонгированных лекарственных форм нифедипина: GITS и ретард. Пациенты с АГ I и II степени были рандомизированы в 2 группы (46 пациентов в

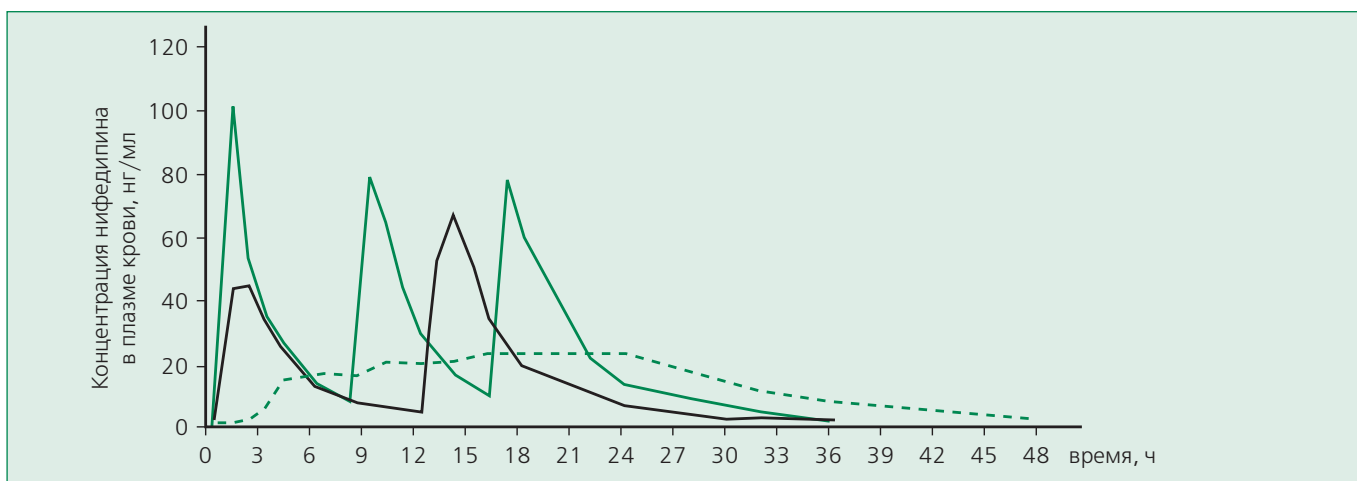


Рис. 1. Фармакокинетические кривые короткодействующего нифедипина (зеленая линия), нифедипина ретард (черная линия), и нифедипина GITS (пунктирная линия) [11].

группу нифедипина GITS и 45 пациентов в группу нифедипина ретард) [5]. Длительность наблюдения составила 8 недель. В группе нифедипина GITS НЛР возникли у 8 пациентов, а в группе нифедипина ретард у 9. Следует отметить, что в исследование было включено небольшое количество пациентов, а наблюдение проводилось в течение короткого срока [5]. Однако в самом крупном сравнительном исследовании пролонгированных лекарственных форм нифедипина – Breekveldt-Postma NS и Herings RMC (2005) было показано, что НЛР реже наблюдаются при применении нифедипина GITS по сравнению с нифедипином ретард. Авторы констатируют тот факт, что именно НЛР являлись одной из самых частых причин отказа от приема нифедипина ретард [6].

Кроме того, можно предположить, что GITS является наиболее безопасной лекарственной формой нифедипина не только в отношении развития НЛР, но и в отношении прогноза. Это подтверждается результатами работы Taniwa и соавт., которые ретроспективно проанализировали смертность пациентов, перенесших инфаркт миокарда и применявших различные лекарственные формы нифедипина [16]. Оказалось, что смертность в течение 7 лет в группе короткодействующего нифедипина (617 пациентов) составила 6,2%, в группе нифедипина ретард – 3,4% (527 пациента), в группе нифедипина GITS – 1,2% (923 пациента), а у пациентов, не принимавших БМКК (2778 пациентов), 1,7%. Кроме того, проведя многофакторный анализ, авторы пришли к выводу, что существует обратная экспоненциальная зависимость между относительным риском смертности больных и периодом полувыведения применяемой лекарственной формы нифедипина. Это означает, что, чем короче период полувыведения препарата тем выше риск смерти. С этих позиций, можно предположить, что наиболее безопасными являются пролонгированные лекар-

ственные формы нифедипина с более продолжительным периодом полувыведения, т.е. GITS по сравнению с формами ретард (см. табл. 2) [16].

Известно, что кратность приема лекарственного препарата, в большинстве случаев зависит от его периода полувыведения: чем длиннее период полувыведения, тем реже необходимо принимать ЛС в течение суток. Так, нифедипин GITS имеет период полувыведения 11-16 ч, поэтому применяется 1 раз в сут [11]. В отличие от нифедипина GITS нифедипин ретард имеет период полувыведения 4-6 ч, поэтому применяется 2 раза в сут, хотя у некоторых больных достаточно применять 1 раз в сут [11]. Кратность применения препарата также может определять приверженность лечения: чем чаще применяется препарат в течение суток, тем хуже приверженность. В уже упоминавшееся исследование Breekveldt-Postma NS и Herings RMC было включено 5889 пациентов с АГ: 951 принимали нифедипин в виде таблеток ретард (2 раза в сут) и 4938 принимали нифедипин в виде гастроинтестинальной системы (1 раз в сут) [6]. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям и терапии. Оказалось, что через 1 год нифедипин ретард продолжали принимать 32% пациентов, а нифедипин GITS – 42%. При этом относительный риск составил 1,4 (95% доверительный интервал 1,33-1,57). Это означает, что при приеме нифедипина ретард пациенты в 1,4 раза чаще отказываются от его применения по сравнению с нифедипином GITS (рис. 2). При применении нифедипина GITS отмечалась лучшая приверженность терапии, т.е. реже отмечались «пропуски» в приеме препарата. С другой стороны, как уже указывалось, нифедипин GITS реже вызывал НЛР [6]. Большая приверженность терапии при применении нифедипина GITS по сравнению с нифедипином ретард была продемонстрирована в более раннем мета-анализе 6 рандомизированных контролируемых исследований, который проведен M. Iskedian и соавт. [12].

В небольших рандомизированных исследованиях продемонстрирована сопоставимая антигипертензивная эффективность 2 пролонгированных лекарственных форм нифедипина – GITS и ретард [5, 17]. Однако положительное влияние на прогноз, а также кардио- и вазопротективные эффекты у больных АГ и ИБС были продемонстрированы в мультицентровых исследованиях только при применении нифедипина GITS, а не нифедипина ретард.

В исследовании SYST-EUR выявлено достоверное снижение риска развития инсульта на фоне использования пролонгированных антагонистов кальция на 42%, сердечно-сосудистых осложнений – на 31%, общей смертности – на 27%. В группе активного лечения был достигнут целевой уровень АД в 40% случаев. Исследования INSIGHT и ENCORE показали, что

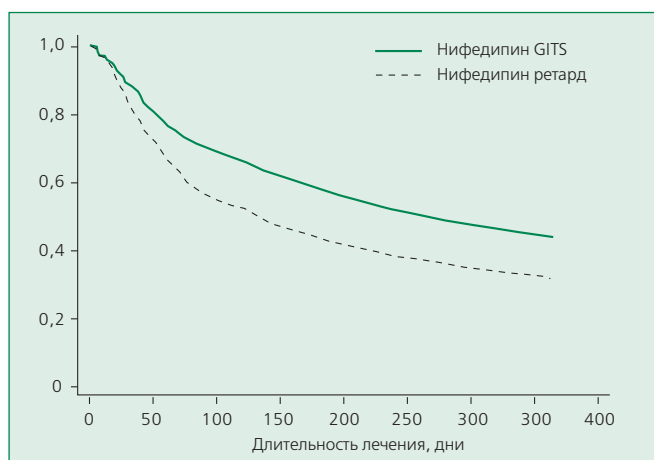


Рис. 2. Приверженность терапии при длительном применении нифедипина GITS и нифедипина ретард [6].

нифедипин GITS обладает выраженным кардиопротективным эффектом у больных АГ. Так, в исследовании INSIGHT было показано, что нифедипин GITS способствует замедлению атеросклероза сонных и коронарных артерий [7]. В исследовании ENCORE нифедипин GITS вызывал устранение эндотелиальной дисфункции коронарных артерий, которая является сильным предиктором смертности [9]. Клиническими проявлениями описанных эффектов является снижение частоты «конечных точек» (общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, фатальные и нефатальные инфаркты миокарда и т.д.) у больных АГ на фоне применение нифедипина GITS. В 2004 г завершилось исследование ACTION, цель которого состояла в изучении эффективности нифедипина GITS у больных со стабильной стенокардией напряжения [13]. В это исследование было включено 7665 пациентов. Начальная доза нифедипина GITS составляла 30 мг, поддерживающая - 60 мг. Минимальный срок наблюдения составил 4 года. За это время регистрировалась частота первичной комбинированной конечной точки (общая смертность, ИМ, экстренная коронароангиография в связи с рефрактерной стенокардией, выраженная сердечная недостаточность, инвалидизирующий инсульт, реваскуляризация периферических сосудов). Частота регистрации первичной конечной точки была практически одинаковой в группе нифедипина GITS (4.60 на 100 человеко-лет) и плацебо (4.75). В то же время прием нифедипина GITS ассоциировался со снижением частоты вторичной конечной точки (смерть, любое сердечно-сосудистое событие или вмешательство): 9.32 против 10.50 на 100 человеко-лет ($p=0.0012$). Это было обусловлено преимущественно снижением потребности в коронароангиографии и коронарных вмешательствах у больных, принимавших нифедипин GITS [13].

Заключение

Таким образом, результаты проведенных к настоящему времени исследований позволяет сделать следующие выводы:

1. Пролонгированные лекарственные формы нифедипина (нифедипин GITS и нифедипин ретард) являются современными антигипертензивными и антиангинальными ЛС, которые являются препаратами выбора в определенных клинических ситуациях.

2. Нифедипин GITS имеет более длительное время наступления максимальной концентрации и период полувыведения, по сравнению с нифедипином ретард. Именно с этим связаны более низкая частота НЛР и отсутствие негативного влияния на прогноз при применении нифедипина GITS.

3. Антигипертензивная эффективность двух пролонгированных лекарственных форм нифедипина сопоставима между собой.

4. Положительное влияние на прогноз, а также кардио- и вазопротективные эффекты у больных АГ и ИБС были продемонстрированы в мультицентровых исследованиях в первую очередь при применении нифедипина GITS, а не нифедипина ретард.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Руководство для врачей. - М.: Универсум Паблишинг, 2000. С.97-110; 150-152.
2. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. - М.: Геотар-Мед, 2004.
3. Коржавых Э.А., Румянцев А.С. Таблетки и их разновидности. Российские аптеки. 2003, ?13, с. 12-16.
4. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция. - М.: АОЗТ Информатик, 1999. - 176 с.
5. Botero R, Aroca G, Asa G, Gonzalez M. Efficacy and safety of two different formulations of nifedipine (GITS) vs. slow release microgranules in patients with mild and moderate hypertension. J Hum Hypertens 2002;16(suppl 1):S156-60.
6. Breekveldt-Postma NS, Herings RMC. Persistence with antihypertensives related to formulation: the case of nifedipine. Ann Pharmacother. 2005 Feb;39(2):237-42.
7. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356: 366- 372.
8. Champlain J, Karas M, Nguyen P, et al. Different effects of nifedipine and amlodipine on circulating catecholamine levels in essential hypertensive patients. J Hypertens. 1998;16:1357-1369.
9. ENCORE Investigators. Effect of nifedipine and cerivastatin on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease: the ENCORE I Study (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary Endothelial function). Circulation. 2003 Jan 28;107(3):422-8.
10. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995;92: 1326-31.
11. Grundy JS, Foster RT. The nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS). Evaluation of pharmacological, pharmacokinetic and pharmacological properties. Clin Pharmacokinet 1996;30:28-51.
12. Iskedian M, Einarson TR, MacKeigan LD, Shear N, Addis A, Mittmann N, Ilersich AL. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis. Clin Ther. 2002 Feb;24(2):302-16.
13. Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, Poole-Wilson PA; ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. J Hypertens. 2005 Mar;23(3):641-8.
14. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birdenhager WH, et al. for the Systolic Hypertension in Europe (SYST-EUR) Trial Investigators. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997; 350:757-764.
15. Opie L. Drugs for the heart. Philadelphia. - 1995.
16. Taniwa T, Miyataka M, Kimura A, Taniguchi M, Hirano Y, Hayashi T, Ishikawa K. Calcium antagonists for secondary prevention of myocardial infarction: is there a need to shift from short-acting to long-acting types? Circ J. 2005 Nov;69(11):1308-14
17. Toal CB, Laplante L. Is there a difference in hypertensive patient compliance between a once a day or twice a day nifedipine? Am J Hypertension 1995;8(4(2)):D17.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВОГО ПОДХОДА КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ ИЗВЕСТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С РАСТИТЕЛЬНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ В ПРОФИЛАКТИКЕ И КУПИРОВАНИИ ОСТРЫХ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СОСТОЯНИЙ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Т.Г. Толстикова¹, И.В. Сорокина¹, А.О. Брызгалов¹, М.П. Долгих¹, Г.И. Лифшиц², М.В. Хвостов²

¹Лаборатория фармакологических исследований Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

²Лаборатория этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний Научно-исследовательского института терапии СО РАМН, Новосибирск

Использование нового подхода комплексобразования известных лекарственных препаратов с растительными гликозидами в профилактике и купировании острых гипертензивных состояний (экспериментальное исследование)

Т.Г. Толстикова¹, И.В. Сорокина¹, А.О. Брызгалов¹, М.П. Долгих¹, Г.И. Лифшиц², М.В. Хвостов².

¹ Лаборатория фармакологических исследований Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

² Лаборатория этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний Научно-исследовательского института терапии СО РАМН, Новосибирск

Цель. Оценить гипотензивную эффективность нифедипина (Н) и комплекса нифедипина (КН) с глицирризиновой кислотой в остром фармакологическом тесте у крыс с адреналиновой моделью артериальной гипертензии.

Материал и методы. В одинаковых дозах КН, новая лекарственная форма нифедипина в комплексе с глицирризиновой кислотой, содержит активного вещества в 10 раз меньше чем Н, обычная короткодействующая форма нифедипина. Нормотензивным наркотизированным тиопенталом натрия (в дозе 30 мг/кг внутривенно) половозрелым крысам самцам массой 190-220 г вводили однократно внутривенно адреналин (0,03 мг/кг), который вызывает двукратное повышение артериального давления (АД) в течение 4 мин. КН и Н вводили в одинаковой дозе 3,5 мг/кг до или после введения адреналина. Оценивали время восстановления АД, которое измеряли прямым методом в сонной артерии.

Результаты. КН и Н снижают систолическое АД у нормотензивных крыс на 26 и 30% соответственно. КН и Н, введенные до адреналина, приводили к сокращению времени восстановления систолического АД до 94,4 и 79,7 с соответственно, что меньше ($p < 0,001$) времени восстановления АД в контроле (204,8 с). Различия времени между КН и Н недостоверно ($p < 0,1$). КН и Н, введенные после адреналина, приводили к сокращению времени восстановления систолического АД до 104,7 и 139 с соответственно, что также меньше ($p < 0,001$) времени восстановления АД в контроле. Различия времени восстановления АД между КН и Н в этой модели АД также недостоверно ($p < 0,1$).

Заключение. Новая лекарственная форма, при уменьшении в ней дозы нифедипина в 10 раз, сопоставима по гипотензивной эффективности с нифедипином и может быть применена как в целях профилактики, так и для купирования острых гипертензивных состояний.

Ключевые слова: нифедипин, артериальное давление, глицирризиновая кислота, комплекс.

РФК 2006; 1:55-58

The use of a new approach to prevention and therapy of acute arterial hypertension with complex of well-known drugs with vegetable glycosides (experimental study)

T. G. Tolstikova¹, I. V. Sorokina¹, A. O. Brisgalov¹, M. P. Dolgich¹, G. I. Lifshitz², M. V. Chvostov²

¹Laboratory of pharmaceutical research, Novosibirsk institute of organic chemistry named after N.N. Vorozhtsov, Siberia branch of Russian Academy of Medical Sciences

²Laboratory of etiopathogenesis and internal medicine clinics, Research institute of therapy, Siberia branch of Russian Academy of Medical Sciences

Aim. To evaluate antihypertensive efficacy of nifedipine (N) and nifedipine complex (NC) in acute test in rats with adrenaline model of arterial hypertension.

Material and methods. N is a conventional short acting formulation while NC is a new formulation of nifedipine in complex with glycyrrhizic acid. NC has an active substance 10 times less than N does in the same dose. Adrenaline which results in two times increase in blood pressure (BP) during 4 min was administered as a single i.v. dose (0,03 mg/kg) to normotensive unconscious male rats (body weight 190-220 g). NC and N were administered in the same dose (3,5 mg/kg) before and after adrenaline administration. Systolic BP recovering time was assessed. BP level was measured with direct method in carotid artery.

Results. NC and N decreased in systolic BP in normotensive rats by 26 and 30% respectively. NC and N administered before adrenaline administration resulted in systolic BP recovering time reduction to 94,4 and 79,7 s respectively, which are less than this in control (204,8 s, $p < 0,001$). Difference in time between NC and N is not significant ($p < 0,1$). NC and N administered after adrenaline administration resulted in systolic BP recovering time reduction to 104,7 and 139 s respectively, which are also less than this in control (204,8 s, $p < 0,001$). Difference in time between NC and N in this model is also not significant ($p < 0,1$).

Conclusion. NC with contents of active substance 10 times less than in N showed antihypertensive efficacy similar with this in N. NC can be used for prevention and therapy of acute arterial hypertension.

Key words: nifedipine, nifedipine complex with glycyrrhizic acid, acute arterial hypertension, blood pressure

Rational Pharmacother. Card. 2006; 1:55-58

Во всех индустриально развитых странах, в том числе и в России, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний продолжает занимать лидирующую позицию среди заболеваний у лиц работоспособного возраста. Артериальная гипертензия (АГ) является

наиболее распространенным фактором риска для этой группы заболеваний. Прогнозируется, что число больных с гипертензией к 2020г., увеличится во всем мире до 1,5 млрд человек*. В России на сегодняшний день повышенное артериальное давление (АД)

* По данным American College of Cardiology Scientific Sessions; Orlando, Florida: 6-9 March 2005

выявлено у 40 млн. человек (23-30% населения).

В настоящее время группа гипотензивных средств представлена широким спектром лекарственных препаратов. Однако в лечении больных АГ выбор препарата определяется часто эмпирическим путем. Это в ряде случаев приводит к увеличению сроков госпитализации или числа посещений пациентом врача [1]. Поэтому появление новых безопасных и эффективных сердечно-сосудистых препаратов чрезвычайно актуально. В этой связи создание новых антигипертензивных средств является одной из центральных проблем современной клинической кардиологии.

Успехи в разработке новых лекарственных средств связаны не только с синтезом новых химических соединений, но и в значительной степени с улучшением свойств существующих препаратов, в том числе путем создания новых лекарственных форм с направленной доставкой к органу-мишени и контролируемым высвобождением действующего вещества. Одним из перспективных подходов в разработке подобных лекарственных форм является связывание действующего вещества в молекулярный комплекс, который обеспечивает защиту базового препарата от быстрого метаболизма в организме, улучшает его транспорт через биологические мембраны и способствует пролонгированному действию за счет повышения аффинности к рецепторам органа-мишени.

Предлагаемый подход, разработанный авторами настоящего сообщения, заключается в том, что в качестве комплексообразователей используются растительные гликозиды, обладающие биологической активностью и низкой токсичностью. Наше внимание в качестве потенциального комплексообразователя привлекла глицирризиновая кислота (ГК), которая является компонентом экстракта корня солодки. Этот гликозид проявляет разнонаправленную фармакологическую активность [2].

Особенностью молекулы ГК является способность создавать пространственные ассоциаты, обеспечивающие прочное связывание с молекулами лекарственных средств за счёт образования водородных связей. В результате образования таких ассоциатов молекула действующего вещества, помещенного вовнутрь, становится менее уязвимой, и скорость ее метаболизма снижается. Также данное комплексное взаимодействие может способствовать увеличению времени удержания действующего вещества на рецепторе, тем самым пролонгируя его действие.

Ранее было показано, что использование комплексообразования позволяет существенно снизить терапевтические дозы используемых лекарственных средств (в 5-100 раз) с сохранением высокой специфической активности и усилить их вторичные плеiotропные фармакологические свойства [3]. Данный

эффект установлен авторами настоящего сообщения на комплексах ГК с нестероидными противовоспалительными средствами, простагландинами, антиаритмическими препаратами и неврологическими препаратами [4-8].

Полученные результаты дали основание предположить, что фармакологический потенциал ГК при распространении на её комплексы с химическими соединениями различного действия приведет к появлению новых фармакологических эффектов, расширяющих терапевтические возможности известных лекарственных средств.

Настоящая работа посвящена изучению комплекса глицирризиновой кислоты с нифедипином – блокаторм кальциевых каналов. Достоинством этого эффективного антигипертензивного средства в клинической кардиологической практике является его метаболическая нейтральность. Он не влияет на обмен липидов, на углеводный обмен и чувствительность к инсулину, не изменяет электролитный баланс [9]. В настоящее время в связи с опубликованием новых данных, подтверждающих эффективность антагонистов кальция, с более четкой разработкой принципов дифференцированной терапии и появлением разнообразных лекарственных форм (короткой, средней и значительной продолжительности действия) этот класс препаратов вновь выходит на первый план в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Это вызвало наш интерес к нифедипину, в первую очередь, как к препарату для купирования острых экспериментальных гипертензивных состояний [10]. Однако общеизвестны и побочные действия данного соединения, связанные с активизацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем (тахикардия, периферические отеки, усиление приступов стенокардии) [11]. Поэтому использование подхода комплексообразования позволит существенно снизить терапевтическую дозу, что приведет, вероятно, к снижению побочных эффектов нифедипина при сохранении его высокой активности.

Цель исследования. В остром фармакологическом эксперименте провести сравнительную оценку гипотензивной активности нифедипина и его новой лекарственной формы – комплекса нифедипина с глицирризиновой кислотой.

Материалы и методы

Опыты проводили на нормотензивных наркотизированных тиопенталом натрия (в дозе 30 мг/кг внутривенно) половозрелых крысах-самцах массой 190-220 г (животные были получены из вивария Института цитологии и генетики СО РАН). Опыты проводили в одно и то же время - с 9⁰⁰ до 12⁰⁰. Модель по-

вышенного АД воспроизводили путем однократного внутривенного введения 0,03 мг/кг раствора адреналина, который вызывает стабильное повышение АД в течение 4 мин в среднем на 100%. Это стандартная экспериментальная модель, используемая в фармакологии. Схемы эксперимента: 1-я введение агента до введения адреналина, 2-я – введение агента после введения адреналина.

Контрольной группе вводили адреналин в дозе 0,03 мг/кг. В качестве контрольного времени считали время восстановления АД до первоначального значения.

Исследуемый агент является комплексным соединением растительного гликозида (глицирризиновой кислоты) и нифедипина в соотношении 4:1. Эталонном сравнения был взят нифедипин, вводимый в общепринятой экспериментальной дозе 3,5 мг/кг массы тела животного.

Измерение АД проводили в остром эксперименте путем введения канюли в сонную артерию. Показатели регистрировали с помощью прибора фирмы «Coulbourn instruments» (США). Обработку данных осуществляли с помощью программы «Statistica 6.0» посредством усреднения основных показателей систолического АД (САД). В качестве отклонения от среднего значения использовалась средняя статистическая ошибка, в качестве критерия достоверности взят t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В ходе исследований установлено, что комплекс нифедипина с ГК и нифедипин, введенные в одинаковой дозе (3,5 мг/кг), снижают САД у нормотензивных крыс на 26 и 30 % соответственно (табл. 1). Отметим, что нормальным САД у крыс считается давление в пределах 120-145 мм рт. ст. [12,13]. При анализе комплекса установлено, что молекула глицирризиновой кислоты намного крупнее молекулы нифедипина, и молекулярная масса 1 молекулы глицирризиновой кислоты в 2,5 раза больше, чем 1 молекулы нифедипина [8]. При используемом в данной работе соотношении 1:4, на 1 молекулу нифедипина приходится 4 крупные молекулы глицирризиновой кислоты, поэтому по молекулярной массе глицирризиновой кислоты в комплексе в 10 раз больше, чем нифедипина. В количественном соотношении нифедипина в комплексе 0,33 мг/кг, что в 10 раз меньше его содержания в чистом препарате.

В исследовании изучали гипотензивную активность агентов при искусственно вызванной адреналиновой АГ. Данная модель позволила установить влияние препаратов на клиническое состояние при уже развившейся АГ (введение нифедипина и комплекса после индуцированного повышения АД), а также их

Таблица 1. Снижение САД под воздействием нифедипина и комплекса глицирризиновой кислоты с нифедипином (4:1) у нормотензивных крыс

Агент	Доза, мг/кг	Исходное САД, мм рт.ст.	САД при введении агентов, мм рт.ст.	Изменение САД, %
Нифедипин	3,5	121±6,6	85±4,3 (p<0,002)	30
Комплекс 4:1	3,5	141±5,0	104±4,3 (p<0,001)	26

Таблица 2. Восстановление САД по схеме агент + адреналин

Агент	Доза, мг/кг	Исходное САД, мм рт.ст.	Изменение САД при введении агентов + адреналин, мм рт.ст.	Время восстановления, с
Нифедипин	3,5	149,1±7,4	262,6±6,9	79,7±5,2 (p<0,001)
Комплекс 4:1	3,5	146,2±4,7	274,4±1,6	94,4±6,4 (p<0,001)
Адреналин	0,3	144,1±5,4	274,1±5,5	204,8±15,0

профилактическое действие (адреналин вводили на фоне уже введенных агентов). Эти схемы введения позволяют более полно изучить возможности исследуемых агентов.

В результате исследования по первой схеме (введение препаратов до введения адреналина) установлено, что нифедипин восстанавливает САД за 79,7 с, что достоверно меньше (p<0,001) общей продолжительности гипертонии, вызванной адреналином, которая составляет 204,8 с (табл. 2) Нормализация САД при введении адреналина на фоне комплекса происходит за 94,4 с, что также достоверно меньше (p<0,001), чем в контроле. При этом различие в продолжительности АГ между комплексом нифедипина и нифедипином не является достоверной (p<0,1). Данная модель показывает, что комплекс, как и нифедипин, может использоваться в качестве профилактического препарата для нормализации АД (см. табл. 2).

Следующим методом изучения гипотензивного действия и сравнительных характеристик нифедипина и комплекса является введение препаратов на фоне уже вызванной АГ (табл. 3). В данном случае агенты вводятся через 1-2 с после повышения АД адреналином. Это позволяет выяснить способность препарата работать в острых гипертензивных клинических случаях. По полученным данным, время восстановления АД как при введении комплекса (104,7 с), так

Таблица 3. Восстановление САД по схеме адреналин + агент

Агент	Доза, мг/кг	Исходное САД, мм рт.ст.	САД при введении адреналина + агент, мм рт.ст.	Время восстановления САД, с
Нифедипин	3,5	144,2±6,9	268,0±4,9	139,0±12,3 ($p<0.005$)
Комплекс 4:1	3,5	136,3±8,8	276,9±3,5	104,7±10,4 ($p<0.001$)
Адреналин	0,3	144,1±5,4	274,1±5,5	204,8±15,0

и при введении нифедипина (139 с) достоверно меньше, чем в контрольной группе (204,8 с) ($p<0,001$). При этом время восстановления при введении нифедипина и комплекса достоверно не отличалось ($p<0,06$), хотя время восстановления при введении комплекса было меньшим, что может говорить о его большей эффективности.

Известно, что нифедипин является блокатором Ca^{2+} - каналов. Именно блокада этих каналов препятствует прохождению Ca^{2+} через мембрану мышечных клеток, блокируя сокращение актин-миозинового комплекса. В результате наблюдается общее расслабление гладкомышечных волокон сосудов, которое приводит к увеличению диаметра сосуда и, соответственно, к общему снижению АД. Уменьшение дозы действующего вещества за счет комплексобразования свидетельствует о том, что, вероятно, ГК, связывая нифедипин, препятствует его элиминации, что позволяет ему беспрепятственно дойти до органа-мишени, и пролонгирует его действие на рецепторе.

Показано, что эффект полученного комплекса реализуется путём взаимодействия на клеточных рецепторах [14].

В настоящее время предложена и разрабатывается гипотеза о том, что ключевым процессом метаболизма лекарственного препарата на рецепторе может являться химическая реакция как ключевая стадия лигандрецепторных взаимодействий. Первичным актом реакции является перенос электрона между лекарством и аминокислотой, входящей в состав активного центра рецептора. В результате химической реакции изменяется конформация лекарственного препарата и происходит высвобождение рецептора [14]. На этом и основано действие лекарств, т.е. их обратимость связывания с рецептором. Эффект комплексобразования, видимо, позволяет пролонгировать лигандрецепторное взаимодействие. Разработки в этом направлении активно продолжаются. Дальнейшие исследования помогут более детально выяснить физические и биохимические механизмы снижения дозы препарата при сохранении его терапевтического эффекта.

Выводы

1. Новая лекарственная форма – комплекс нифедипина с глицирризиновой кислотой – сопоставима по гипотензивной эффективности с нифедипином.
2. Эффект комплексобразования позволил снизить дозу нифедипина в 10 раз, при этом сохранив его терапевтический гипотензивный эффект, в некоторых случаях даже усилить его.
3. Исследуемый новый лекарственный агент доказал свою эффективность как в предупреждении, так и в купировании АГ в экспериментальных моделях.

Литература

1. Мартынов А.И., Гиляревский С.Р., Остроумова О.Д., Нестерова М.В., Мамаев В.И. // Тер. архив: Обзоры. - 2001. - №9. - С. 82
2. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Шульц Э.Э. и др. // Химия в интересах устойчивого развития. 1997. -Т. 5. № 1. - С. 57-73.
3. Толстиков Г.А., Муринов Ю.И., Балтина Л.А. и др. // Хим-фарм. журн. 1990. - № 8. - С. 26-29.
4. Толстиков Г.А., Муринов Ю.И., Балтина Л.А. и др. // Хим-фарм. журн. 1991. - № 2. - С. 29-31.
5. Бондарев А.И., Башкатов С.А., Давыдова В.А. и др. // Фармакол. и токсикол. 1991. - №5. - С. 47-50.
6. Толстиков Г.А., Муринов Ю.И., Балтина Л.А. и др. // Хим-фарм. журн. 1991. - №3. - С. 42-45.
7. Регистр лекарственных средств - энциклопедия лекарств. / Гл. редактор Ю.Ф. Крылов. М.: «РЛС-2001», 2001. - С. 53.
8. Патент РФ № 2180583 // Бюллетень изобретения и полезные модели. 2002. - №8. - С.148.
9. Марцевич С.Ю. // Кардиология. 1999. - №9. - С. 91-96.
10. Современная концепция применения антагонистов кальция в кардиологии. Решение Ученого совета НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова КНЦ РАМН. // Кардиология. 1996. - № 4. - С. 78
11. Furberg C.D., Psaty B.M., Meyer J.V. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. //Circulation 1995. - № 92:- С. 1326-1331
12. Трахтенберг И.М. и др. Проблема нормы в токсикологии. // М. «Медицина». 1991. - С. 76-77
13. Духовная А.И., Курдянский Б.А., Кушнир Ю.К. // Гиг. и сан. - 1976. - №1. - С. 75-78.
14. N. E. Polyakov, M.B. Taraban, T. V. Leshina, Probing of the Structure and Properties of the Binding Site of Calcium Receptors by PhotocIDNP Spectroscopy. Nifedipine – Receptor Interaction. // Photochem. Photobiol. 2004, submitted

ПРИМЕНЕНИЕ ДИГИДРОПИРИДИНОВЫХ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Ю.А. Карпов, В.В. Буза

ФГУ РКНПК Росздрова, Москва

Применение дигидропиридиновых антагонистов кальция для лечения артериальной гипертензии у пожилых больных

Ю.А. Карпов, В.В. Буза

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрова, Москва

Приводятся доказательства относительно необходимости активного лечения артериальной гипертензии (АГ) у пожилых больных. Обсуждаются особенности патогенеза АГ у лиц пожилого возраста, связанные с преимущественной потерей эластических свойств крупных артерий и объясняющие высокую распространенность у них изолированной систолической АГ. Обосновываются преимущества дигидропиридиновых антагонистов кальция (ДПАК) в лечении АГ у пожилых больных, рассматриваются вопросы безопасности их применения. Анализируются данные клинических исследований. Проводится анализ целевых уровней артериального давления при антигипертензивном лечении пожилых больных АГ. Делается заключение о том, что ДПАК являются препаратами выбора для лечения АГ у пожилых больных.

Ключевые слова: дигидропиридиновые антагонисты кальция, пожилые больные, изолированная систолическая артериальная гипертензия, целевые уровни артериального давления

РФК 2006; 1: 59-63

Antihypertensive treatment in elderly patients with dihydropyridine calcium antagonists.

Y.A. Karpov, V.V. Buza

Russian cardiological research and production complex of Roszdrav, Moscow

The proofs of necessity of active arterial hypertension (AH) treatment in elderly patients are given. Peculiarities of pathogenesis of AH in elderly patients, connected predominantly with loss of big arteries elasticity and reasoning widely spread of isolated systolic AH in these patients, are discussed. Advantages of dihydropyridine calcium antagonists (DPCA) for AH treatment in elderly patients are proved, safety of treatment with DPCA is discussed. Data of clinical studies is analyzed. Analysis of target levels of blood pressure for antihypertensive treatment in elderly hypertensive patients is made. As a conclusion DPCA are the medicines of choice for AH treatment in elderly patients.

Key words: dihydropyridine calcium antagonists, elderly patients, isolated systolic arterial hypertension, target levels of blood pressure.

Rational Pharmacother. Card. 2006; 1:59-63

В настоящее время около 27 млн граждан России старше 60 лет страдают артериальной гипертензией (АГ) [1]. Распространенность АГ увеличивается с возрастом, поражая 30 из 100 человек в возрасте 55-65 лет, 39 из 100 в возрасте 65-74 лет и 42 из 100 в возрасте 75 лет и старше [2]. При этом уровень систолического артериального давления (САД) увеличивается с возрастом постоянно, а диастолического артериального давления (ДАД) лишь до 55 лет, а затем снижается, что приводит к увеличению с возрастом частоты изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ), которая является частой формой АГ у пожилых лиц. По данным Фремингемского исследования, даже если в возрасте от 55 до 65 лет у индивидуума уровень АД не повышен, вероятность развития АГ в течение всей жизни составляет 90%

[2]. Тот факт, что у 9 из 10 лиц среднего возраста в течение последующей жизни может установиться АГ и связанный с ней более высокий риск развития осложнений, подчеркивает важность этой проблемы для лиц пожилого возраста.

Несмотря на все усилия по борьбе с АГ, в нашей стране лечение дает эффект только у 17,5 % женщин и у 5,7 % мужчин, страдающих АГ [3]. Если эффективность лечения АГ у мужчин практически не зависит от возраста и колеблется от 4 до 7 %, то у женщин, с возрастом она даже уменьшается. Так, если до 50 лет положительный эффект наблюдается при лечении у каждой пятой женщины, то в последующем их число уменьшается до 8%. Артериальная гипертензия является одним из самых мощных предикторов поражения органов-мишеней и связанной с

этим заболеваемостью и смертностью. АГ увеличивает риск развития ИБС и инсульта, которые являются основными причинами смерти как у мужчин, так и у женщин, а также риска развития хронической почечной недостаточности (ХПН), деменции и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Следует отметить, что у пожилых больных уровень развития сердечно-сосудистых событий (ССС) в 3-4 раза выше, чем у более молодых индивидуумов с таким же уровнем САД и ДАД.

В прошлом врачи неохотно лечили пожилых больных АГ, в большинстве случаев из-за боязни развития побочных эффектов гипотензивных препаратов. Долгое время считалось, что повышение АД – это просто признак старения и даже существовали возрастные нормы АД. Сейчас установлено, что несмотря на повышение распространенности АГ с возрастом, это не является естественным процессом, сопровождающим старение, а скорее наличие повышенного АД ускоряет «старение» сердечно-сосудистой системы. Существует большой арсенал эффективных гипотензивных препаратов, которые безопасны для использования у пожилых пациентов. Результаты многих клинических исследований показали, что пожилые больные «отвечают» на лечение и придерживаются его как и более молодые, страдающие АГ.

Другой причиной, по которой врачи неохотно лечили лиц пожилого возраста с АГ, было недостаточное осознание важности того факта, что повышение САД представляет даже большую угрозу, чем повышение ДАД, а в пожилом возрасте, как уже указывалось, ИСАГ является распространенной формой АГ. Многие годы важность снижения уровня САД <140 мм рт.ст. недооценивалась. Сейчас очевидно, что уровень САД является наиболее важным предиктором развития неблагоприятных ССС, особенно у пожилых пациентов. По данным Фремингемского исследования в 91% случаев по уровню САД удалось правильно предсказать необходимость лечения гипотензивными препаратами, тогда как по уровню ДАД только в 22% случаев [4]. Даже повышение уровня САД в пределах 140-149 мм рт.ст. увеличивает риск ССС на 50% по сравнению с уровнем САД <140 мм рт.ст.

Особенности патогенеза АГ у лиц пожилого возраста

Формирование АГ в пожилом возрасте имеет некоторые особенности. Несмотря на уменьшение общего объема плазмы по мере старения, уровни ренина, ангиотензина II, альдостерона, как правило, у пожилых больных снижены. Главной причиной является прогрессирующее снижение с возрастом эластичности крупных артерий. Этот процесс вызван та-

кими патофизиологическими процессами как повреждение эндотелия, пролиферация клеток, образование фиброзной ткани, которые связаны с увеличивающимся по мере старения человека количеством таких факторов риска как гиперлипидемия, сахарный диабет (СД), курение и др., приводящие к развитию и ускорению прогрессирования атеросклеротического процесса. Потеря эластичности или Compliance сосудов приводит к двум взаимодополняющим механизмам: 1) уменьшению буферных свойств крупных артерий; 2) конвергенции волн отражения и изгнания (из-за более раннего появления волн отражения). Эти механизмы приводят к повышению САД [5]. Вследствие этих же причин уменьшается уровень ДАД, приводя к увеличению уровня пульсового АД (ПД=САД-ДАД), которое является даже более важным предиктором ССС, чем уровень САД. Было показано, что у пожилых пациентов при одном и том же уровне САД и более низком уровне ДАД (и соответственно большем пульсовом АД) прогноз был хуже, чем у лиц с более высоким уровнем ДАД.

Применение антагонистов кальция для лечения АГ

Внедренные в клиническую практику более 30 лет назад антагонисты кальция (АК) играют важную роль в лечении АГ как у молодых, так и особенно у пожилых больных. Антагонисты кальция представляют гетерогенную группу препаратов с различным влиянием на миокард, синоатриальный и атриовентрикулярный (АВ) узел, тонус коронарных и периферических сосудов. Механизм их действия заключается в блокаде L-типа кальциевых каналов, что приводит к уменьшению поступления в гладкомышечные клетки сосудов и кардиомиоцитов ионов кальция, играющих важнейшую роль в сопряжении возбуждения и сокращении. Блокада этих каналов сопровождается вазодилатацией и соответственно снижением системного периферического сопротивления [6]. АК традиционно разделяют на 3 группы: фенилалкиламины (верапамил), бензотиазепины (дилтиазем) и наиболее многочисленную группу - дигидропиридины (нифедипин, нитрендипин, амлодипин, фелодипин, лацидипин и др.) Дигидропиридиновые антагонисты кальция (ДПАК) более селективно связываются с рецепторами гладкомышечных клеток сосудов, в то время как остальные АК (не дигидропиридиновые АК) связываются с L-типом кальциевых каналов, как периферических сосудов, так и кардиомиоцитов. Таким образом не-ДПАК (верапамил и дилтиазем) обладают более выраженным негативным инотропным действием, в то время как ДПАК вызывают более выраженную периферическую вазодилатацию.

По механизму действия ДПАК особенно подходят для лечения пожилых пациентов с АГ, у которых повышение АД вызвано увеличением жесткости артериальной стенки и снижением ее комплаенса. Эти предпосылки подтверждают клинические исследования по лечению АГ у лиц старшего возраста; во многих из них базовыми препаратами были АК.

Клинические исследования по лечению АГ у лиц пожилого возраста

До 1985 г. в клинические исследования по лечению АГ, больных пожилого возраста либо не включали, либо они составляли незначительную долю среди участников. С 1985 г. стали проводиться исследования, в которые специально включали пожилых лиц с АГ. Эти исследования можно разделить на 3 группы: 1) 3 исследования по оценке эффективности и безопасности снижения АД при ИСАГ (SHEP, Syst-Eur, Syst-China); 2) 5 исследований, в которые включали лиц с повышенным уровнем САД, ДАД или систолической формой АГ (EWPHE, STOP-Hypertension, STONE, MRC); 3) исследования, где сравнивали различные препараты для лечения АГ у пожилых (STOP-Hypertension-2).

Ранее уже упоминалось, что уровень САД у пожилых пациентов является более важным фактором риска развития ССС, чем ДАД, поэтому понятен интерес исследователей в плане изучения влияния снижения САД на прогноз у пожилых. В исследовании Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) было включено 4695 пациентов в возрасте 60 лет и старше с уровнем САД 160-219 мм рт. ст. и ДАД менее 95 мм рт. ст. [7]. Они были рандомизированы либо в группу ДПАК нитрендипина, 10-40 мг/сут, с возможным добавлением эналаприла и гидрохлоротиазида, либо плацебо. Первичной конечной точкой исследова-

ния было количество инсультов, а вторичной – неблагоприятные сердечно-сосудистые события. Через 2 года САД снизилось на 13 и 23 мм рт.ст., ДАД на 2 и 6 мм. рт. ст. в группе плацебо и нитрендипина соответственно. Средняя разница в уровне АД составила 10.1/4.5 мм рт.ст., что привело к снижению частоты развития всех инсультов на 42 % ($p<0,003$) и нефатальных инсультов на 44% ($p<0,007$), при этом количество смертельных и несмертельных ССС, включая внезапную смерть, снизилось на 26% ($p=0,03$).

В исследовании Systolic Hypertension in China (Syst-China), которое проводилось в Китае, критерии включения были такими же, как и в европейском исследовании, однако вторым препаратом, который можно было добавлять к нитрендипину был каптоприл. Нитрендипин получали 1253 пациента, а в группе плацебо был рандомизирован 1141 пациент. Через 3 года были получены сходные результаты: САД снизилось на 20 и 10,9 мм рт. ст., ДАД – на 5,0 и 1,9 мм рт. ст. в группе нитрендипина и плацебо соответственно, что привело к статистически значимому снижению риска развития инсультов (38%) и на 37 % всех ССС в группе активного лечения по сравнению с плацебо [8].

В исследовании Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) с похожим протоколом в качестве базовой терапии был выбран диуретик, разница между группой активного лечения и плацебо 11/3 мм рт.ст. привела к снижению количества инсультов на 36% и ССС и неблагоприятных коронарных событий на 32 и 27% соответственно. В остальных исследованиях, в которые включали пациентов не только с систолической, но и диастолической, и смешанной формой АГ (EWPHE, STOP-Hypertension, STONE, MRC trials) (см. таблицу), также были получены схожие данные о благоприятном эффекте снижения АД у пожилых па-

Таблица. Результаты различных исследований по лечению больных артериальной гипертонией

Исследование	Уровень АД в группе плацебо	Уровень АД в группе лечения	Разница в уровне АД	Инсульт, %	CHD, %	CV Events, %	СС смертность, %	Общая смертность, %
SHEP [4]	155/71	144/68	-11/-3	-36*	-27	-32*	-20	-13
Syst-Eur [6]	161/83	151/78	-10/-5	-42*	-26*	-31*	-27	-14
Syst-China [7]	159/84	151/81	-9/-3	-38*	-37	-37*	-39*	-39*
EWPHE [9]	167/90	148/85	-19/-5	-32	-47*	-38*	-27*	-9
STOP-Hyper [10]	186/96	167/87	-19/-8	-47*	-13	-40*	Нет данных	-43*
Cooper [11]	180/89	162/78	-18/-11	-42*	+3	Нет данных	-22	-3
MRC [12]	168/85	152/76	-16/-9	-25*	-19	-17*	-9	-3
STONE [13]	156/90	146/87	-9/-5	-57*	-6	-60*	-26	-45*

* различия статистически достоверны

циентов, особенно в плане инсультов. Staessen и Wang [9] обобщив данные 8 плацебоконтролируемых исследований с 15 693 пожилыми пациентами в мета-анализа, показали, что активная терапия за счет большего снижения уровня АД привела к статически достоверному снижению общей смертности – на 13%, сердечно-сосудистой смертности – на 18 %, всех ССС – на 32 %, инсультов – на 30%, неблагоприятных коронарных событий – на 23%. Следует отметить, что наиболее благоприятный эффект от снижения АД был у больных старше 70 лет.

Большинство участников перечисленных исследований были моложе 80 лет. По данным мета-анализа Gueyffier и соавт., включавшего 1670 пациентов старше 80 лет, лечение АГ приводит в этой группе к статистически значимому снижению количества инсультов на 33%, основных ССС на 22%. Однако окончательный ответ о пользе снижения АД у пациентов старше 80 лет должны дать результаты продолжающегося в настоящее время исследования - Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET), специального спланированного для изучения этого вопроса [10].

Выбор антигипертензивного препарата у пожилых пациентов. Целевой уровень АД

Вопрос о том, какой антигипертензивный препарат лучше назначать пожилым пациентам с АГ, изучался в исследовании STOP-Hypertension 2 (Swedish Trial in Old Patients With Hypertension) [11]. В исследовании сравнивали результаты традиционной гипотензивной терапии прием диуретиков и бета-адреноблокаторов и терапии, основанной на ингибиторах ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и ДПАК. В него было включено 6614 пожилых пациентов в возрасте от 70 до 84 лет (САД ≥ 180 мм рт.ст. и ДАД ≥ 105 мм рт.ст.). Они были рандомизированы либо к обычному лечению (атенолол, метопролол, пиндолол или гидрохлоротиазид плюс амилорид) или новым препаратам (иАПФ, ДГПАК – использовался фелодипин или исрадипин). Во всех группах было достигнуто одинаковое снижение уровня АД. При этом разницы ни по одной из конечных точек получено не было.

Согласно современным рекомендациям, уровень целевого АД не зависит от возраста пациента [3,13,14]. Следует напомнить, что в классическом исследовании Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study, [15] где изучали вопрос об оптимальном уровне АД (базисный препарат ДПАК - фелодипин) у более чем 18 000 участников, треть которых были старше 65 лет. Минимальный уровень развития ССС отмечался при АД 138/83 мм рт.ст. При анализе эта

цифра была одинаковой, как у пожилых, так и более молодых пациентов, страдающих АГ.

Преимущества ДПАК у пожилых пациентов

Антагонисты кальция у пожилых пациентов помимо снижения количества инсультов и других ССС, обладают рядом преимуществ. Во-первых, они являются метаболически нейтральными. В большом сравнительном исследовании, Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) где длительно действующая форма нифедипина сравнивалась с комбинацией гидрохлоротиазида и амилорида, в группе диуретика отмечалось более частое развитие гипергликемии и гиперурикемии, что привело к увеличению случаев развития СД и подагры. В группе диуретика также чаще отмечалась гипокалиемия (6.2% против 1.9% в группе нифедипина). В уже упомянутом исследовании Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) частота гипокалиемии в группе лечения диуретиком в низкой дозе была 7.2%. В группе пациентов, у которых развивалась гипокалиемия, пользы от снижения АД не было (уровень ССС был таким же, как в группе плацебо). Во-вторых, согласно проведенным исследованиям, более чем у 80% пожилых пациентов с АГ отмечаются сопутствующие заболевания, которые влияют на выбор гипотензивной терапии. Антагонисты кальция могут безопасно использоваться у пожилых больных с такими сопутствующими заболеваниями, как синдром слабости синусового узла, заболевания периферических сосудов, подагра, гиперлипидемия и хронические обструктивные заболевания легких. Эти препараты редко вызывают ортостатическую гипотензию, что особенно важно у этой группы больных. В дополнительном анализе исследования Syst-Eur было показано, что терапия, основанная на ДПАК, снижает количество случаев деменции на 50%. При этом снижение было достоверным как для болезни Альцгеймера, так и других видов деменции.

Есть данные по эффективному применению ДПАК и в российской популяции больных АГ. Эффективность применения длительнодействующей формы нифедипина (Кордафлекс 20 мг) изучали с помощью проведения суточного мониторирования АД (СМАД) у 20 пожилых больных в возрасте 60-74 лет. Через 12 нед терапии по данным СМАД наблюдалось выраженное снижение среднесуточного САД, САД в дневные и ночные часы на 20%, 21% и 19% ($p < 0,05$). Также отмечалось снижение среднесуточного ДАД, ДАД в дневные и ночные часы на 15%, 15% и на 18% ($p < 0,05$). Терапия длительнодействующей формой нифедипина привела к снижению величины суточного, дневного и ночного пульсового АД

на 25%, 28% и 20% ($p < 0,05$). Антигипертензивное действие препарата было достигнуто за счет выраженного снижения периферического сопротивления (на 22% $p < 0,05$). Также на фоне терапии отмечалось улучшение психосоматического статуса и качества жизни пациентов. Общий балл социальной адаптации увеличился на 41% с одновременным улучшением когнитивной функции.

Таким образом, ДПАК с учетом патофизиологического механизма действия, доказанного влияния на

частоту ССС, наличия благоприятного профиля безопасности, метаболической нейтральности, снижения частоты развития деменции, возможности применения у лиц с множественными сопутствующими заболеваниями можно считать препаратами выбора для лечения АГ у пожилых больных. В недавних европейских рекомендациях по лечению АГ [13] и Российских рекомендациях по лечению АГ [3] указывается, что при АГ у лиц пожилого возраста необходимо применять длительно-действующие АК.

Литература

1. Об итогах Всероссийской переписи населения 2002 г. www.perepis2002.ru
2. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. JAMA 2002; 287:1003–1010.
3. ВНОК. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004. Приложение 4.
4. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. Hypertension 2001; 37: 869–874.
5. Korner PL. Resistance control in hypertension. J Hypertens 1989; 7 (Suppl): 125–134
6. Epstein M: Calcium antagonists in clinical medicine Hanley/Belfus, Inc 492–494.
7. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Lancet 1997; 350: 757–764.
8. Liu L, Wang LG, Gong L, et al., for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative. Comparison of active treatment and placebo in old Chinese patients with isolated systolic hypertension. J Hypertens 1998; 16: 1823–1829.
9. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. Lancet 2000; 355: 865–872.
10. Bulpitt CJ et al. Hypertension in the Very Elderly Trial [HYVET]. Drugs Aging 2001; 18: 151–64.
11. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999; 354: 1751–1756.
12. ALLHAT Investigators. 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: 2981–2997.
13. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. 2003 May 21; 289(19):2560–71
14. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. 2003 Jun; 21(6): 1011–1053
15. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al., for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial. Lancet 1998; 351: 1755–1762.
16. Петров В.И., Недогода С. В. Мониторинг, диагностика и лечение артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. М.2001 стр.128–138.

Комментарии к рекомендациям Рабочей группы Европейского общества кардиологов по лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности

Р.И. Стрюк

Московский государственный медико-стоматологический университет

В 2003 г были опубликованы рекомендации Рабочей группы Европейского общества кардиологов по лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности. Данные рекомендации предназначены кардиологам, наблюдающим молодых женщин, которые планируют беременность или обращаются за консультацией во время беременности, а также пациенток, у которых заболевание сердца диагностировано во время беременности. В этом документе подчеркивается значимость совместного наблюдения беременных с сердечно-сосудистой патологией различными специалистами – кардиологом, акушером, анестезиологом, генетиком, неонатологом и врачом общей практики. Вместе с тем, сказано, что выбор лекарственных средств у беременных основывается не на принципах доказательной медицины вследствие недостаточного количества рандомизированных клинических исследований, а на результатах повседневной врачебной практики, использующей препараты до тех пор, пока отсутствуют сомнения в их безопасности.

Определенное место отведено физиологическим особенностям гемодинамики во время беременности, касающимся изменения объема циркулирующей крови, ударного и минутного объемов сердца, общего периферического сосудистого сопротивления. В рекомендациях достаточно подробно обозначены подходы к ведению беременных с различными нозологическими формами сердечно-сосудистой патологии. В частности, отмечено, что прогноз у беременных с врожденными пороками сердца зависит от функционального класса сердечной недостаточности (СН) и у больных высокого риска, к которым относятся беременные с СН III-IV ФК (NYHA), отсутствует сердечно-сосудистый резерв и риск развития осложнений со стороны матери и плода максимальный. Это относится к высокой легочной гипертензии при синдроме Эйзенменгера, септальным дефектам, фиксированной обструкции выносящего тракта левого желудочка, «синим» порокам сердца. Беремен-

ность при этих заболеваниях не рекомендуется. В случае наступления последней летальность может достигать 35%, осложнения возникают у 50% пациенток и даже прерывание беременности имеет высокий риск, связанный с вазодилатацией и подавлением сократимости миокарда при наркозе. При пролонгировании беременности таким больным рекомендуется резкое ограничение физической активности, оксигенотерапия, антикоагулянты для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Обструкция выносящего тракта правого желудочка обычно хорошо переносится во время беременности, однако при тяжелом стенозе могут возникнуть правожелудочковая недостаточность, аритмии, трикуспидальная регургитация. Методом выбора является хирургическая коррекция порока – баллонная вальвотомия.

У женщин с митральной и аортальной недостаточностью беременность нередко переносится хорошо вследствие гемодинамических особенностей – увеличение объема циркулирующей крови и сердечного выброса компенсируется снижением общего периферического сопротивления сосудов и физиологической тахикардией. В третьем триместре беременности может возникнуть СН, при лечении которой при отсутствии гипотонии, рекомендованы диуретики в сочетании с вазодилататорами – нитратами и дигидропиридиновыми антагонистами кальция. Ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов противопоказаны вследствие их тератогенного действия. Хирургическое лечение этих пороков сердца показано только в случае рефрактерной СН.

Хуже прогноз при митральном стенозе, особенно при площади левого атриовентрикулярного отверстия менее 1,5 см². У этих пациенток вследствие увеличения трансмитрального кровотока и тахикардии, укорачивается диастола и нарастает давление в левом предсердии. Это может приводить к развитию СН, отеку легких, аритмиям, осложнениям со стороны плода даже при отсутствии патологических симп-

томов до беременности и в первом ее триместре. Таким женщинам показано доплеровское эхокардиографическое исследование с оценкой давления в легочной артерии через 3, 5 мес и в последующем ежемесячно весь период беременности. Препаратами выбора при наличии симптомов легочной гипертензии являются кардиоселективные бета-адреноблокаторы, при необходимости добавляют диуретики. Показанием для хирургического лечения – чрескожной баллонной митральной комиссуротомии является некорригируемая легочная гипертензия, высокий риск отека легких при родоразрешении или в послеродовом периоде.

У больных с протезированными клапанами беременность и роды чаще всего переносятся хорошо. Из антикоагулянтов им рекомендуют антагонисты витамина К, которые следует заменять на 36-й неделе беременности гепарином или низкомолекулярными гепаринами во избежание риска развития внутричерепного кровотечения у плода во время родов. Альтернативой является досрочное родоразрешение в сроки 36 недель беременности.

У женщин с синдромом дисплазии соединительной ткани (синдром Марфана, синдром Элерс-Данлоса) беременность не рекомендуется. При наступлении беременности эти пациентки должны находиться под постоянным наблюдением кардиолога и акушера. С целью ранней диагностики аневризмы и/или расслоения аорты следует регулярно проводить эхокардиографическое исследование, на протяжении всей беременности показана терапия бета-адреноблокаторами.

Достаточно подробно рассмотрены вопросы лечения аритмий при беременности. Авторы подчеркивают, что следует избегать назначения противоаритмических препаратов, если аритмия не представляет угрозу для жизни пациентки. В случае необходимости применения противоаритмических препаратов подходы к лечению те же, что и у небеременных женщин. В качестве профилактической терапии предпочтение отдают кардиоселективным бета-адреноблокаторам и/или амиодарону. Однако длительный прием амиодарона может осложниться развитием гипотиреоза, гипертиреоза и зоба у плода, в связи с чем этот препарат следует назначать только при неэффективности других противоаритмических средств.

Для купирования наджелудочковой тахикардии рекомендована стимуляция блуждающего нерва, при неэффективности – внутривенное введение аденозина или электрическая кардиоверсия. При узловых тахикардиях при необходимости может быть выполнена радиочастотная абляция атриовентрикулярного узла. Методами защиты плода в этом случае является

укрытие живота фартуком и максимальное использование эхокардиографии вместо рентгеновского исследования. Желудочковые аритмии, потенциально угрожающие жизни, рекомендуют купировать электроимпульсной терапией. При наличии брадикардии на любом этапе беременности показана имплантация водителя ритма под контролем эхокардиографии.

Артериальная гипертензия (АГ) является самой частой причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Согласно предложенной классификации выделяют хроническую гипертензию, которая существовала ранее и диагностирована до, во время или после беременности; преэклампсию-эклампсию и гестационную гипертензию. Лечение АГ во время беременности за много лет изменилось мало вследствие отсутствия четкой доказательной базы, так как по этическим соображениям рандомизированные исследования, в том числе плацебо – контролируемые, у этой категории больных не могут быть проведены.

В группе пациенток низкого риска, к которым отнесены беременные с уровнем АД 140-160/90-110 мм рт.ст. при отсутствии признаков поражения органов-мишеней, на основании результатов немногочисленных исследований было показано, что антигипертензивные средства позволяют предотвратить подъем АД во время беременности. Вместе с тем, эффективность антигипертензивной терапии в профилактике «наложившейся» преэклампсии или перинатальной смертности вне зависимости от используемых препаратов не доказана.

Больные высокого риска имеют тяжелую АГ с признаками поражения органов-мишеней, отягощенный акушерский анамнез, нередко сопутствующие заболевания: – сахарный диабет, диффузные заболевания соединительной ткани, нарушение функции почек. Причиной высокой материнской и перинатальной смертности у этой категории пациенток является «наложившаяся» преэклампсия.

Рассматривая вопросы фармакотерапии АГ во время беременности, эксперты отмечают, что препаратом первой линии остается метилдопа, так как она характеризуется лучшей безопасностью и не вызывает нежелательные реакции у матери и плода, что было доказано длительными педиатрическими наблюдениями. Препаратами выбора являются бета-адреноблокаторы и альфа, бета-адреноблокатор – лабеталол. Однако терапия лабеталолом и атенололом ассоциировалась с рождением детей с низкой массой тела, в то же время эта ассоциация не была подтверждена в крупном исследовании, в котором терапию лабеталолом начинали на 6-13-й неделе беременности.

Из антагонистов кальция рекомендован нифеდი-

пин, не оказывающий какого-либо влияния на прогноз. Вместе с тем, сублингвальное или внутривенное его применение может вызвать резкое снижение АД с развитием инфаркта миокарда или дистресса у плода. При сочетании препаратов этой группы с внутривенным введением солей магния усиливается угнетение сократимости миокарда.

В третьем триместре беременности рекомендуют использовать клонидин без существенных побочных проявлений.

Целесообразность применения диуретиков сомнительна, так как они теоретически могут способствовать развитию преэклампсии из-за уменьшения объема циркулирующей крови и плазмы. При этом необходимо учитывать, что изменение реактивности сосудов и объема плазмы может на несколько недель предшествовать клиническим проявлениям преэклампсии. Диуретики можно использовать в комбинации с другими препаратами, особенно при задержке жидкости. Предпочтение отдают тиазидовым диуретикам, хотя при беременности, осложненной почечной или сердечной недостаточностью, фуросемид показал свою безопасность.

Ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов противопоказаны вследствие их тератогенного действия.

После родоразрешения АГ может сохраняться и осложниться почечной недостаточностью, энцефалопатией и отеком легких, особенно у больных с хроническими заболеваниями почек или сердца и «наложившейся» преэклампсией. Кормление грудью не противопоказано, хотя большинство антигипертензивных препаратов выводятся с грудным молоком, сведений об их нежелательном воздействии на новорожденных мало. Следует избегать применения диуретиков, так как они снижают количество образующегося молока.

Причины развития преэклампсии до конца не изучены, что затрудняет ее профилактику. Преэклампсия полностью обратима и целью ее лечения является снижение риска развития сосудистых осложнений со стороны матери без критического снижения маточно-плацентарного кровотока. В рандомизированных исследованиях антигипертензивная терапия не улучшала исходы для плода.

При остром повышении АД рекомендуется парентеральное введение нифедипина, лабеталола или гидралазина, широко применяют сульфат магния. При ухудшении состояния женщины, появлении лабораторных признаков поражения органов-мишеней или дистресса плода показано прерывание беременности. При сроке беременности менее 34 недель целесообразно применение стероидов в течение 48 часов с целью ускорения созревания легочной ткани.

В заключении отмечено, что беременные с сердечно-сосудистыми заболеваниями группы низкого риска могут находиться под наблюдением районного акушера-гинеколога, при необходимости их следует направлять в специализированные центры. Беременные высокого риска должны наблюдаться в специализированном центре, а если риск очень высокий на 20-й неделе беременности женщину следует госпитализировать. Способ и сроки родоразрешения в каждом конкретном случае выбирают заранее, предпочтительнее влагалищные роды под эпидуральной анестезией. Исключения составляют пациентки с поражением аорты при синдроме Марфана, коарктацией аорты, легочной гипертензией и искусственными клапанами сердца. Обязательная антибиотикопрофилактика проводится только при кесаревом сечении у больных с пороками сердца, с искусственными клапанами сердца и инфекционным эндокардитом в анамнезе.

Следует остановиться на тактике ведения беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в нашей стране. Она определяется многими причинами, в том числе структурой заболеваемости, социально-экономическими, психоэмоциональными факторами, длительным физическим перенапряжением, недостатком медицинского обеспечения, которые могут способствовать увеличению числа сердечно-сосудистых заболеваний, изменению их клинической картины, росту тяжелых и запущенных форм болезни. По данным госстатистики, в Российской Федерации пятилетний (1999-2003) анализ показателей заболеваемости острой ревматической лихорадкой (ОРЛ), хроническими ревматическими болезнями сердца и ревматическими пороками сердца выявил, что общее количество больных ОРЛ и рецидивами заболевания уменьшилось на 28-30%, а число впервые диагностируемых ревматических пороков сердца за этот период не только не снизилось, а даже возросло на 28% [1]. Вместе с тем, потребность россиян в протезировании клапанов составляет 120 на 1 млн. жителей, а степень ее удовлетворения достигает лишь 14-25%. Так, в 1999 г в 43 клиниках РФ сделано 4148 операций на клапанах сердца [2], а в США – 78 000 операций [3]. Ревматические пороки сердца нередко возникают у лиц без клинических проявлений ОРЛ, а основное значение в хронизации и прогрессировании ревматического процесса приобретает видоизмененная, но жизнеспособная и вирулентная стрептококковая инфекция. Нередко порок сердца впервые диагностируется у женщин во время беременности и исключить активный или латентнотекущий ревматический процесс не представляется возможным. В связи с этим актуальны вопросы лечебной тактики таких пациенток: на-

значение антистрептококковых антибиотиков, нестероидных противовоспалительных средств, глюкокортикостероидов.

К сожалению, до сих пор нет четких критериев в отношении уровня АД, при котором надо начинать антигипертензивную терапию, в том числе у юных беременных с исходной гипотонией. Отсутствие доказательной базы лимитирует более широкое применение антигипертензивных и антиаритмических средств, хотя в литературе имеются сообщения об эффективном и безопасном для матери и плода использовании хинидина [4], дигоксина, этацизина [5].

Согласно принятой в нашей стране системе женщины с бесспорным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания подлежат обязательной госпитализации в специализированные стационары трижды в течение беременности. Первая госпитализация осуществляется в сроки до 12 недель беременности для уточнения диагноза и решения вопроса о возможности вынашивания плода. Повторная госпитализа-

ция – в 25-32 недели беременности (период максимальной гемодинамической нагрузки или максимальной физиологической гиперволемии) для повторного комплексного обследования матери и плода. Предродовая госпитализация осуществляется за 2-3 недели до предполагаемого срока родов для подготовки к родам, выработки тактики ведения родов и проведения соответствующей терапии. При необходимости назначения лекарственных препаратов во время госпитализации проводится оценка эффективности лечения, коррекция терапии.

Бесспорно, отмечается значительный прогресс в разработке мероприятий по ведению беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, вместе с тем остается ряд до конца не решенных вопросов. Совместные усилия специалистов разного профиля – кардиологов, акушеров-гинекологов, педиатров, генетиков позволят разработать мероприятия по улучшению ведения таких пациенток.

Литература

1. Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф., Насонова В.А. Тенденция в изменении показателей заболеваемости ревматическими болезнями населения Российской Федерации за 5-летний период 1999-2003 гг. Тер.Архив 2005; 5: с.18-23.
2. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Хирургия сердца и сосудов в РФ. М.:НЦССХ им. А.Н.Бакулева 1998; 44С.
3. Rheumatic Heart Disease Statistics 2002.
4. Vela T.B., Amaro G.P., Mir F.G. Arritmias y embarazo. Rev Esp Cardiol 1997; 50:749-59.
5. Oudijk M.A., Ruskamp J.M., Ambachtsheer B.E. et al. Drug treatment of fetal tachycardias. Paediatr Drugs 2002; 4: 49-63.

Комментарии к рекомендациям Рабочей группы Европейского общества кардиологов по лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности

О.Н. Ткачева

Профессор кафедры клинической фармакологии МГМСУ, Москва

Председатель Рабочей группы ВНОК по высокому артериальному давлению у беременных

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в период беременности представляют серьезную и в настоящее время далеко не решенную проблему.

По многим вопросам ведения беременных с ССЗ нет единого мнения, рекомендации различных обществ существенно отличаются друг от друга. Это объясняется рядом объективных причин. **Во-первых**, клинические исследования в период беременности затруднены по этическим соображениям, поэтому большинство позиций в настоящее время не имеет доказательной базы. **Во-вторых**, для адекватной оценки эффективности и безопасности выбранной тактики лечения недостаточно только лишь наблюдения в период беременности, родов и ближайший послеродовой период, необходимо наблюдение в течение многих лет за ребенком и матерью, так как сердечно-сосудистая патология и наши вмешательства могут иметь существенное влияние на отдаленный прогноз для матери и ребенка. **В-третьих**, для решения проблем ССЗ у беременных необходим консенсус между врачами многих специальностей: терапевтами, кардиологами, врачами общей практики, акушерами, анестезиологами, генетиками, педиатрами.

Все нерешенные вопросы, противоречия и сложности имеют свое отражение в предлагаемых Вам рекомендациях Рабочей группы Европейского общества кардиологов по лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности, принятых в 2003 г (ESC -2003).

Попробуем проанализировать эти рекомендации на примере АГ беременных. Интересно, что эти рекомендации в некоторых вопросах существенно отличаются от принятых в 2003 г. в Европе же рекомендаций по артериальной гипертензии ESH- ESC, где имеется раздел «АГ беременных».

АГ развивается, по данным зарубежных авторов, у 5-15% беременных, частота гипертензивных состояний у беременных в разных регионах России колеблется от 5 до 30% [4, 6, 7, 10]. Важно отме-

тить, что частота АГ в период гестации не имеет тенденции к снижению, АГ вышла на первое место в мире среди причин летальных исходов у беременных [6,7].

Проблема «АГ в период беременности» содержит множество несогласованных на сегодняшний день аспектов: отсутствует единая терминологическая база, используются различные классификации и критерии АГ, нет единого мнения о прогностической значимости диагностических тестов, не всегда в достаточном объеме используются современные возможности лабораторно-диагностических методов исследования, нет единых представлений о тактике ведения пациенток, в том числе о времени начала фармакотерапии и спектре лекарственных средств, недостаточно изучены вопросы отдаленного прогноза АГ в период гестации.

Терминология и классификация

В предлагаемых рекомендациях ESC – 2003 используются термины: хроническая гипертензия, преэклампсия-эклампсия, преэклампсия, развившаяся на фоне хронической гипертензии ("наложившаяся" преэклампсия), гестационная гипертензия. В то же время в рекомендациях ESH-ESC–2003 предлагаются термины «гестационная гипертензия, предшествующая гипертензия с наложившейся гестационной гипертензией с протеинурией, антенатальная неклассифицируемая гипертензия». При этом преэклампсия рассматривается как стадия гестационной гипертензии (при присоединении протеинурии). Особо отмечен тот факт, что отеки развиваются почти в 60% при нормальной беременности и более не считаются симптомом преэклампсии.

Классификация гипертензивных состояний у беременных давно является предметом дискуссии. На сегодняшний день предложено более 100 классификаций гипертензивных состояний при беременности [4, 5, 8, 11-13, 16]. Акушерами-гинеколога-

ми в нашей стране используется Российская классификация гестоза [5, 7]. Серьезной проблемой является то, что в России до сих пор не принята классификации АГ беременных. Все исследователи, публикующие материалы по проблеме АГ беременных, признают, что вопросы терминологии остаются спорными, существует некоторая путаница в понятиях при описании гипертензивных состояний в период гестации [4, 8, 11-13]. Для обозначения одного и того же процесса в России и многих странах Европы используется термин «гестоз», в США, Великобритании – «преэклампсия», в Японии – «токсемия». Российскими школами наряду с международными терминами используются и такие, как «сочетанный гестоз», «поздний гестоз», «нефропатия», «водянка». Школами других стран – «гипертензия, индуцированная беременностью», «преходящая гипертензия беременных», «предшествующая гипертензия», «гипертензия беременных с протеинурией», «гипертензия беременных без протеинурии», «гестационная протеинурия», «преэкламптическая токсемия», «навязанная преэклампсия», «латентная эссенциальная гипертензия беременных», «органическая гипертензия», «неклассифицируемая гипертензия», «транзиторная гипертензия беременных» и множество других [4,5,7,11-15].

Критерии диагностики АГ в период беременности

Единое мнение о диагностических критериях АГ в период беременности в настоящее время также отсутствует [4, 5, 8-10, 12,13, 16-22]. Большинство рекомендаций - ESH-ESC-2003 ВНОК -2004, в том числе и предлагаемые рекомендации Рабочей группы ESC – 2003 критерием АГ при беременности считают САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. Однако на практике в России доминирует другой подход - подъем САД на 30(25) мм рт. ст. и ДАД – на 15 мм рт. ст. по сравнению с исходными цифрами (до беременности), даже при уровне АД ниже 140/90 мм. рт. ст. Эксперты ESH, ESC не считают это достаточным критерием, так как имеющиеся данные показывают, что у женщин этой группы не возрастает количество неблагоприятных исходов. Тем не менее, коллективное клиническое мнение призывает уделять особое внимание женщинам этой группы.

Одним из серьезных недостатков предлагаемых рекомендаций на мой взгляд, является отсутствие раздела, касающегося немедикаментозных методов лечения АГ беременных, которые четко расписаны в рекомендациях ESH-ESC-2003.

Кроме того, в рекомендациях ESC-2003 не

регламентирован план обязательного лабораторного и инструментального мониторинга беременных с АГ. По мнению акушеров и терапевтов, попытки создания идеального предиктивного теста для АГ беременных, удовлетворяющего современным требованиям, до сих пор безуспешны [7, 11]. В то же время поиски продолжают и работы по этой проблеме многочисленны [4, 7, 11, 18, 21-26] и, например, в рекомендациях ESH-ESC-2003 приводится перечень обязательных лабораторных тестов, которые не только помогают дифференцировать преэклампсию от гестационной артериальной гипертензии, но и очень полезны в оценке прогрессирования и тяжести заболевания.

Критерии начала медикаментозной терапии – предмет дебатов

В настоящее время существует консенсус: лекарственная терапия в группе пациенток высокого риска (тяжелая артериальная гипертензия с признаками поражения органов-мишеней, отягощенный акушерский анамнез и сопутствующие заболевания, в том числе нарушение функции почек, сахарный диабет или диффузные заболевания соединительной ткани) рекомендована и полезна.

Эксперты Рабочей группы ESC – 2003 отмечают, что в группе пациенток низкого риска польза гипотензивной терапии не доказана, если АД не превышает 160/110 мм рт.ст. Антигипертензивные средства позволяют предотвратить подъем АД во время беременности, однако эффективность антигипертензивной терапии в профилактике "наложившейся" преэклампсии или перинатальной смертности не доказана. В рекомендациях ESH-ESC-2003 особо указано, что снижение АД приносит пользу матери, но может вести к нарушению маточно-плацентарной перфузии и тем самым подвергнуть опасности плод. Много сомнений и в отношении пользы снижения АД у беременных с мягкой предшествующей беременности гипертензией. За последние 30 лет проведено 7 исследований, которые сравнивали ведение женщин с легкой хронической гипертензией беременных с назначением антигипертензивных средств и с отсутствием лечения. Лечение не уменьшило частоту наложившейся преэклампсии, преждевременных родов, отслойки плаценты или перинатальной смертности в сравнении с группами не леченных. В некоторых центрах США и Европы в настоящее время женщины с мягкой хронической гипертензией, прекративших прием гипотензивных препаратов, находятся под пристальным наблюдением.

Фармакотерапия АГ в период беременности

Разработка способов медикаментозного патогенетически обоснованного эффективного лечения АГ в период беременности является одной из самых актуальных задач в медицине [7, 11, 27-30]. При ведении беременной с АГ врач имеет дело одновременно с двумя пациентами - матерью и плодом, и их интересы не всегда совпадают. Практически все гипотензивные препараты проникают через плаценту и потенциально способны оказывать нежелательное влияние на плод, новорожденного и/или дальнейшее развитие ребенка [10, 11, 27, 29, 31, 32].

Особенностью, затрудняющей принятие решения по вопросам фармакотерапии в период гестации, является, как уже было сказано выше, отсутствие достаточной доказательной базы [8, 27, 28, 33, 34].

Основными принципами лекарственной терапии в период беременности являются доказанная эффективность и доказанная безопасность [4, 14, 15, 19, 29, 35]. Вместе с тем известно, что спектр возможных для использования при беременности антигипертензивных лекарственных средств серьезно ограничен. Многие современные препараты с доказанной эффективностью имеют противопоказания для использования при беременности. [4, 7, 10, 30, 34]. В России эти ограничения еще значительнее, так как в нашей стране в настоящее время отсутствуют некоторые лекарственные средства, широко используемые в качестве препаратов для лечения АГ беременных за рубежом (лабеталол, окспренолол и др.).

Наиболее существенны различия между рекомендациями Рабочей группы ESC – 2003 и рекомендациями ESH-ESC–2003 в принципах фармакотерапии АГ беременных.

В предлагаемых рекомендациях Рабочей группы ESC – 2003 метилдопа остается препаратом первой линии, так как она характеризуется лучшей безопасностью и не вызывает нежелательные реакции у матери и плода. На втором месте - бета-блокаторы. Антагонисты кальция (прежде всего нифедипин) - лишь на третьем месте. Однако их сублингвальное или внутривенное введение может вызвать быстрое и слишком резкое снижение АД с развитием инфаркта миокарда или легочного дистресс-синдрома плода. Подавление функции миокарда может быть следствием применения антагониста кальция в комбинации с внутривенным введением магния.

В рекомендациях ESH-ESC–2003 тройка лидеров выглядит несколько иначе. Препаратами выбо-

ра также являются метилдопа, лабеталол, антагонисты кальция и бета-блокаторы. Но бета-блокаторы представляются менее эффективными, чем антагонисты кальция.

Особо следует отметить, что эксперты Рабочей группы ESC – 2003 рекомендуют применять клонидин (в третьем триместре беременности). Далеко не все с этим согласны. Так, например, этот препарат не входит в список разрешенных у беременных в рекомендациях ESH-ESC–2003. Следует отметить, что клонидин не имеет преимуществ перед бета-блокаторами по гипотензивному действию. Описаны расстройства сна у детей, чьи матери получали во время беременности клонидин. А при использовании на ранних сроках беременности выявлена эмбриотоксичность

Единым остается мнение экспертов Рабочей группы ESC и ESH-ESC о том, что целесообразность применения диуретиков является спорной, так как они уменьшают объем циркулирующей плазмы и теоретически могут способствовать развитию преэклампсии. Диуретики противопоказаны при нарушении маточно-плацентарного кровообращения и задержке внутриутробного развития плода на фоне преэклампсии.

В рекомендациях Рабочей группы ESC-2003 не достаточно четко сформулировано отношение к ингибиторам АПФ. Не совсем ясно, почему ингибиторы АПФ противопоказаны только во втором и третьем триместрах беременности. Ведь известно, что ингибиторы АПФ противопоказаны при беременности вне зависимости от ее срока, так как они вызывают нарушение формирования почек.

Очень спорным является рекомендация Рабочей группы ESC-2003 о целесообразности использования гидралазина. В рекомендациях ESH-ESC–2003 указано, что гидралазин больше не рассматривается как препарат выбора, так как его использование сочетается с большей частотой перинатальных нежелательных эффектов по сравнению с другими препаратами.

Необходимо отметить, что предлагаемые Рабочей группой ESC-2003 рекомендации не освещают целый ряд очень серьезных вопросов: консультирование женщин с АГ до беременности, ведение женщин с АГ в период планирования беременности, показания для родоразрешения, способы родоразрешения, послеродовое ведение женщин с сохраняющейся АГ, отдаленный сердечно-сосудистый прогноз.

Не смотря на это, безусловно, принятые в 2003 г в Европе рекомендации по ведению беременных с ССЗ – это огромное достижение. Необходимость создания рекомендаций по ведению

беременных с ССЗ в России совершенно очевидно. Для их создания необходим мета-анализ уже существующих исследований, планирование новых исследований по ключевым вопросам для создания доказательной базы. Причем эти рекоменда-

дации должны готовиться не только кардиологами, но и акушерами и врачами других специальностей. По многим вопросам необходимо приходить к консенсусу, как бы ни было сложно договориться врачам различных специальностей.

Литература

1. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Морылева О.Н. Клинические особенности и лечение артериальной гипертензии у женщин // Сердце. – 2004. – Т.3(6). – С.284-294.
2. Гиляревский С.Р. Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин // Сердце. – 2004. – Т.3(6). – С.280-283.
3. Williams D. Pregnancy: a stress test for life // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2003. – V.15(6). – P.465-471.
4. Gifford R.W., August P.A., Cunningham G. et al. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy // Am J Obstet Gynecol. – 2000. – V.183. – №1. – P.1-22.
5. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е. Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестоза // Акушерство и гинекология. – 1998. – №5. – С.3-6.
6. Roberts J.M., Pearson G., Cutler J., Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy // Hypertension. – 2003. – V.41. – P.437.
7. Серов В.Н. Гестоз: современная лечебная тактика // Фарматека. – 2004. – №1. – С.67-71.
8. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy on the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2003. – V.24. – P.761-781.
9. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии беременных. – М. «Триада», 1999. – 816 с.
10. Шехтман М.М., Бурдули Г.М. Болезни органов дыхания и кровообращения у беременных. – М.: Триада-Х, 2002. – 232 с.
11. Ткачева О.Н., Верткин А.Л., Мурашко Л.Е., Тумбаев И.В. Артериальная гипертензия беременных: механизмы формирования, профилактика, подходы к лечению // Российский кардиологический журнал. – 2003. – №6. – С.59-65.
12. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертензии: ответы на ваши вопросы. – М. 2004. – 244 с.
13. Helewa M.E., Burrows R.F., Smith J. et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy // CMAJ. – 1997. – V.157. – №6. – P.715-725.
14. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J Hypertension. – 2003. – V.21. – №6. – P.1011-1053.
15. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // Hypertension. – 2003. – V.42. – P.1206-1256.
16. Peek M.J., Horvath J.S., Child A.G. et al. Maternal and neonatal outcome of patients classified according to the Australian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy Consensus Statement // Med J Aust. – 1995. – V.162. – №4. – P.186-189.
17. Савельева Г.М. Акушерство. М., Медицина. – 2000. – 328 с.
18. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Самсонов З.А., Дуболазов В.Д. Дифференцированный подход к выбору терапии и акушерской тактики у беременных с артериальной гипертензией // Вопр. гинек. акуш. перинат. – 2004. – №1. – С.7-15.
19. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). – Москва, 2004. – 20 с.
20. Bellomo G., Narducci P.L., Rondoni F. et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure in pregnancy // JAMA. – 1999. – V.282. – P.1447-1452.
21. Pipkin B.F., Sharif J., Lal S. Predicting high blood pressure in pregnancy: a multivariate approach // J. Hypertension. – 1998. – V.16(2). – P.221-229.
22. Higgins J.R., de Swiet M. Blood-pressure measurement and classification in pregnancy // Lancet. – 2001. – V.357. – P.131-135.
23. Мозговая Е.В., Печерина Л.В., Сепиашвили Л.А. Опыт применения антикоагулянтной терапии в акушерстве с целью коррекции эндотелиальной дисфункции при гестозе. – С. 83-97. // В кн.: Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Под ред. Петрищевой Н.Н. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – 184 с.
24. Зозуля О.В. Течение гипертонической болезни у беременных. Механизмы развития, ранняя диагностика и профилактика осложнений: Дис... д. м. н. // Москва, ММА им. И.М. Сеченова. – 1997. – 345 с.
25. Барабашкина А.В., Васильева А.В., Лазарев А.В. и соавт. Мониторирование функционального состояния эндотелия и почек в период беременности и в течение 6 месяцев после родов у женщин с артериальной гипертензией беременных // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – №3. – С.51-55.
26. Барабашкина А.В., Кунцевич Г.И., Ткачева О.Н. и соавт. Артериальная гипертензия беременных: возможности ультразвукового метода диагностики в оценке состояния сердечно-сосудистой системы и почек // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2004. – №2. – С.100-106.
27. Lindheimer M.D., Akbari A. Hypertension in pregnant women. In: Oparil S., Weber M.S., ed. Hypertension: A companion to Brenner and Rector's: The kidney Philadelphia: W.B. Saunders Co. – 2000. – P.688-701.

28. Ушкалова Е.А. Лечение артериальной гипертензии во время беременности // Фарматека. – 2003. - №11. – С.27-32.
29. Sibai B.M. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia // Obstet. Gynecol. – 2003. – V.102. – P.181-192.
30. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. No. 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstet. Gynecol. – 2002. – V.99. – P.159-167.
31. Gilbert W.M., Daniels B. Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – V.188. – P.1596-1599.
32. Von Dadelszen P., Ornstein M.P., Bull S.B. et al. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis // Lancet. – 2000. – V.355. – P.87-92.
33. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. – М., 1997. – 400 с.
34. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: Руководство по фармаконадзору. – М.: Когито-Центр, 2004. – 200 с.
35. Конради А.О., Яковлева О.И., Емельянов И.В. и др. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни. Эпидемиология, факторы риска, патогенез, прогностическое значение и подходы к терапии. В кн.: Клиническая и экспериментальная кардиология под ред. Шляхто Е.В. Санкт-Петербург, 2005. - С.26-45.
36. Давидович И.М., Блощинская И.А., Петричко Т.А. Артериальная гипертензия и беременность: механизмы формирования, эффективность амлодипина (Нормодипина) // РМЖ. – 2003. - №4. – С.197-200.
37. Барабашкина А.В., Верткин А.Л., Ткачева О.Н. и соавт. Лечение артериальной гипертензии беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. - №4. – С.51-56.
38. Wilson B.J., Watson M.S., Prescott G.J. et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study // BMJ. – 2003. – V.326. – P.845.
39. Sattar N., Greer I.A. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? // BMJ. – 2002. – V.325. – P.157-160.
40. Smith G.C., Pell J.P., Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129 290 births // Lancet. – 2001. – V.357. – P.2002-2006.
41. Irgens H.U., Reisaeter L., Irgens L.M., Lie R.T. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study // BMJ. – 2001. – V.323 (24). – P.1213-1217.
42. Pouta A., Hartikainen A.L., Sovio U. et al. Manifestations of metabolic syndrome after hypertensive pregnancy // Hypertension. – 2004. – V.43(4). – P.825-831.
43. Rodie V.A., Freeman D.J., Sattar N., Greer I.A. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? // Atherosclerosis. – 2004. - 175(2). – P.189-202.
44. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Васильева А.В. и соавт. Отдаленный прогноз при артериальной гипертензии в период гестации // Рос. кардиол. журн. -2004. - № 3. – С.42-46.
45. Malhotra M., Sharma J.B. et al. Eclampsia is not a sign of latent hypertension // BMJ. - 2003. - V.20. – P.989-1000.
46. Wilson B.J., Watson M.S., Prescott G.J. et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study // BMJ. – 2003. – V.326. – P.845.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ ПО ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ



Рабочая группа Европейского общества кардиологов

по лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности

Члены рабочей группы: C.Oakley (председатель), A.Child, B.Lung, P.Presbitero, P.Tornos, W.Klein, M.Garcia, C.Blomstrom-Lundqvist, G.de Backer, H.Dargie, J.Deckers, M.Flather, J.Hradec, G.Mazzotta, A.Oto, A.Parkhomenko, S.Sibler, A.Torbicki, H.Trappe, V.Dean, D.Poumeyrol-Jumeau

Контакты: Task Force on the Management of Cardiovascular Disease during Pregnancy of the European Society of Cardiology, Hammersmith Hospitals, Du Cane Road, London W12 0HS, UK

Оригинальный текст был подготовлен Рабочей группой Европейского общества кардиологов по лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности и опубликован в European Heart Journal 2003;24:761-781

© 2003 Европейское общество кардиологов. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов.

Введение

Этот документ адресован кардиологам, наблюдающим молодых женщин, которые планируют беременность или обращаются за консультацией во время беременности, а также пациенток, у которых заболевания сердца впервые диагностируют во время беременности.

Особое внимание уделяется заболеваниям, которые создают угрозу для жизни или здоровья матери или ребенка, в то время как состояния, течение которых существенно не меняется во время беременности, обсуждаются очень коротко. Указаны принципы прогнозирования вероятных исходов на основании изменений гемодинамики, а также подчеркивается важность своевременной консультации специалиста и согласованной работы терапевтов, кардиологов, врачей общей практики, акушеров, анестезиологов и генетиков.

Лечение заболеваний сердца у беременных женщин

Большинство женщин с заболеваниями сердца могут родить здорового ребенка, однако многие кардиологи и акушеры сравнительно редко наблюдают таких пациенток. Беременных женщин с установленным или предполагаемым диагнозом заболевания сердца, необъяснимой одышкой или другими симптомами необходимо направлять в специализированные центры, где они могут получить консультацию опытного кардиолога, работающего совместно с акушерами, анестезиологами, клиническими генетиками и неонатологами. Врачи общей практики могут принимать участие

в наблюдении таких пациенток, а выбор места и типа родов производится с учетом особенностей конкретного случая.

Хирургические вмешательства в настоящее время позволяют значительно увеличить и продлить выживаемость новорожденных детей со сложными врожденными пороками. Сегодня число беременных женщин с врожденными пороками сердца значительно превосходит число больных с ревматическими пороками (исключение составляют развивающиеся страны). Редкость последних в странах запада приводит к тому, что они могут оставаться недиагностированными, а одышку ошибочно связывают с самой беременностью или астмой, а не митральным стенозом или легочной гипертензией. Эхокардиография и ЭКГ обычно позволяют установить клинический диагноз. Рентгенографии грудной клетки у беременных женщин следует избегать, хотя она может быть источником важной информации, которую трудно получить с помощью других методов. Если диагноз заболевания сердца даже не обсуждается, то эхокардиография может быть и не выполнена, а пациентку не направляют на консультацию к кардиологу.

У большинства, хотя и не у всех женщин с сердечной недостаточностью (СН) I-II функционального класса по NYHA беременность заканчивается благополучно. Некоторые заболевания, такие как митральный или аортальный стеноз, могут создавать проблемы даже при отсутствии каких-либо симптомов до беременности. К опасным состояниям относят легочную гипертензию (любой природы), поражение аорты, напри-

мер, при синдроме Марфана, обструкцию левых камер сердца и систолическую дисфункцию левого желудочка с его дилатацией. Очевидно, что риск осложнений выше у любой женщины с СН III-IV функционального класса по NYHA.

Женщины, страдающие заболеваниями сердца, хуже переносят состояния, которые могут возникнуть во время беременности, например, перипартальную (родовую) кардиомиопатию. Кроме того, у них чаще развиваются осложнения, такие как тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), аритмии и инсульт. Эти осложнения и спонтанное расслоение стенки коронарной артерии или аорты могут возникнуть и у здоровых беременных женщин, хотя встречаются редко.

По сравнению с врачами других специальностей кардиологи в большей степени полагаются на результаты рандомизированных клинических исследований, однако число таких исследований у беременных невелико. Как врачи, так и пациенты обычно отказываются участвовать в рандомизированных исследованиях, что затрудняет набор адекватного числа больных.

Лекарственные средства применяют у беременных без клинических исследований. Их продолжают использовать до тех пор, пока у врачей отсутствуют сомнения в безопасности терапии. Исключением являются пероральные антикоагулянты, которые по-прежнему назначают больным с искусственными клапанами сердца в связи с отсутствием альтернативных эффективных препаратов.

Тактику ведения пациенток выбирают на основании неконтролируемых исследований, которые подтверждают связь риска осложнений беременности с функциональным классом СН [1,2] и легочной гипертензией [3,4]. Недавно были опубликованы результаты многоцентрового канадского исследования, в которое были включены 562 женщины, обследованные с 1994 по 1999 год. Врожденные пороки имелись у 3/4 пациенток (случаев тяжелой легочной гипертензии или синдрома Эйзенменгера не регистрировали), а приобретенные – только у 1/5 [5]. Исследование подтвердило информацию о риске, связанном с заболеваниями сердца у беременных женщин. Митральный стеноз по-прежнему остается ведущей причиной смерти при беременности.

Изменения гемодинамики при беременности

Гормональные изменения, вызывающие расслабление гладких мышц и формирование плацентарного и фетального кровотока, приводят к увеличению объема циркулирующей крови уже на пятой неделе беременности. К концу ее объем крови увеличивается на 50%, особенно при многоплодной беремен-

ности. Периферическое сосудистое сопротивление и АД снижаются, а частота сердечных сокращений в покое увеличивается на 10-20 в минуту. В результате отмечается повышение сердечного выброса на 30-50%, в основном за счет ударного объема [6]. Если ударный объем не увеличивается, то отмечается тахикардия в покое, которая указывает на снижение сердечно-сосудистого резерва и оказывает неблагоприятное влияние на течение заболеваний, при которых замедлено наполнение левого желудочка.

Во время родовой деятельности, особенно сокращений матки, происходит дальнейшее увеличение сердечного выброса и АД, а также потребления кислорода. Изменения гемодинамики в значительной степени зависят от типа родов [7].

Сердечный выброс также повышается в раннем послеродовом периоде за счет увеличения венозного возврата и преднагрузки при сокращениях матки [8]. На этом этапе у пациенток группы высокого риска часто развивается отек легких. Состояние гемодинамики в большинстве случаев нормализуется через 1-3 дня после родов, реже – в течение недели.

Врожденные пороки сердца

Изменения гемодинамики во время беременности могут привести к декомпенсации врожденного порока сердца [6]. Прогноз зависит от функционального класса СН по NYHA, характера болезни и наличия операции на сердце в анамнезе.

Больные высокого риска

Наличие СН III-IV функционального класса у беременной женщины отражает отсутствие сердечно-сосудистого резерва и всегда указывает на высокий риск. Ниже перечислены ситуации, когда этот риск максимальный.

Легочная гипертензия

Легочная гипертензия, сочетающаяся (при синдроме Эйзенменгера) или не сочетающаяся с дефектами перегородки, сопровождается самым высоким риском материнской смерти (30-50%) [4,9]. Это связано с возможностью дальнейшего повышения сопротивления легочных сосудов при тромбозе легочной артерии или фибриноидном некрозе, которое происходит особенно быстро в родовом и послеродовом периодах и может привести к летальному исходу даже в тех случаях, когда до этого симптомы были незначительно выражены или отсутствовали. При синдроме Эйзенменгера во время беременности усиливается шунтирование крови справа-налево за счет системной вазодилатации и перегрузки правого желудочка, что приводит к усилению цианоза и ухудшению легочного кровотока.

Тяжелая обструкция выносящего тракта левого желудочка

Фиксированная обструкция выносящего тракта левого желудочка может препятствовать увеличению сердечного выброса при повышении объема циркулирующей плазмы. Это может привести к развитию СН и увеличению давления в левом желудочке и легочных капиллярах, снижению сердечного выброса и усилению застоя крови в легких [10].

Цианотические пороки сердца

Материнская смертность составляет около 2%. Имеется высокий риск осложнений (30%), таких как инфекционный эндокардит, аритмии и застойная СН [11]. Прогноз для плода также очень неблагоприятный. Течение беременности характеризуется высоким риском спонтанного аборта (50%), преждевременных родов (30-50%) и рождения детей с низкой массой тела, так как гипоксемия у матери вызывает ухудшение роста плода.

У пациенток высокого риска возможно развитие тромбоэмболий, поэтому необходимо обсуждать возможность профилактического применения гепарина, особенно после кесарева сечения и в послеродовом периоде.

Ведение больных высокого риска

Беременность не рекомендуется. В случае беременности целесообразно ее прерывание, учитывая высокий риск для матери (летальность - 8-35%, осложнения - 50%). Даже прерывание беременности несет определенный риск, связанный с вазодилатацией и подавлением сократимости миокарда при наркозе.

Физическую активность следует ограничить, а при появлении симптомов рекомендуется соблюдение постельного режима. При наличии признаков гипоксемии целесообразно вводить кислород. В конце второго триместра необходима госпитализация и подкожное введение низкомолекулярного гепарина с целью профилактики тромбоэмболий, особенно у пациенток с цианозом.

При тяжелом аортальном стенозе особенно важно мониторирование АД и ЭКГ, которые позволяют выявить появление или нарастание перегрузки левого желудочка. Баллонная вальвотомия позволяет ликвидировать симптомы и уменьшить тяжесть стеноза. Ее лучше всего проводить во втором триместре, когда завершается эмбриогенез, чтобы избежать негативных эффектов контрастных средств на щитовидную железу плода. Доза ионизирующего излучения на область живота у женщины низкая и составляет 0,05-0,2 рад [12]. Вмешательство противопоказано при наличии кальциноза клапана или выраженной регургитации. Альтернативой может служить хирургическое вмешательство. На фоне искусственного крово-

обращения летальность плода достигает 20% [13], поэтому до операции целесообразно сохранять беременность до тех пор, пока не сформируется жизнеспособный плод, после чего следует выполнить кесарево сечение.

При тяжелых цианотических врожденных пороках сердца очень важно контролировать насыщение крови кислородом. Гематокрит и уровень гемоглобина являются ненадежными показателями гипоксемии из-за разведения крови во время беременности. Если имеется тяжелая гипоксемия, а женщина отказывается от прерывания беременности, рекомендуется наложение шунта (если возможно) с целью улучшения оксигенации крови.

Больные низкого риска

Снижение периферического сосудистого сопротивления при беременности приводит к улучшению состояния больных с небольшими или средними шунтами, не сопровождающимися легочной гипертензией, и пациенток с легкой или умеренной клапанной регургитацией. Больные с легкой или умеренной обструкцией выносящего тракта левого желудочка также хорошо переносят беременность [10]. В таких случаях отмечается возрастание градиента давления при повышении сердечного выброса. Обструкция выносящего тракта правого желудочка (легочный стеноз) даже в среднетяжелых случаях хорошо переносится и редко требует вмешательства у беременных женщин.

У большинства пациенток, перенесших операцию на сердце без протезирования клапана, беременность протекает благоприятно. Однако у 2-50% таких больных сохраняются остаточные дефекты, которые следует исключать клинически и с помощью эхокардиографии. При наличии низкого риска целесообразно успокоить женщину и проводить исследование сердца в каждом триместре. Для исключения врожденного порока сердца у плода проводят эхокардиографию.

Особые состояния

Стеноз отверстия клапана легочной артерии

Течение беременности обычно не ухудшается у больных с обструкцией выносящего тракта правого желудочка несмотря на увеличение перегрузки правого желудочка объемом. Случаи смерти беременных пациенток с таким пороком не зарегистрированы, а частота осложнений у матери была низкой (около 15%). При тяжелом стенозе беременность может привести к развитию правожелудочковой недостаточности, предсердных аритмий или трикуспидальной регургитации независимо от наличия симптомов в анамнезе. В связи с этим перед зачатием у больных

с тяжелой обструкцией правого желудочка целесообразно обсудить возможность хирургического вмешательства. В случае развития правожелудочковой недостаточности при беременности методом выбора лечения больных с тяжелым стенозом клапанного отверстия является баллонная дилатация (описаны 4 случая без каких-либо осложнений) [14].

Тетрада Фалло

Беременность у неоперированных больных сопровождается риском развития осложнений у матери и плода, который зависит от выраженности цианоза. Риск высокий при снижении степени насыщения крови кислородом менее 85% [11]. Увеличение объема крови и венозного возврата к правому предсердию на фоне снижения периферического сосудистого сопротивления вызывает нарастание шунтирования крови справа-налево и цианоза. Во время родов следует постоянно контролировать АД и газы крови и избегать дополнительной (лекарственной) вазодилатации.

Риск развития осложнений при беременности у оперированных пациенток зависит от состояния гемодинамики. После удачной операции риск низкий и приближается к таковому в общей популяции. У больных с выраженной остаточной обструкцией выносящего тракта правого желудочка, тяжелой недостаточностью клапана легочной артерии, сопровождающейся или не сопровождающейся трикуспидальной регургитацией и/или дисфункцией правого желудочка, увеличение нагрузки объемом при беременности может привести к развитию правожелудочковой недостаточности и аритмий. Перед зачатием всем больным с тетрадой Фалло показаны генетическая консультация и проведение флюоресцентной гибридизации *in situ* при делеции 22q11. При отсутствии этого дефекта риск развития порока у плода низкий (около 4%) [15].

Коарктация аорты

Этот порок редко наблюдается у беременных женщин (9% от всех врожденных пороков). У неоперированных больных лечение артериальной гипертензии представляет трудную задачу. Плод обычно развивается нормально, а в отличие от эссенциальной гипертензии преэклампсия не развивается, хотя активное лечение может привести к резкому снижению АД в дистальном сегменте аорты. Это может быть причиной аборта или гибели плода, хотя в проксимальном сегменте аорты давление увеличивается при нагрузке. Самой частой причиной смерти является разрыв аорты [16]. Описаны также случаи разрыва аневризмы виллизиевого круга во время беременности. Увеличение объема крови и сердечного выброса сопровождается повышенным риском расслоения стенки или разрыва аорты при беременности.

Пациенткам следует назначать бета-блокатор.

Ограничение физической активности – это единственный путь свести к минимуму эпизоды опасного повышения АД. Хирургическое вмешательство показано в редких случаях, когда имеются неконтролируемая систолическая гипертензия или сердечная недостаточность. Баллонная ангиопластика противопоказана из-за риска расслоения стенки или разрыва аорты. Остается неясным, можно ли снизить этот риск путем стентирования.

Состояние после внутрисердечного переключения при транспозиции магистральных сосудов

В литературе описано более 100 случаев беременности. Летальных исходов не зарегистрировано. У женщин с СН I-II функционального класса беременность обычно протекает без осложнений. У 10% больных во время беременности или вскоре после родов отмечалось ухудшение функции желудочков [17]. Перед беременностью или в ее начале следует отменить ингибиторы АПФ. Рекомендуется тщательное наблюдение.

Врожденная корригированная транспозиция магистральных сосудов

При отсутствии других пороков течение беременности обычно благоприятное, хотя возможно нарушение функции правого желудочка при усилении регургитации через трикуспидальный клапан. Возможны осложнения в виде наджелудочковых аритмий, эмболий и атриовентрикулярной блокады [18].

Операция Фонтана

Беременность создает дополнительный риск для матери в связи с увеличением нагрузки на правое предсердие и единственный желудочек. Материнская летальность составляет 2% [19]. Основными осложнениями являются усиление венозного застоя и ухудшение функции желудочка. Могут развиваться или нарастают предсердные аритмии. Иногда образуется тромб в правом предсердии, который может привести к развитию парадоксальной эмболии. Часто наблюдается спонтанный аборт (до 40% случаев), вероятно, в результате застоя крови во внутриматочных венах. Большое значение имеет тщательный отбор больных. После успешной операции и при наличии СН I-II функционального класса беременность может завершиться рождением здорового ребенка. Больные с большим правым предсердием и признаками венозного застоя должны находиться под тщательным наблюдением. До беременности целесообразно обсудить вопрос об антикоагулянтной терапии и наложении тотального кавопульмонарного соединения.

Аритмии при беременности у больных с врожденными пороками сердца

Частота аритмий, как желудочковых, так и надже-

лудочковых, при беременности увеличивается в результате гемодинамических, гормональных и эмоциональных изменений [20]. При большинстве врожденных пороков сердца наблюдается увеличение давления или объема правого предсердия и/или желудочка, а аритмии, особенно наджелудочковые, развиваются в 10-60% случаев. Во время беременности аритмии встречаются еще чаще – их частота достигает 80%. Физиологические изменения, наблюдающиеся во время беременности, могут привести к изменению всасывания, выведения и эффективных концентраций в плазме всех антиаритмических препаратов [21].

При необходимости в постоянной антиаритмической терапии для профилактики эпизодов аритмии обычно назначают дигоксин, хотя он неэффективен. Для длительного лечения желудочковых аритмий у матери и плода использовали хинидин, верапамил и бета-блокаторы без признаков тератогенного действия [21]. Амiodарон – это мощный антиаритмический препарат, однако его следует применять только при неэффективности других средств и в минимальной эффективной дозе [22]. Все перечисленные препараты снижают сократимость миокарда, поэтому их целесообразно назначать осторожно при нарушении функции левого или правого желудочка.

Пароксизмы стойкой тахикардии (особенно трепетания предсердий, которое является самой частой аритмией у взрослых больных с врожденными пороками сердца), сопровождающиеся нарушениями гемодинамики, могут вызвать гипоперфузию плода и требуют неотложного восстановления синусового ритма путем дефибрилляции. Если тахикардия не вызывает изменений гемодинамики, то лечение начинают с назначения лекарственных средств.

Обследование плода

У всех беременных женщин с врожденными пороками сердца необходимо исследовать сердце плода, учитывая риск наличия врожденного порока (2-16%) [15]. Частота врожденных пороков у детей выше, если порок имелся не у отца, а у матери, особенно при наличии таких состояний, как двустворчатый аортальный клапан, который в популяции чаще встречается у мужчин (табл. 1).

В популяциях высокого риска частота обнаружения врожденных пороков сердца у плода достигает 75-85%. В таких случаях родоразрешение целесообразно осуществлять в специализированных центрах, однако основная польза ранней (до 24 недель беременности) диагностики врожденного порока сердца связана с возможностью прерывания беременности. Основными факторами, определяющими прогноз для плода, являются функциональный класс

Таблица 1. Частота(%)врожденных пороков сердца (ВПС) у детей, рожденных родителями с ВПС

ВПС у родителей*	ВПС у матери	ВПС у отца
В целом*	5,0	2,0
Тетрада Фалло	2,5	1,5
Обструкция левого желудочка	10-18	3,0
Дефект межжелудочковой перегородки	6,0	2,0
Дефект межпредсердной перегородки	4,5	1,5

* Общий риск ВПС у детей из семей, где ВПС имеется у одного из родителей - 4,1%

СН и степень цианоза у матери. При наличии СН III-IV функционального класса и заболеваний, ассоциирующихся с высоким риском, таких как тяжелый аортальный стеноз, синдром Эйзенменгера и т.д., показаны досрочные роды. Они являются обязательными у женщин с цианозом, у которых необходимо регулярно контролировать развитие плода, так как оно обычно замедляется и прекращается перед родами. Выживаемость недоношенных новорожденных высокая после 32 недель (95%), а риск неврологических осложнений в этом случае низкий. Соответственно, если срок беременности достигает 32 недель, то целесообразно ускорить роды. До 28 недель выживаемость новорожденных низкая (<75%), а риск повреждения головного мозга у выживших детей высокий (10-14%), поэтому по возможности следует выполнить хирургическое или чрескожное вмешательство, чтобы отложить начало родовой деятельности.

Если срок беременности составляет от 28 до 32 недель, то решение о досрочном родоразрешении принимают индивидуально. Если планируются роды на сроке ≤34 недель, то целесообразно стимулировать созревание легких путем применения бетаметазона у матери.

Сроки и способы родоразрешения

Большинству больных показаны спонтанные роды под эпидуральной анестезией, чтобы устранить стресс, связанный с болью. У пациенток высокого риска целесообразно проводить плановое кесарево сечение, так как оно позволяет поддерживать более стабильную гемодинамику. Хотя сердечный выброс увеличивается во время общего и эпидурального наркоза, тем не менее он изменяется в меньшей степени (30%), чем во время спонтанных родов (50%) [7,23]. Кроме того, индуцировать родовую деятельность на ранних сроках часто не удается или для этого требуется много времени. Если необходима операция на сердце, то кесарево сечение может быть выполнено непосредственно перед ней. Во время родов

следует контролировать параметры гемодинамики и газы крови. К ведению беременных с врожденными пороками сердца следует привлекать кардиологов, кардиохирургов, анестезиологов, акушеров, неонатологов и генетиков, чтобы снизить риск как для матери, так и плода.

Синдром Марфана и другие наследственные заболевания, поражающие аорту

Среди наследственных заболеваний сердца и аорты у беременных женщин наибольшее значение имеет синдром Марфана, частота которого в популяции составляет 1:5000. В настоящее время известны 11 типов синдрома Элерса-Данлоса, которые в целом встречаются в 1 случае на 5000 родов. Поражение аорты в основном наблюдается при IV типе. Другие семейные формы аневризмы и расслоения стенки грудной аорты также могут создавать проблемы у беременных женщин.

Синдром Марфана

Синдром Марфана – это самое серьезное наследственное заболевание, которое передается по доминантному типу, характеризуется дефицитом фибриллина-1 и поражает все системы, но прежде всего орган зрения, сердце и опорнодвигательный аппарат. Диагноз устанавливают на основании наличия классических признаков поражения по крайней мере 2 из 3 основных систем [24]. У 25% больных развитие синдрома Марфана является следствием спонтанной мутации, однако в 75% случаев имеется отягощенный наследственный анамнез. При выборе плана ведения беременной женщины следует учитывать акушерский анамнез, а также диаметр корня аорты на момент расслоения ее стенки и наличие оперативного вмешательства в анамнезе. Возраст, в котором развивается аневризма стенки аорты у женщин, варьирует в широких пределах даже в одной семье.

Здоровье матери

Признаки поражения сердца наблюдаются у 80% больных с синдромом Марфана [25]. В большинстве случаев развивается пролапс митрального клапана, который может сопровождаться митральной регургитацией и аритмиями. Перед беременностью может потребоваться пластика митрального клапана.

Аневризма аорты, разрыв и расслоение стенки аорты остаются основными причинами смерти больных с синдромом Марфана. Риск осложнений увеличивается во время беременности. Расслоение стенки аорты чаще всего происходит в последнем триместре или вскоре после родов [26]. До беременности необходимо проводить полное обследование, включая

ультразвуковое исследование сердца и всей аорты. Женщин с минимальными признаками поражения сердца (диаметр корня аорты менее 4,0 см, отсутствие признаков выраженной аортальной или митральной регургитации) следует информировать о том, что во время беременности риск развития расслоения стенки аорты или других серьезных осложнений, таких как эндокардит или застойная СН, составляет 1% [27]. Если диаметр корня аорты превышает 4 см, то риск расслоения стенки ее при беременности достигает 10% [28,29]. Необходимо обсудить с женщиной все “за” и “против”, а также возможные альтернативы (аборт, суррогатная беременность) [26].

Риск неблагоприятных исходов беременности ниже после протезирования корня аорты в случае его дилатации до 4,7 см и более. У ряда больных наблюдались неосложненное течение беременности и роды в срок после планового протезирования корня аорты. Одна женщина родила еще одного ребенка, после чего у нее развилась аневризма дуги аорты. В последующем было успешно выполнено протезирование. Каждые 6-8 недель во время беременности и в течение 6 месяцев после родов у таких женщин следует проводить эхокардиографию. На протяжении всей беременности целесообразно продолжать терапию бета-блокаторами. Пациентки должны находиться под наблюдением кардиолога и акушера, которые должны учитывать риск развития осложнений.

Роды

Если планируются нормальные роды, то вторую фазу родовой деятельности следует ускорить. Роды могут происходить в положении лежа на левом боку или приподнятом положении, чтобы уменьшить нагрузку на аорту. Если диаметр корня аорты составляет 4,5 см или более, рекомендуется кесарево сечение.

Расслоение стенки аорты во время беременности

Расслоение стенки восходящей части аорты требует неотложного хирургического вмешательства [30]. Методом выбора является ее протезирование [31]. В случае замены аортального клапана [32] показана длительная антикоагулянтная терапия. Введение прогестерона через влагалище и постоянное мониторирование сердечной деятельности плода позволяют снизить риск для него. Для синдрома Марфана характерно плохое заживление раны, а также послеродовое кровотечение и склонность к грыжевому выпячиванию органов малого таза. Швы следует оставлять на более длительный срок, чем обычно. Показано применение антибиотиков, которое продолжают до удаления швов.

При расслоении стенки аорты ниже отхождения

левой подключичной артерии, не распространяющемся на проксимальную часть аорты, проводится консервативное лечение. В таких случаях хирургическое вмешательство обычно не требуется. Целесообразно проводить МРТ в динамике. Показаниями к операции являются прогрессирующее расширение аорты до 5 см и более, рецидивирующая боль и признаки “свежего” расслоения стенки в виде ишемии внутренних органов или конечностей [33]. Роды проводятся путем кесарева сечения.

При наркозе во время родов следует свести к минимуму воздействие на плод препаратов, оказывающих подавляющее действие, и поддерживать гемодинамику у женщины [33]. При обсуждении возможности эпидуральной или спинномозговой анестезии следует учитывать возможность расширения оболочки спинного мозга за счет переполнения арахноидальных кист [34].

Здоровье новорожденного

Дети с синдромом Марфана обычно имеют большой рост, тонкие черты лица, высокое небо и длинные пальцы. Могут возникать трудности при их кормлении. Вскоре после родов показана консультация офтальмолога для исключения вывиха хрусталика.

Генетическое тестирование

Описано почти 200 мутаций гена фибриллина-1. Почти у каждого пациента мутация уникальна. Если у родителей идентифицирована мутация, то диагноз может быть установлен с помощью биопсии хориона на 13-й неделе беременности, амниоцентеза, изучения крови из пуповины после родов или соскоба слизистой оболочки щеки. Если родители просто хотят знать, болен ли их ребенок, то тестирование может быть проведено у новорожденного. Это позволяет избежать риска (1%) прерывания беременности при внутриутробном заборе проб.

Синдром Элерса-Данлоса

Эта неоднородная группа наследственных заболеваний соединительной ткани характеризуется гипермобильностью суставов, повышенной растяжимостью кожи и ломкостью тканей. Частота синдрома Элерса-Данлоса составляет 1 на 5000 родов. Поражение аорты встречается практически исключительно при синдроме IV типа, который наследуется по ауто-сомно-доминантному типу. У женщин с синдромом Элерса-Данлоса наблюдаются низкий рост, тонкие черты, треугольное лицо, большие глаза и маленький подбородок, тонкий заостренный нос и небольшие уши. Во время беременности пациентки склонны к развитию синяков, грыж, варикозного расширения вен и разрыва крупных сосудов [36]. Возможно рас-

слоение стенки аорты при отсутствии ее дилатации. Во время беременности и родов женщины должны находиться под тщательным наблюдением. Послеродовое кровотечение может быть тяжелым. Раны заживают медленно, поэтому швы рекомендуется оставлять по крайней мере на 14 дней, чтобы избежать расхождения краев раны. Из-за слабости соединительной ткани шейки матки часто наблюдаются преждевременные роды. У больных новорожденных отмечают повышенную растяжимость и врожденный вывих тазобедренных суставов. Могут также наблюдаться разболтанность суставов и кровоточивость.

Семейная аневризма и расслоение стенки грудной аорты

У некоторых пациенток наблюдается семейный анамнез расслоения стенки аорты при отсутствии явных признаков синдрома Марфана [37], хотя определенные черты этого заболевания могут быть выявлены при более тщательном осмотре. При патологическом исследовании ткани аорты, как и при синдроме Марфана, часто обнаруживают некроз средней оболочки. У некоторых пациенток имеются мутации гена фибриллина-1 [38]. Недавно в таких семьях были обнаружены еще два генных дефекта.

Ведение беременности у женщин сходно с таковым у больных с синдромом Марфана.

Заключение

Беременные женщины с наследственной предрасположенностью к развитию аневризмы и расслоению стенки аорты должны находиться под наблюдением кардиолога и акушера. До, во время и после беременности рекомендуется регулярно проводить эхокардиографию. Необходимо тщательно контролировать артериальное давление и аритмии. Операции на аорте во время беременности ассоциируются с высоким риском гибели плода. Чтобы избежать этого риска, можно провести плановое протезирование корня аорты с сохранением или протезированием клапана до беременности. Кесарево сечение показано больным, у которых диаметр корня аорты превышает 4,5 см или отмечается задержка второй фазы родовой деятельности. На протяжении всей беременности показана терапия бета-блокаторами. Следует ожидать послеродового кровотечения. Новорожденному следует провести тщательное физическое, эхокардиографическое и офтальмологическое исследование. При наличии высокого риска беременность не рекомендуется.

Приобретенные пороки сердца

Ревматические пороки сердца остаются серьезной проблемой для здравоохранения в развивающихся странах. Несмотря на значительное снижение частоты

ревматической лихорадки, приобретенные пороки сердца по-прежнему встречаются и в развитых странах. У женщин с протезированными клапанами сердца во время беременности возникают особые проблемы, связанные с антикоагулянтной терапией.

Недостаточность клапанов сердца

Тяжелая митральная или аортальная регургитация у молодых женщин обычно имеет ревматическое происхождение. При отсутствии синдрома Марфана или инфекционного эндокардита в анамнезе тяжелая “дистрофическая” регургитация встречается редко [39]. Прогноз беременности у женщин с пролапсом митрального клапана хороший, если отсутствует выраженная регургитация, сопровождающаяся нарушением гемодинамики [40].

Увеличение объема циркулирующей крови и сердечного выброса приводит к дополнительной перегрузке объемом, однако снижение периферического сосудистого сопротивления вызывает уменьшение регургитации и компенсирует первый эффект. При аортальной регургитации укорочение диастолы на фоне тахикардии также способствует уменьшению объема регургитации. Этим объясняется благоприятное течение беременности даже у больных с выраженной недостаточностью клапана сердца. Гемодинамические нарушения наиболее выражены в редких случаях аортальной недостаточности, не сопровождающейся дилатацией левого желудочка [41].

У больных может развиваться прогрессирующая СН, особенно в третьем триместре. Если отсутствует гипотония, показано применение диуретиков в сочетании с вазодилататорами с целью снижения посленагрузки [42]. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов и ингибиторы АПФ противопоказаны, а гидралазин не следует назначать в первом и втором триместре беременности. В связи с этим единственными доступными вазодилататорами являются нитраты и дигидропиридиновые антагонисты кальция. У большинства больных возможны нормальные роды, даже при наличии преходящей СН. Мониторирование гемодинамики необходимо только в самых тяжелых случаях.

Во время беременности следует избегать хирургических вмешательств, учитывая их риск для плода. Операция показана только при рефрактерной СН, которая нечасто встречается при клапанной регургитации [43]. По возможности предпочтительно провести пластику митрального клапана, хотя сохранить аортальный клапан удается редко (за исключением синдрома Марфана).

Стеноз клапанного отверстия

Увеличение кровотока через суженное отверстие приводит к резкому повышению градиента давления,

поэтому во время беременности возможна декомпенсация тяжелого митрального или аортального стеноза. Гемодинамические нарушения чаще всего проявляются во втором триместре [44].

Митральный стеноз

Митральный стеноз является наиболее распространенным пороком сердца у беременных женщин и практически всегда имеет ревматическое происхождение [2,44]. Градиент давления в области митрального клапана увеличивается, особенно во втором триместре, а тахикардия, вызывающая укорочение диастолы, способствует дальнейшему росту давления в левом предсердии [45]. У больных с площадью митрального отверстия менее 1,5 см² (или менее 1 см²/м² площади поверхности тела) беременность может осложниться отеком легких, застойной СН, аритмиями и задержкой внутриутробного развития плода [44].

Все беременные женщины с тяжелым митральным стенозом должны находиться под тщательным наблюдением, даже при отсутствии каких-либо симптомов до беременности и во время первого триместра [44,46]. Через 3 и 5 месяцев, а затем ежемесячно следует измерять средний градиент давления в области митрального отверстия и давление в легочной артерии с помощью доплеровской эхокардиографии.

Если имеются симптомы или расчетное систолическое давление в легочной артерии превышает 50 мм рт. ст., следует начать лечение бета-блокаторами [46,47]. Использование селективных препаратов, таких как атенолол или метопролол, позволяет ограничить подавление сокращений матки [48]. При подборе дозы следует учитывать величину среднего градиента давления, давление в легочной артерии и толерантность к физической нагрузке. На поздних сроках беременности часто требуются высокие дозы. При сохранении признаков застоя крови в легких необходимо добавить диуретики. Если на фоне консервативного лечения сохраняются симптомы и/или легочная гипертония, то имеется высокий риск развития отека легких во время родов и в послеродовом периоде, что создает угрозу для жизни матери и ребенка [49-51]. В таких случаях показано устранение митрального стеноза.

Риск гибели плода при операциях на открытом сердце составляет 20-30% и является непредсказуемым [13,52-56]. Во время искусственного кровообращения у плода выявляли признаки дистресса [57,58]. В связи с этим методом выбора коррекции митрального стеноза у беременных женщин считают закрытую комиссуротомию [59]. Она безопасна для матери, однако летальность плода достигает 2-12%, даже в случаях, которые были описаны в 80-х годах [59-61].

В настоящее время хирургическое вмешательство заменяется чрескожной баллонной митральной комиссуротомией. Убедительно доказаны возможность ее выполнения и безопасность у беременных женщин. Общее число пациенток, перенесших это вмешательство, в настоящее время превышает 250 человек [62-69]. Гемодинамические результаты вмешательства хорошие, учитывая адекватную анатомию клапана у молодых женщин. Функциональное состояние больных улучшается, что позволяет им родить здорового ребенка обычным путем. Чтобы свести к минимуму облучение, закрывают живот фартуком и не проводят гемодинамические измерения и ангиографию. Особое значение имеет простота введения баллона, позволяющая сократить срок вмешательства.

Безопасность для плода была продемонстрирована при мониторинговании его состояния во время вмешательства и измерения уровня облучения [64]. Существует 5% риск развития тяжелой травматической митральной регургитации, которая обычно сопровождается выраженными нарушениями гемодинамики и требует неотложного хирургического вмешательства в условиях искусственного кровообращения. Она особенно опасна для плода [65,66]. Риск тампонады сердца или эмболических осложнений во время баллонной дилатации очень низкий.

Учитывая возможные осложнения чрескожной баллонной дилатации, ее следует проводить только в специализированных центрах [12], если СН не отвечает на медикаментозную терапию. Вмешательство не следует выполнять с профилактической целью, а также больным с тяжелым митральным стенозом, у которых отсутствуют легочная гипертензия и СН. То же касается закрытой митральной комиссуротомии, которая по экономическим причинам остается основным вмешательством в развивающихся странах. В редких случаях показана неотложная баллонная дилатация митрального отверстия с целью спасения жизни беременной женщины [70].

Аортальный стеноз

У беременных женщин тяжелый аортальный стеноз встречается значительно реже митрального. В большинстве случаев наблюдается врожденный аортальный стеноз, реже обнаруживают ревматический порок аортального клапана, который обычно сочетается с митральным стенозом. При отсутствии СН роды проходят без осложнений [71].

В редких случаях при сохранении признаков декомпенсации аортального стеноза перед родами показана его коррекция. По возможности следует избегать протезирования аортального клапана и попытаться выполнить чрескожную баллонную дилатацию аортального отверстия [12,72-75], однако она является

рискованной процедурой при беременности и может использоваться в специализированных центрах.

Беременность у женщин с искусственными клапанами сердца

У женщин с протезированными клапанами сердца беременность и роды обычно протекают благоприятно. Проблему создает необходимость в антикоагулянтной терапии:

1) во время беременности наблюдается состояние гиперкоагуляции [76];

2) антагонисты витамина К проникают через плаценту и могут вызвать ранний аборт, эмбриопатию и преждевременные роды.

Возможность развития эмбриопатии по-прежнему остается спорной. Риск ее, по-видимому, составляет около 5% у больных, которые получают антагонисты витамина К между 6-й и 12-й неделями беременности [77], хотя некоторые авторы отмечали более низкую частоту эмбриопатии [78], которая зависела от дозы. Антагонисты витамина К следует отменить перед родами [79]. Нефракционированный гепарин не проникает через плаценту, однако контроль длительной гепаринотерапии во время беременности представляет собой трудную задачу. Кроме того, она ассоциируется с более высоким риском тромбоэмболических осложнений у женщины [77].

Различные схемы антикоагулянтной терапии не сравнивались в рандомизированных исследованиях у беременных женщин. Недавно были обобщены сведения о 1234 беременностях у 976 женщин с искусственными клапанами сердца (у 2/3 – митральный) (табл. 2) [77]. Было показано, что применение гепарина (даже в подобранных с учетом АЧТВ дозах) во время беременности сопровождается высокой частотой тромбоэмболических осложнений. По общему мнению, во втором и третьем триместрах беременности следует применять антагонисты витамина К. Обычно рекомендуют заменять их гепарином подкожно или внутривенно на 36-й неделе, чтобы избежать риска развития внутричерепного кровотечения у плода во время родов [79]. Альтернативой может служить плановое кесарево сечение на 36-й неделе. Оно часто оказывается необходимым, так как родовая деятельность нередко начинается преждевременно, когда плод подвергается воздействию антикоагулянтов.

Не существует общего мнения по поводу лечения в первом триместре [80-85]. Продолжение приема антагонистов витамина К безопасно для матери. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что риск развития аборта или эмбриопатии очень низкий у больных, которые получают варфарин в дозе ≤ 5 мг/сут [86]. Альтернативой является подкожное применение нефракционированного гепари-

Таблица 2. Частота осложнений со стороны плода и матери в зависимости от схемы антикоагулянтной терапии у беременных женщин с искусственными клапанами сердца [77]

Антикоагулянтная терапия	Эмбриопатия (%)	Спонтанный аборт (%)	Тромбо-эмболические осложнения (%)	Материнская летальность (%)
Антагонисты витамина К*	6,4	25	3,9	1,8
Гепарин	0	24	33	15
низкая доза	0	20	60	40
подобранная доза	0	25	25	6,7
Гепарин в первом триместре, затем антагонисты витамина К*	3,4	25	9,2	4,2
* Как с гепарином, так и без него перед родами				

на в первом триместре, особенно между 6-й и 12-й неделями. Эта схема снижает риск развития эмбриопатии до 0, если гепарин назначают до 6-й недели [77]. Однако в дополнение к дискомфорту и риску развития тромбоцитопении и остеопороза подкожное применение гепарина в первом триместре сопровождается высокой частотой тромбоэмболических осложнений, особенно тромбирования протеза. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что самым безопасным для матери является продолжение приема антагонистов витамина К на протяжении первого триместра [77,78,87-90].

Женщину и ее партнера следует информировать об опасностях различных схем антикоагулянтной терапии. Необходимо также учитывать юридические аспекты, так как в инструкции четко указано, что варфарин противопоказан при беременности. Целевое Международное Нормализованное Отношение является обычным, а коррекция дозы препарата не требуется.

Низкомолекулярные гепарины имеют преимущества перед нефракционированным гепарином, в частности, они обеспечивают более стабильный антикоагулянтный эффект [91]. Эффективность низкомолекулярных гепаринов была продемонстрирована у беременных с венозными тромбозами и легочными эмболиями [92], однако эти препараты применялись у небольшого числа женщин с искусственными клапанами сердца [91,93,94]. Безопасность и эффективность низкомолекулярных гепаринов не подтверждена у больных с протезированными клапанами сердца. Хотя в последних рекомендациях указывается на возможность применения этих препаратов [95], по нашему мнению, их пока не следует назначать беременным женщинам с протезами клапанов сердца. Независимо от схемы антикоагулянтной терапии, смертность у беременных женщин с искусственными клапанами сердца составляет 1-4%. Основной при-

чиной гибели пациенток являются тромбоз клапана на фоне терапии гепарином.

Перед зачатием целесообразно восстановить функцию клапана или установить биологический протез. Хотя беременность сама по себе не ускоряет дегенерацию биопротеза [96], он остается недолговечным, поэтому больные должны смириться с необходимостью повторной операции, когда их дети еще будут маленькими [97].

Способы родоразрешения

Несмотря на более выраженные изменения гемодинамики, влагалищные роды под эпидуральной анестезией являются безопасными для женщин с пороками сердца при условии стабильности состояния [44]. Могут оказаться полезными акушерские мероприятия, позволяющие сократить общую длительность родовой деятельности [98]. Инвазивное мониторирование гемодинамики показано только больным, страдающим тяжелым клапанным стенозом или сердечной недостаточностью [49,99].

Кесарево сечение позволяет избежать физической нагрузки, связанной с родовой деятельностью, хотя оно также сопровождается изменениями гемодинамики, обусловленными наркозом и вспомогательной вентиляцией, и повышенным риском тромбоэмболических осложнений.

Во всех случаях способ родоразрешения следует выбирать с учетом мнения кардиолога, акушера, анестезиолога и самой пациентки. Предпочтительно заранее назначить дату родов, чтобы могли присутствовать все специалисты.

У больных, получающих антикоагулянтную терапию, гепарин следует отменить за 4 ч до кесарева сечения или в начале родовой деятельности. Гепаринотерапию возобновляют через 6-12 ч после родов.

У пациенток высокого риска, перенесших инфекционный эндокардит или протезирование клапана

сердца, в начале родовой деятельности или перед родами показано профилактическое применение антибиотиков.

Женщины, получающие антикоагулянты, могут кормить грудью. Гепарин не проникает в грудное молоко, а концентрация варфарина в молоке низкая [100].

Рекомендации

- Всем молодым женщинам с пороком клапана сердца следует проводить эхокардиографию, даже при отсутствии симптомов.
- Лечение порока следует по возможности обсуждать до беременности, особенно при наличии выраженного митрального стеноза (диаметр отверстия $<1,5$ см²) или аортального стеноза (диаметр отверстия $<1,0$ см²).
- Со второго триместра беременные должны находиться под тщательным наблюдением.
- В случае декомпенсации порока лечение должно включать применение бета-блокаторов при тяжелом митральном стенозе, вазодилататоров и диуретиков при клапанной недостаточности.
- Чрескожная комиссуротомия во время беременности показана только в случае сохранения симптомов несмотря на консервативное лечение.
- Операции на открытом сердце выполняют только при наличии угрозы для жизни женщины; в этом случае необходимо прерывание беременности перед операцией.
- У беременной женщины с искусственным клапаном сердца при выборе антикоагулянтной терапии в первом триместре следует учитывать более высокий риск тромбозомболических осложнений при лечении гепарином и риск развития эмбриопатии при лечении антагонистами витамина К. Терапия антагонистами витамина К в первом триместре является самой безопасной.
- Родоразрешение по возможности должно быть плановым, а его способ следует обсудить с акушером и анестезиологом.

Коронарная болезнь сердца

Коронарная болезнь сердца нечасто встречается у беременных женщин, однако сегодня она уже не столь редкое явление, как ранее. Увеличению числа таких пациенток способствуют семейная гиперхолестеринемия, курение, ожирение и сахарный диабет, а также более старший возраст. У таких больных может появиться стенокардия во время беременности и необходимо лечение, направленное на улучшение коронарного резерва. Важное значение имеет проба с физической нагрузкой. Если бета-блокаторы и антагонисты кальция не дают достаточного эффекта, мо-

жет быть проведено чрескожное вмешательство на коронарных артериях; при этом следует сводить к минимуму облучение плода. Вмешательство лучше проводить во втором триместре беременности. Женщины с установленным диагнозом коронарной болезни сердца должны быть обследованы до зачатия. Аортокоронарное шунтирование не противопоказано. Женщину с гомозиготной или комбинированной гетерозиготной гиперхолестеринемией целесообразно информировать о том, что ее ребенок будет гетерозиготой. У таких больных развивается также обструкция выносящего тракта левого желудочка в результате сужения корня аорты в сочетании с иммобилизацией створок аортального клапана при отложении холестерина.

Внезапная интенсивная боль в груди может быть следствием расслоения стенки аорты. Наиболее вероятной причиной инфаркта миокарда является спонтанное расслоение стенки коронарной артерии [101]. В связи с этим не следует назначать тромболитические средства (беременность является относительным противопоказанием к их применению), однако целесообразно провести неотложную коронарографию и обсудить вопрос о стентировании. Расслоение стенки возможно более чем в одной коронарной артерии, показания к вмешательству зависят от локализации и распространенности инфаркта.

Иногда выявляют также врожденные аномалии коронарных артерий. Наличие соединений между коронарными артериями и камерами сердца или легочной артерией обычно не сопровождается какими-либо проблемами. Коронариит при болезни Кавасаки, приводящий к образованию аневризмы и тромбозу (может быть вновь развившимся), может проявляться стенокардией или инфарктом миокарда и обуславливает необходимость в аортокоронарном шунтировании. Коронариит может также сопровождаться аутоиммунным поражением сосудов и проявляться инфарктом миокарда во время беременности или после родов [102, 103].

Для уточнения механизма развития и анатомии инфаркта миокарда и определения подходов к его лечению необходима коронарная ангиография. Инфаркт миокарда чаще всего развивается во время родов. При наличии СН его необходимо дифференцировать от родовой (перипартальной) кардиомиопатии.

Кардиомиопатии

Перипартальная (родовая) кардиомиопатия

Перипартальная кардиомиопатия является вариантом дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), которая развивается в родовом периоде у здоровых женщин. Характеризуется появлением систолической

дисфункции левого желудочка (подтверждают при эхокардиографии) в течение последнего месяца беременности или в течение 5 месяцев после родов [104]. Перипартальную кардиомиопатию следует дифференцировать от недиагностированной ранее ДКМП [105], которая может проявляться в течение последнего месяца беременности. Случаи ДКМП у беременных женщин встречаются редко, по-видимому, из-за того, что таким пациенткам не рекомендуют беременность. Описания случаев обычно демонстрируют значительное нарастание симптомов заболевания во время беременности.

Перипартальная кардиомиопатия проявляется СН с выраженной задержкой жидкости, реже – эмболическим инсультом или аритмиями. Наиболее тяжелое течение характерно для кардиомиопатии, развившейся в первые несколько дней послеродового периода. СН может протекать фульминантно и требует применения инотропных средств, искусственного желудочка или даже трансплантации сердца. Функция желудочков обычно (но не всегда) в конечном итоге улучшается, поэтому инотропная поддержка более предпочтительна, чем трансплантация сердца. Как и при остром миокардите, в фульминантных случаях возможно более активное выздоровление (вероятность летального исхода также выше), что определяет целесообразность применения искусственного левого желудочка в качестве “моста” к выздоровлению.

В менее тяжелых случаях проводится стандартная терапия по поводу СН под контролем функции левого желудочка. Большое значение имеет применение антикоагулянтов, учитывая высокий риск системных эмболий. Состояние больных может постепенно улучшаться в течение года или более, однако иногда функция миокарда ухудшается, а больным приходится проводить трансплантацию сердца. При анализе течения 60 случаев повторной беременности у 44 женщин с перипартальной кардиомиопатией в анамнезе была продемонстрирована высокая частота рецидивов заболевания [106]. Это касалось не только женщин с остаточной дилатацией левого желудочка. Рецидивы отмечались также у женщин, у которых функция желудочка возвращалась к норме, хотя в этой группе не были зарегистрированы случаи смерти. Опыт других авторов оказался более обнадеживающим [107], хотя число больных было невелико.

Биопсия миокарда в ранние сроки обычно демонстрирует наличие острого миокардита. Причина его неизвестна, однако, возможно, миокардит отражает развитие иммунного ответа на “чужеродный” плод. Воспалительные изменения миокарда могут служить основанием для иммуносупрессивной терапии, однако ее эффективность подтверждается толь-

ко отдельными наблюдениями. У небольшого числа женщин применяли иммуноглобулин с явным эффектом [108].

Симптомы перипартальной кардиомиопатии чаще всего проявляются в первые несколько дней после родов. Гемодинамический стресс должен уменьшиться за исключением случаев гиперволемии, когда женщина теряет небольшое количество крови во время родов. Однако если более легкая перипартальная кардиомиопатия развивается в более поздние сроки после родов, то ее можно связать только с самой беременностью. Менее вероятно наличие ДКМП, развитие которой хронологически совпало с беременностью. Перипартальная кардиомиопатия иногда наблюдается у женщин с другими заболеваниями сердца и сниженным сердечно-сосудистым резервом, но с нормальной функцией левого желудочка [109, 110].

Дилатационная кардиомиопатия

ДКМП очень редко диагностируют до беременности. В большинстве случаев таким пациенткам не рекомендуют беременность. Иногда дилатацию левого желудочка впервые обнаруживают на начальных сроках беременности. Если симптомы впервые возникают в течение первого месяца беременности, а судить о наличии нарушений функции левого желудочка в анамнезе не представляется возможным, то используется термин “перипартальная”.

Наличие случаев ДКМП в семье может быть ключом к распознаванию этого заболевания. Отличительными признаками перипартальной кардиомиопатии служат быстрое развитие в послеродовом периоде или постепенное нарастание симптомов, когда отсутствует перегрузка левого желудочка.

Больным ДКМП следует избегать беременности, учитывая высокую вероятность прогрессирования заболевания. В случае беременности целесообразно рекомендовать ее прерывание, если фракция выброса составляет менее 50% и/или размеры левого желудочка явно превышают норму.

Если пациентка отказывается от прерывания беременности, то ее следует наблюдать и регулярно контролировать функцию левого желудочка с помощью эхокардиографии. Показана ранняя госпитализация, так как ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II противопоказаны, а выбор возможных средств при беременности значительно ограничен.

Рекомендации

- Всем женщинам, у которых установлен или подозревается диагноз ДКМП или имеются случаи ДКМП или перипартальной кардиомиопатии у родственников, по возможности следует проводить

эхокардиографию перед зачатием.

- В случае снижения функции левого желудочка беременность не рекомендуется, учитывая риск дальнейшего ухудшения состояния сердца.
- У пациенток с отягощенным по ДКМП анамнезом выше риск развития перипартальной кардиомиопатии.
- Беременные женщины с ДКМП относятся к группе высокого риска, поэтому при появлении признаков декомпенсации их следует госпитализировать.

Гипертрофическая кардиомиопатия

У женщин с гипертрофической кардиомиопатией беременность обычно протекает без осложнений [111] и дает благоприятный эффект при этом состоянии, сопровождающемся уменьшением размеров камер сердца. Описаны единичные случаи смерти во время беременности. Сообщение о развитии систолической дисфункции в послеродовом периоде могло отражать наличие перипартальной кардиомиопатии [112].

У женщин с систолическим шумом и обструкцией выносящего тракта левого желудочка гипертрофическую кардиомиопатию обычно выявляют во время беременности. Этот диагноз и его генетические аспекты могут вызвать значительный стресс у женщины. Этому способствуют публикации в средствах массовой информации о риске внезапной смерти. Если случаи внезапной смерти в семье отсутствуют и заболевание протекает бессимптомно, то женщину можно информировать о том, что риск является низким, а беременность обычно завершается благоприятно. После эхокардиографии и ЭКГ следует выполнить пробу с физической нагрузкой и амбулаторное мониторирование ЭКГ и направить пациентку на генетическую консультацию.

У женщин с выраженной диастолической дисфункцией могут развиваться застой крови в малом круге кровообращения или отек легких. Они развиваются при физической нагрузке или эмоциональном напряжении, однако риск их самый высокий в послеродовом периоде. Лечение бета-блокаторами следует продолжить. Могут оказаться полезными диуретики в низких дозах. Важное значение у этих пациенток группы высокого риска имеет профилактика тахикардии путем ограничения физической активности и приема бета-блокаторов. Целесообразно назначить гепарин в низких дозах.

Если развивается фибрилляция предсердий, то антикоагулянтная терапия является обязательной. В случае сохранения нарушения ритма может потребоваться электроимпульсная терапия, которую проводят после исключения тромбоза левого предсердия с помощью чреспищеводной эхокардиографии. Для

контроля сердечного ритма и профилактики рецидивов фибрилляции предсердий могут быть использованы бета-блокаторы. Дигоксин не противопоказан, так как у больных редко имеется градиент давления в выносящем тракте левого желудочка.

Больным с персистирующими аритмиями, особенно желудочковыми нарушениями ритма, развившимися во время беременности и сопровождающимися нарушением гемодинамики, может потребоваться назначение амиодарона, несмотря на риск развития гипотиреоза у плода. Этот препарат более эффективен в комбинации с бета-блокаторами.

Родоразрешение проводят в плановом порядке на фоне приема бета-блокатора. При этом следует избегать системной вазодилатации. Необходимо возмещать кровопотерю, но избегать перегрузки жидкостью у пациенток высокого риска с очень лабильным давлением в полости левого предсердия.

Следует обсудить генетический риск, включая возможность более раннего развития и более тяжелого течения заболевания у ребенка.

Рекомендации

- При отсутствии симптомов гипертрофической кардиомиопатии беременность в большинстве случаев протекает нормально.
- Лечение должно быть симптоматическим.
- Больные с выраженной диастолической дисфункцией нуждаются в ограничении физической активности и стационарном лечении.
- Застой крови в малом круге кровообращения и отек легких обычно развиваются в третьем триместре; роды должны всегда проходить в стационаре в плановом порядке.

Инфекционный эндокардит

Инфекционный эндокардит редко наблюдается у беременных женщин, однако его лечение может представлять трудности. Увеличение объема крови и сердечного выброса на фоне лихорадки может привести к нарастанию структурных изменений. При выборе антибиотика в первую очередь следует учитывать их возможную эффективность, однако необходимо пытаться избежать повреждения плода. При решении вопроса о хирургическом вмешательстве целесообразно взвешивать риск гибели плода, однако операцию не следует откладывать в случае развития острой клапанной недостаточности или инфицирования вирулентным стафилококком у пациентки, не отвечающей на лечение. В таких случаях нецелесообразно пытаться отложить оперативное вмешательство на послеродовой период. Если плод жизнеспособен, то до операции на сердце следует осуществить роды.

Профилактическое применение антибиотиков

Показания к профилактическому применению антибиотиков такие же, как у небеременных женщин, и включают в себя стоматологические и другие вмешательства или ситуации, которые могут вызвать грам-положительную бактериемию.

Частота бактериемии после нормальных родов составляет 0-5% [113, 114]. Развивающаяся бактери-емия обычно нерезко выражена и может быть обусловлена различными микроорганизмами. Риск развития инфекционного эндокардита после нормальных родов очень низкий [115]. Тем не менее, антибиотикопрофилактика показана больным с искусственными клапанами сердца или инфекционным эндокардитом в анамнезе. Антибиотики следует обязательно назначать перед кесаревым сечением или операциями на сердце.

Рекомендации

- Подходы к диагностике и лечению эндокардита такие же, как у небеременных женщин.
- Применять гентамицин следует особенно осторожно под контролем уровней его в крови, учитывая риск развития глухоты у плода.
- Решение об оперативном вмешательстве следует принимать рано, так как риск для плода зависит от состояния матери.
- Антибиотикопрофилактика перед нормальными родами не обязательна, однако ее следует проводить больным с искусственными клапанами сердца или эндокардитом в анамнезе.

Аритмии

Экстрасистолы и стойкие аритмии часто наблюдаются во время беременности, в том числе они могут возникнуть впервые [20]. Подходы к их лечению сходны с таковыми у небеременных женщин. По возможности следует избегать назначения противоаритмических препаратов, если это не представляет угрозы для женщины [116].

Все широко используемые антиаритмические средства проникают через плаценту. Фармакокинетика лекарственных веществ изменяется при беременности, поэтому необходимо контролировать их уровни в крови, чтобы обеспечить максимальный эффект и избежать токсичности.

Больных, которые высказывают беспокойство по поводу экстрасистол, можно успокоить за исключением тех случаев, когда частота экстрасистол увеличивается при нагрузке. Для купирования наджелудочковой тахикардии проводят стимуляцию блуждающего нерва, а в случае ее неэффективности назначают аденозин внутривенно. Электрическая кардиоверсия не противопоказана. Ее следует выполнять при стойкой

тахикардии, сопровождающейся нарушением гемодинамики и представляющей угрозу для плода. Если необходима профилактическая терапия, то средствами выбора являются кардиоселективные бета 1-блокаторы. Верапамил вызывает запор. Многие пациентки плохо переносят соталол и верапамил. Хотя они могут оказаться эффективными, тем не менее, эти препараты вызывают брадикардию у плода. При необходимости во время беременности может быть выполнена радиочастотная абляция атриовентрикулярного узла при узловых тахикардиях. В этом случае целесообразно закрывать живот фартуком и максимально использовать эхокардиографию, а не рентгеноскопию.

Если необходимо назначение препарата III класса, то применение амиодарона является более предпочтительным, чем соталола. Амиодарон хуже проникает через плаценту (концентрация его в крови плода составляет всего 20% от таковой в крови матери), оказывает менее выраженное подавляющее действие на функцию желудочков, чем другие агенты, и дает слабый аритмогенный эффект. Длительная терапия амиодароном может осложниться развитием гипотиреоза (9% новорожденных), гипертиреоза и зоба у плода, поэтому ее следует назначать только при неэффективности других средств и наличии нестабильной гемодинамики, сопровождающейся риском гипоперфузии плода [22].

Желудочковые аритмии, потенциально угрожающие жизни, встречаются значительно реже. Их следует купировать путем электроимпульсной терапии. Эффективными средствами профилактики являются кардиоселективные бета-блокаторы и/или амиодарон. При их неэффективности показана имплантация кардиовертера/дефибриллятора. Наличие последнего само по себе не является противопоказанием к будущей беременности [117].

При наличии брадикардии на любом этапе беременности возможна имплантация водителя ритма под контролем эхокардиографии.

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия – самое распространенное осложнение беременности. Она остается ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Подходы к лечению артериальной гипертензии у беременных женщин за многие годы существенно не изменились в связи с отсутствием доказательной базы для внедрения новых препаратов.

Классификация и определения [118]

- Хроническая гипертензия – предсуществующая гипертензия $\pm$ протеинурия, которая выявляется до, во время или после беременности.
- Преэклампсия-эклампсия – протеинурия (>300

мг/сут или ++ в двух анализах мочи) в сочетании с вновь развившейся гипертензией. Отеки в настоящее время не относят к критериям диагностики преэклампсии, учитывая их низкую специфичность.

- Преэклампсия, развившаяся на фоне хронической гипертензии ("наложившаяся" преэклампсия), – нарастание артериальной гипертензии, протеинурии или дисфункции органов-мишеней.
- Гестационная гипертензия – развитие артериальной гипертензии (дважды повышение АД более 140/90 мм рт. ст.) после 20-й недели беременности.

Для измерения диастолического АД у беременных женщин рекомендуют использовать пятый тон Короткова, так как он лучше соответствует результатам измерения интраартериального давления [118,119].

У женщин с хронической гипертензией основным симптомом является повышение АД. Напротив, у пациенток с преэклампсией увеличение АД представляет собой один из признаков синдрома, возникающего в результате системной эндотелиальной дисфункции и характеризующегося вазоспазмом, сниженной перфузией органов и активацией системы свертывания крови.

Полагают, что причиной преэклампсии является гипоперфузия плаценты, связанная с недостаточным ремоделированием (дилатацией) маточных спиральных артерий и высвобождением плацентой циркулирующего фактора (пока неидентифицированного), вызывающего изменение системной функции эндотелия. HELLP синдром характеризуется гемолизом, повышением активности печеночных ферментов и снижением числа тромбоцитов. Могут также наблюдаться головная боль, нарушения зрения и отек легких [120].

"Наложившаяся" преэклампсия развивается у 20-25% женщин с хронической гипертензией и представляет угрозу как для матери, так и плода.

Гестационная гипертензия в отличие от преэклампсии не сопровождается протеинурией. Ее называют преходящей (транзиторной) гипертензией, если АД нормализуется в течение 12 недель после родов, или хронической гипертензией, если АД после этого срока остается повышенным. Такие пациентки должны находиться под тщательным наблюдением, так как примерно у половины из них развивается преэклампсия [121]. Наличие отклонений лабораторных показателей крови или биохимических маркеров может указывать на диагноз преэклампсии даже при отсутствии протеинурии [119].

Хроническая гипертензия обычно наблюдается до 20-й недели беременности, в то время как преэклампсию редко обнаруживают ранее этого срока (исключение составляют заболевание трофобласта пузырный занос).

Хроническая гипертензия

Осложнения артериальной гипертензии включают отслойку плаценты и кровоизлияние в головной мозг, а также преэклампсию. К осложнениям со стороны плода относятся недоношенность, внутриутробная гибель плода и смерть новорожденного.

Лечение артериальной гипертензии у пациенток низкого риска

Добиваться контроля гипертензии следует до зачатия. К группе низкого риска относят пациенток, у которых АД составляет 140-160/90-110 мм рт. ст., физикальное обследование не выявляет изменений, нет отклонений на ЭКГ и эхокардиограмме, отсутствует протеинурия. В нескольких исследованиях было показано, что антигипертензивные средства позволяют предотвратить подъем АД во время беременности [122,123], однако эффективность антигипертензивной терапии в профилактике "наложившейся" преэклампсии или перинатальной смертности не доказана (независимо от используемых препаратов). Проведено небольшое число рандомизированных исследований. Ни один из изученных препаратов не оказывал нежелательного влияния на исходы беременности. Применение атенолола ассоциировалось с увеличением частоты рождения детей с низкой массой тела, однако через 1 год различий массы детей не выявили [124].

Во время беременности АД имеет тенденцию к снижению, поэтому иногда удается прекратить антигипертензивную терапию. Важное значение имеет тщательное наблюдение, учитывая высокий риск развития тяжелой гипертензии или преэклампсии. В случае повышения АД показана антигипертензивная терапия. При нормальном развитии плода прерывание беременности может не потребоваться. При развитии преэклампсии или замедлении развития плода показаны госпитализация и прерывание беременности.

Больные высокого риска

Состояния, сопровождающиеся микроангиопатией, могут оказать влияние на развитие плаценты и повышают риск развития преэклампсии. Определенный вклад вносит также генотип матери и плода [125]. У пациенток высокого риска наблюдаются тяжелая артериальная гипертензия с признаками поражения органов-мишеней, отягощенный акушерский анамнез и сопутствующие заболевания, в том числе нарушение функции почек, сахарный диабет или диффузные заболевания соединительной ткани [125]. План ведения таких женщин следует выбирать индивидуально. Необходимо регулярно контролировать анализы крови и мочи и развитие плода.

По этическим причинам плацебоконтролируемые исследования антигипертензивных средств у беременных женщин с тяжелой гипертензией не проводились. Причиной высокой материнской и пренатальной смертности у больных тяжелой гипертензией была в основном "наложившаяся" преэклампсия. В последующем летальность снизилась скорее за счет раннего распознавания преэклампсии, чем за счет ее эффективного лечения. Матери показана антигипертензивная терапия, которая может оказать также благоприятное влияние на плод за счет удлинения сроков вынашивания.

Фармакотерапия

- Метилдопа остается препаратом первой линии, так как она характеризуется лучшей безопасностью и не вызывает нежелательные реакции у матери и плода. Безопасность для плода подтверждена даже в длительных педиатрических наблюдениях. Доза составляет от 750 мг до 4 г/сут в 3-4 приема [126].
- У беременных женщин широко использовались бета-блокаторы. Достоинством альфа/бета-блокатора лабеталолола является вазодилатирующий эффект. Его назначают в дозе от 100 мг два раза в день до 2400 мг/сут. Все бета-блокаторы не оказывали тератогенного действия. Применение атенолола, метопролола, пиндолола и окспренолола на поздних сроках беременности не сопровождалось какими-либо нежелательными эффектами. Терапия лабеталололом, как и атенололом, ассоциировалась с рождением детей с низкой массой тела, однако эта ассоциация не была подтверждена в одном крупном исследовании, в котором терапию лабеталололом начинали на 6-13-й неделе беременности [124].
- Антагонисты кальция, в основном нифедипин, не оказывали отрицательного или положительного влияния на прогноз [127], однако их сублингвальное или внутривенное введение может вызвать быстрое и слишком резкое снижение АД с развитием инфаркта миокарда или дистресса плода. Подавление функции миокарда может быть следствием применения антагониста кальция в комбинации с внутривенным введением магния [128].
- Клонидин в основном применяли в третьем триместре беременности без нежелательных последствий. Обычная доза составляет 0,1-0,3 мг/сут и может достигать 1,2 мг/сут [123].
- Целесообразность применения диуретиков является спорной, так как они уменьшают объем циркулирующей плазмы и теоретически могут способствовать развитию преэклампсии. Хотя эти эффекты диуретиков не подтверждены, их следует применять только в комбинации с другими препаратами (особенно при усилении задержки жидкости под влия-

нием вазодилататоров), так как мочегонные средства усиливают ответ на другие антигипертензивные средства. Диуретики противопоказаны при нарушении маточно-плацентарного кровообращения и задержке внутриутробного развития плода на фоне преэклампсии. Следует учитывать, что изменения сосудистой реактивности и объема плазмы могут на несколько недель опережать появление клинических проявлений преэклампсии [129]. При необходимости следует использовать тиазидные диуретики. Безопасность фуросемида продемонстрирована при беременности, осложненной почечной или сердечной недостаточностью.

У беременных женщин с заболеванием почек обычно наблюдается артериальная гипертензия. В таких случаях выживаемость плода значительно снижена, а его масса уменьшается по мере повышения уровня креатинина крови. Возможно увеличение перегрузки объемом, которая определяет необходимость в ограничении потребления соли, применении петлевых диуретиков и проведении диализа. Нарастающая протеинурия маскирует преэклампсию. Как правило, отмечают рождение детей с низкой массой тела и преждевременные роды.

- Во втором и третьем триместрах беременности ингибиторы АПФ противопоказаны, так как они вызывают нарушение формирования почек [130].
- В прошлом для лечения тяжелой преэклампсии широко использовали гидралазин. Его применение при хронической гипертензии во втором и третьем триместрах беременности не сопровождалось нежелательными эффектами, однако по эффективности он уступал другим препаратам [120].

Лечение послеродовой гипертензии

Артериальная гипертензия может сохраниться после родов или осложниться почечной недостаточностью, энцефалопатией и отеком легких, особенно у больных с хроническими заболеваниями почек или сердца и "наложившейся" преэклампсией. Это связано с тем, что для восстановления функции эндотелия требуется время. Гестационная гипертензия обычно проходит быстро. Женщине целесообразно рекомендовать кормление грудью. Хотя большинство антигипертензивных средств выводится с грудным молоком, сведений об их эффектах на новорожденных мало. Атенолол, метопролол и надолол накапливаются в грудном молоке, а диуретики вызывают снижение его объема. В связи с этим целесообразно избегать применения указанных препаратов у женщин, кормящих грудью [131].

Преэклампсия

Причины преэклампсии остаются неизвестными,

что затрудняет ее профилактику. Ранняя ее диагностика у женщин группы высокого риска обеспечивает возможность тщательного их наблюдения и выбора времени родов.

Преэклампсия полностью обратима и обычно начинает уменьшаться после родов. Прерывание беременности является адекватным методом лечения для матери, но не для плода, учитывая необходимость его адекватного созревания. Основной вопрос всегда заключается в том, где выше вероятность выживания ребенка – *in utero* или в отделении для новорожденных.

Цель лечения – снизить риск развития сосудистых осложнений у матери и не вызвать резкое ухудшение маточно-плацентарного кровотока. Обычно рекомендуют ограничение физической активности. В рандомизированных исследованиях антигипертензивная терапия не улучшала исходы для плода [122,127].

Лечение острой гипертензии

Парентерально чаще всего используют нифедипин, лабеталол и гидралазин.

Установлена эффективность магния сульфата при тяжелой преэклампсии и эклампсии, хотя механизм действия препарата остается невыясненным. Лечение антигипертензивными средствами и магния сульфатом в стационаре может привести к улучшению состояния и способствовать сохранению беременности и снижению перинатальной заболеваемости и смертности. Необходимо тщательно контролировать состояние матери и плода, так как при ухудшении состоянии женщины, появлении лабораторных признаков поражения органов-мишеней или дистресса плода показано прерывание беременности. Прерывание ее является единственным эффективным методом лечения преэклампсии.

Если срок беременности составляет менее 34 недель, то целесообразно применение стероидов в течение 48 ч, чтобы ускорить созревание легочной ткани.

- Целесообразность применения **низкомолекулярного гепарина** у пациенток с коагулопатией и преэклампсией в анамнезе остается спорной.
- **Аспирин**. При мета-анализе Cochrane было выявлено снижение частоты преэклампсии на 15% и частоты преждевременных родов (ранее 37 недель) на 7%, однако сведения о влиянии препарата на исходы для плода противоречивы [132,133].
- **Антиоксиданты**. Если свободные радикалы усиливают эндотелиальную дисфункцию, то могут оказаться эффективными антиоксиданты. Аскорбиновая кислота улучшала эндотелиальную функцию *in vitro*, однако в рандомизированном исследовании не было отмечено улучшения исходов беременности при применении витаминов С и Е [134].

Заключение

Беременные женщины с артериальной гипертензией относятся к группе риска. Адекватное их ведение позволяет снизить риск осложнений у матери и плода. Антигипертензивная терапия не улучшала исходы беременности у женщин, относящихся к группе низкого риска, однако антигипертензивные средства следует назначать пациенткам группы высокого риска. Хотя представления о механизмах развития преэклампсии расширились, тем не менее, специфических методов ее лечения по-прежнему не существует. Целью терапии является улучшение состояния матери, однако единственным эффективным вмешательством остается своевременное родоразрешение.

Заключение

- К группе низкого риска относятся беременные женщины, у которых отсутствуют симптомы нарушения функции левого желудочка и гемодинамики и аритмии, создающие потенциальную угрозу для жизни. Кроме того, у них не определяется тяжелая обструкция тока крови в левом желудочке, отсутствует тяжелая легочная или системная гипертензия и не проводится антикоагулянтная терапия.
- После тщательного обследования сердца пациентки группы низкого риска могут находиться под наблюдением районного акушера-гинеколога, однако при необходимости их следует направлять в специализированные центры.
- При наличии более высокого риска беременные женщины должны находиться под наблюдением в специализированном центре; если риск очень высокий, то примерно на 20-й неделе женщину следует госпитализировать.
- Способ и сроки родоразрешения следует выбрать заранее. Обычно рекомендуются влагалищные роды. Исключение составляют пациентки с синдромом Марфана, проявляющимся дилатацией корня аорты или расслоением ее стенки, коарктацией аорты, легочной гипертензией (включая синдром Эйзенменгера) и/или цианозом, и больные с искусственными клапанами сердца (чтобы свести к минимуму перерыв в лечении гепарином). Показана эпидуральная анестезия, хотя следует избегать вазодилатации у больных с цианозом и сниженным сердечным выбросом. Важное значение имеет сохранение адекватного объема жидкости, однако перегрузка объемом может быть опасной у больных с обструкцией левого желудочка или тяжелой гипертрофической кардиомиопатией. Инвазивное мониторирование показателей гемодинамики оправдано в редких случаях.
- Антибиотикопрофилактика необязательна, если ожидаются нормальные роды. В этом случае риск

развития инфекционного эндокардита очень низкий, а польза применения антибиотиков не доказана. Однако антибиотикопрофилактика обоснована при кесаревом сечении, у больных с искусственными клапанами сердца любого типа и инфекционным эндокардитом в анамнезе.

- Больных с легочной гипертензией следует наблюдать в течение недели после родов. Они должны находиться в отделении интенсивной терапии. Целесообразно проводить постоянную оксиметрию. В этот период необходимо добиваться снижения сопротивления легочных сосудов в случае его повышения.

Литература

- Whittemore R, Hobbins J, Engle M. Pregnancy and its outcome in women with and without surgical treatment of congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1982;50:641–51.
- Mc Faul P, Dornan J, Lamki H et al. Pregnancy complicated by maternal heart disease. A review of 519 women. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:861–7.
- Morgan Jones A, Howitt G. Eisenmenger syndrome in pregnancy. *Br Med J* 1965;1:1627.
- Weiss BM, Hess OM. Pulmonary vascular disease and pregnancy: current controversies, management and perspectives. *Eur Heart J* 2000;21:104–5.
- Siu SC, Sermer M, Harrison DA et al. Risk and predictors for pregnancy related complications in women with heart disease. *Circulation* 1997;96:2789–94.
- Robson SC, Hunter S, Boys RJ et al. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol* 1989;256:H1060–5.
- Robson SC, Dunlop W, Boys RJ et al. Cardiac output during labour. *Br Med J* 1987;295:1169–72.
- Elkayam U, Gleicher N. Hemodynamics and cardiac function during normal pregnancy and the puerperium. In: Elkayam, Gleicher N, editors. *Cardiac problems in pregnancy*. New York: Wiley; 1998, p. 3–19.
- Oakley C. Pulmonary hypertension in heart disease in pregnancy. London: BMJ Publishing Group, 1997, p. 97–111.
- Oakley C. Cyanotic congenital heart disease. Heart disease in pregnancy. London: BMJ Publishing Group; 1997, p. 63–82.
- Presbitero P, Somerville J, Stone S et al. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation* 1994;89:2673–6.
- Presbitero P, Prever SB, Brusca A. Interventional cardiology in pregnancy. *Eur Heart J* 1996;17:182–8.
- Pomini F, Mercogliano D, Cavalletti C et al. Cardiopulmonary bypass in pregnancy. *Ann Thorac Surg* 2000;61:259–68.
- Vajifdar BU, Gupta AK, Kerkar PG et al. Pre-natal echo-cardiographic diagnosis and neonatal balloon dilatation of severe valvar pulmonary stenosis. *Indian J Pediatr* 1999;66:799–803.
- Burn J, Brennan P, Little J et al. Recurrence risks in offspring of adults with major heart defects. Results from first cohort of British collaborative study. *Lancet* 1998; 351:311–6.
- Deal K. Woolley coarctation of the aorta and pregnancy. *Ann Intern Med* 1973;78:706–10.
- Genoni M, Jenni R, Hoerstrup SP et al. Pregnancy after atrial repair for transposition of the great arteries. *Heart* 1999; 81:276–7.
- Connolly HM, Grogan M, Warnes CA. Pregnancy among women with congenitally corrected transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 1999;84:820–4.
- Canobbio M, Mair D, van der Velde M et al. Pregnancy outcomes after the Fontan repair. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:763–7.
- Tan HL, Lie KI. Treatment of tachyarrhythmias during pregnancy and lactation. *Eur Heart J* 2001;22:458–64.
- Bloomfield TH, Hawkins DF. The effect of drugs on the human fetus. In: Setchell, Ginsberg, editors. *Scientific foundations of obstetrics and gynaecology*. Oxford: Butterworth Heinemann; 1991, p. 320–36.
- Magee LA, Downar E, Sevner M et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to amiodarone in Canada. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1307–11.
- James C, Banner T, Caton D. Cardiac output in women undergoing caesarean section with epidural or general anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1178–82.
- De Paepe A, Devereux R, Dietz H et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 62:417–26.
- Child AH. Marfan syndrome — current medical and genetic knowledge: how to treat and when. *J Card Surg* 1997;12(Suppl):131–6.
- Child AH. Pregnancy management in Marfan syndrome and other connective tissue disorders. In: Oakley C, editor. *Management of pregnancy in women with cardiac disease*. London: BMA publications; 1997, p. 153–62.
- Pyeritz R. Maternal and fetal complications of pregnancy in the Marfan syndrome. *Am J Med* 1981;71:784–90.
- Rossiter J, Repke JT, Morales AJ et al. A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in women with Marfan syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 183:1599–606.
- Lipscomb KJ, Smith JC, Clarke B et al. Outcome of pregnancy in women with Marfan syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104: 201–6.
- Erbel R, Alfonso F, Boileau C et al. Task force report: diagnosis and management of aortic dissection. *Eur Heart J* 2001;22:1642–81.
- Gott VL, Pyeritz RE, Magovern GJ Jr. et al. Surgical treatment of aneurysms of the ascending aorta in the Marfan syndrome: results of composite-graft repair in 50 patients. *N Engl J Med* 1986;314: 1070–4.
- Yacoub MH, Gehle P, Chandrasekaran V et al. Late results of a valve-preserving operation in patients with aneurysms of the ascending aorta and root. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115(5):1080–90.
- Pinosky ML, Hopkins RA, Pinckert TL et al. Anaesthesia for simultaneous cesarean section and acute aortic dissection repair in a patient with Marfan syndrome. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994;8:451–4.
- Pyeritz R, Fishman EK, Bernhardt BA et al. Dural ectasia is a common feature of Marfan syndrome. *Am J Hum Genet* 1988;43(5): 726–32.
- Steinmann B, Royce PM, Superti-Furga A. The Ehlers–Danlos syndrome. In: Royce PM, Steinmann B, editors. *Connective tissue and its heritable disorders*. New York: Wiley; 1993, p. 351–457.
- Pope FM, Narcisi P, Nicholls AC et al. COL3A1 mutations cause variable clinical phenotypes including acrogeria and vascular rupture. *Br J Dermatol* 1996;135:163–81.
- Coady M, Davies R, Roberts M et al. Familial patterns of thoracic aortic aneurysms. *Arch Surg* 1999;134:361–7.
- Furthmayr H, Francke U. Ascending aortic aneurysm with or without features of Marfan syndrome and other fibrillinopathies: new insights. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 9:191–205.
- Iserin L, Jondeau G, Sidi D et al. Manifestations cardiovasculaires et indications thérapeutiques. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997;90(Suppl): 1701–5.
- Chia YT, Yeoh SC, Lim MC et al. Pregnancy outcome and mitral valve prolapse. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1994; 20:383–8.
- Hagay ZJ, Weissman A, Geva D et al. Labor and delivery complicated by acute mitral regurgitation due to ruptured chordae tendineae. *Am J Perinatol* 1995;12:111–2.
- Sheikh F, Rangwala S, DeSimone C et al. Management of the parturient with severe aortic incompetence. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;9:575–7.
- Khandelwal M, Rasanen J, Ludomirski A et al. Evaluation of fetal and uterine hemodynamics during maternal cardiopulmonary bypass. *Obstet Gynecol* 1996;88:667–71.
- Hameed A, Karaalp IS, Tummala PP et al. The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome during pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:893–9.
- Bryg RJ, Gordon PR, Kudesia VS et al. Effect of pregnancy on pressure gradient in mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1989; 63:384–6.

46. Avila WS, Grinberg M, Decourt LV et al. Clinical course of women with mitral valve stenosis during pregnancy and puerperium. *Arq Bras Cardiol* 1992;58:359–64.
47. Al Kasab SM, Sabag T, Al Zaiab M et al. Beta-adrenergic receptor blockade in the management of pregnant women with mitral stenosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:37–40.
48. Butters L, Kennedy S, Rubin PC. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *Br Med J* 1990;301:587–9.
49. Clark SL, Phelan JP, Greenspoon J et al. Labor and delivery in the presence of mitral stenosis: central hemodynamic observations. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:984–8.
50. Jakobi P, Adler Z, Zimmer EZ et al. Effect of uterine contractions on left atrial pressure in a pregnant woman with mitral stenosis. *Br Med J* 1989;298:27.
51. Ducey JP, Ellsworth SM. The hemodynamic effects of severe mitral stenosis and pulmonary hypertension during labor and delivery. *Intensive Care Med* 1989;15:192–5.
52. Zitnik RS, Brandenburg RO, Sheldon R et al. Pregnancy and open-heart surgery. *Circulation* 1969;39(Suppl 1):257–62.
53. Bernal JM, Miralles PJ. Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1986;41:1–6.
54. Sullivan HJ. Valvular heart surgery during pregnancy. *Surg Clin North Am* 1995;75:59–75.
55. Rossouw GJ, Knott-Craig CJ, Barnard PM et al. Intracardiac operation in seven pregnant women. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:1172–4.
56. Weiss BM, von Segesser LK, Alon E et al. Outcome of cardiovascular surgery and pregnancy: a systematic review of the period 1984–1996. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1643–53.
57. Levy DL, Warriner RA, Burgess GE. Fetal response to cardiopulmonary bypass. *Obstet Gynecol* 1980;56:112–5.
58. Lamb MP, Ross K, Johnstone AM et al. Fetal heart monitoring during open heart surgery. Two case reports. *Br J Obstet Gynecol* 1981; 88:669–74.
59. El Maraghy M, Abou Senna I, El-Tehewy F et al. Mitral valvotomy in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145:708–10.
60. Vosloo S, Reichart B. The feasibility of closed mitral valvotomy in pregnancy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93:675–9.
61. Pavankumar P, Venugopal P, Kaul U et al. Closed mitral valvotomy during pregnancy. A 20-year experience. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 1988;22:11–5.
62. Esteves CA, Ramos AIO, Braga SLN et al. Effectiveness of percutaneous balloon mitral valvotomy during pregnancy. *Am J Cardiol* 1991;68:930–4.
63. Patel JJ, Mitha AS, Hassen F et al. Percutaneous balloon mitral valvotomy in pregnant patients with tight pliable mitral stenosis. *Am Heart J* 1993;125:1106–9.
64. Iung B, Cormier B, Elias J et al. Usefulness of percutaneous balloon commissurotomy for mitral stenosis during pregnancy. *Am J Cardiol* 1994;73:398–400.
65. Kalra GS, Arora R, Khan JA et al. Percutaneous mitral commissurotomy for severe mitral stenosis during pregnancy. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994;33:28–30.
66. Gupta A, Lokhandwala Y, Satoskar P et al. Balloon mitral valvotomy in pregnancy: maternal and fetal outcomes. *J Am Coll Surg* 1998;187:409–15.
67. Ben Farhat M, Gamra H, Betbout F et al. Percutaneous balloon mitral commissurotomy during pregnancy. *Heart* 1997;77:564–7.
68. Mangione JA, Lourenco RM, dos Santos ES et al. Long-term follow-up of pregnant women after percutaneous mitral valvuloplasty. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;50:413–7.
69. De Souza JAM, Martinez EE, Ambrose JA et al. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty in comparison with open mitral valve commissurotomy during pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37: 900–3.
70. Patel JJ, Munclinger MJ, Mitha AS et al. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve in critically ill young patients with intractable heart failure. *Br Heart J* 1995; 73:555–8.
71. Lao TT, Sermer M, MaGee L et al. Congenital aortic stenosis and pregnancy—a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:540–5.
72. McIvor RA. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty during pregnancy. *Int J Cardiol* 1991;32:1–3.
73. Lao TT, Adelman AG, Sermer M et al. Balloon valvuloplasty for congenital aortic stenosis in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:1141–2.
74. Banning AP, Pearson JF, Hall RJ. Role of balloon dilatation of the aortic valve in pregnant patients with severe aortic stenosis. *Br Heart J* 1993;70:544–5.
75. Ben-Ami M, Battino S, Rosenfeld T et al. Aortic valve replacement during pregnancy. A case report and review of the literature. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990;69:651–3.
76. De Boer K, Ten Cate JW, Sturk A et al. Enhanced thrombin generation in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:95–100.
77. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;160:191–6.
78. Sbarouni E, Oakley CM. Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. *Br Heart J* 1994;71:196–201.
79. Sareli P, England MJ, Berk MR et al. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical heart valve prostheses. *Am J Cardiol* 1989;63:1462–5.
80. Gohlke-Barwolf C, Acar J, Oakley C et al. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease: Study Group of the Working Group on valvular heart disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1995;16:1320–30.
81. Prendergast B, Banning AP, Hall RJC. Valvular heart disease: recommendations for investigation and management. Summary of guidelines produced by a working group of the British Cardiac Society and the Research Unit of the Royal College of Physicians. *J R Coll Physicians Lond* 1996;30:309–15.
82. Bonow RO, Carabello B, De Leon AC et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1998;32: 1486–588.
83. Oakley CM. Pregnancy and prosthetic heart valves. *Lancet* 1994;344:1643–4.
84. Elkayam UR. Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves: a double jeopardy. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1704–6.
85. Hanania G. Management of anticoagulants during pregnancy. *Heart* 2001;86:125–6.
86. Vitale N, De Feo M, De Santo LS et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1637–41.
87. Salazar E, Izaguirre R, Verdejo J et al. Failure of adjusted doses of subcutaneous heparin to prevent thromboembolic phenomena in pregnant patients with mechanical cardiac valve prostheses. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1698–703.
88. Hanania G, Thomas D, Michel PL et al. Pregnancy and prosthetic heart valves: a French cooperative retrospective study of 155 cases. *Eur Heart J* 1994;15:1651–8.
89. Menschengieser SS, Fondevila CG, Santarelli MT et al. Anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valve prostheses. *Heart* 1999;82:23–6.
90. Sadler L, McCowan L, White H et al. Pregnancy outcomes and cardiac complications in women with mechanical, bioprosthetic and homograft valves. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:245–53.
91. Montalescot G, Polle V, Collet JP et al. Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2000;101: 1083–6.
92. Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH et al. Safety of lowmolecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999;81:668–72.
93. Lee LH. Low molecular weight heparin for thromboprophylaxis during pregnancy in 2 patients with mechanical mitral valve replacement. *Thromb Haemost* 1996;76:628–9.
94. Tenconi PM, Gatti L, Acaia B. Low molecular weight heparin in a pregnant woman with mechanical heart valve prosthesis: a case report. *Thromb Haemost* 1997;79:733.
95. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001;119:122S–31S.

96. North RA, Sadler L, Stewart AW et al. Long-term survival and valve-related complications in young women with cardiac valve replacements. *Circulation* 1999;99:2669–76.
97. Piehler JM, Blackstone EH, Bailey KR et al. Reoperation on prosthetic heart valves. Patient-specific estimates of in-hospital events. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:30–48.
98. Kee WD, Shen J, Chiu AT et al. Combined spinal-epidural analgesia in the management of labouring parturients with mitral stenosis. *Anaesth Intensive Care* 1999;27:523–6.
99. Brian JE Jr., Seifen AB, Clark RB. Aortic stenosis, cesarean delivery, and epidural anesthesia. *J Clin Anesth* 1993;5:154–7.
100. McKenna R, Cole ER, Vasan V. Is warfarin sodium contraindicated in the lactating mother? *J Pediatr* 1983;103:325–7.
101. Bac DJ, Lotgering FK, Verkaaik APK et al. Spontaneous coronary artery dissection during pregnancy and postpartum. *Eur Heart J* 1995;16:136–8.
102. Rallings P, Exner T, Abraham R. Coronary artery vasculitis and myocardial infarction associated with antiphospholipid antibodies in a pregnant woman. *Aust NZ J Med* 1989;19:347–50.
103. Parry G, Goudevenos J-C, Williams DO. Coronary thrombosis postpartum in a young woman with Still's disease. *Clin Cardiol* 1992;15:305–7.
104. Pearson GD, Veille J-C. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000;283:1183–8.
105. Van Hoven KH, Kitsis RN, Katz SD et al. Peripartum versus idiopathic dilated cardiomyopathy in young women—a comparison of clinical, pathological and prognostic features. *Int J Cardiol* 1993;40:57–65.
106. Elkayam U, Tummala PP, Rao K et al. Maternal and fetal outcome of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *New Engl J Med* 2001;344:1567–71.
107. De Souza JL Jr., de Carvalho Frimm C, Nastari L et al. Left ventricular function after a new pregnancy in patients with peripartum cardiomyopathy. *J Card Fail* 2001;7:36–7.
108. Bozkurt B, Villaneuva FS, Holubkov R et al. Intravenous Immune globulin in the therapy of peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:177–80.
109. Purcell IF, Williams DO. Peripartum cardiomyopathy complicating severe aortic stenosis. *Int J Cardiol* 1995;52:163–6.
110. Oakley CM, Nihoyannopoulos P. Peripartum cardiomyopathy with recovery in a patient with coincidental Eisenmenger ventricular septal defect. *Br Heart J* 1992;67:190–2.
111. Oakley CM. Hypertrophic cardiomyopathy in heart disease in pregnancy. New York: BMJ Publishing, 1997, p. 201–209.
112. Kazimuddin M, Vashist A, Basher AW et al. Pregnancy induced severe left ventricular systolic dysfunction in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1998;21:848–50.
113. Redhead, Fadell EJ. Bacteraemia during parturition. *JAMA* 1959;160:1284–5.
114. Baker TH, Hubbell R. Reappraisal of asymptomatic puerperal bacteraemia. *Am J Obstet Gynecol* 1967;97:575–6.
115. Sugrue D, Blake S, Troy P. Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis after normal delivery - is it necessary? *Br Heart J* 1980;44:499–522.
116. Joglar JA, Page RI. Treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy; safety considerations. *Drug Saf* 1999;20:85–94.
117. Natale A, Davidson T, Geiger MJ. Implantable cardioverter defibrillators and pregnancy. A safe combination? *Circulation* 1997;96:2808–12.
118. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1–S22.
119. Higgins JR, de Swiet M. Blood pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001;357:131–5.
120. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000;356:1260–5.
121. Barton JR, O'Brien JM, Bergauer NK et al. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:979–83.
122. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F et al. A comparison of no medication versus methyl dopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:960–5.
123. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 1996;335:257–65.
124. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999;318:1332–6.
125. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet* 2001;357:53–6.
126. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M et al. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1982;1:647–9.
127. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. Gruppo di Studio ipertensione in Gravidanza. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:718–22.
128. Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:823–8.
129. Horvath JS, Phippard A, Korda A et al. Clonidine hydrochloride—a safe and effective antihypertensive agent in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66:634–8.
130. Lain Y, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of pre-eclampsia. *JAMA* 2002;287:3183–6.
131. Hanssens M, Keirse MJ, Vankelecom F et al. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:128–35.
132. Heyborne KD. Pre-eclampsia prevention: lessons from the low dose aspirin therapy trials. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:523–8.
133. Duley L, Henderson-Smart DE, Knight M et al. Anti-platelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: a systematic review. *BMJ* 2001;322:329–33.
134. Chambers JC, Fusi L, Malik IS et al. Association of maternal endothelial dysfunction with pre-eclampsia. *JAMA* 2001;285:1607–12.

НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В.В. Кущенко

Профессор кафедры международного частного права и гражданского процесса Всероссийской государственной налоговой академии Министерства финансов РФ

Внедрение в клиническую практику новых эффективных лекарственных средств (ЛС) в значительной степени повышает качество терапии, однако, с другой стороны, может вызывать неблагоприятные эффекты, существенно осложняющие течение заболеваний. К примеру, в США ежегодно причиной смерти 100 тыс. человек является применение лекарств. На коррекцию побочных эффектов, связанных с их применением, в США расходуется более 76 млрд. долл., в Нидерландах — 106 млн. евро [1]. Представляется, что именно побочные эффекты вызвали необходимость развития новых способов оценки безопасности лекарств и явились стимулом для разработки надежных методов клинических исследований (КИ).

Отмечая необычайную важность организационных, этических и особенно правовых норм при проведении КИ, следует констатировать, что гарантия прав пациента и соблюдение этических и правовых норм являются одной из самых серьезных проблем в сложной системе исследований, регламентируемой международными соглашениями, российскими законодательными актами и стандартами медицинской отрасли.

Сегодня Россия постепенно накапливает опыт проведения КИ ЛС по международным стандартам, направленных на получение достоверной информации об эффективности и безопасности ЛС и соответствующих принципам доказательной медицины. Создан Научно-координационный совет по комплексным проблемам КИ ЛС при Президиуме РАМН; определены процедурные мероприятия, призванные обеспечить присоединение Российской Федерации к Конвенции Совета Европы, посвященной биомедицине и правам человека. Активно осуществляется разработка процедур и стандартов проведения КИ, создана программа подготовки специалистов по КИ ЛС, продолжается работа по созданию документов, дополняющих существующие правила оформления ввоза и вывоза из РФ биологического материала.

Медицинская общественность все больше осознает, что проблема КИ ЛС приобретает особую значимость, и эти исследования воспринимаются всеми участниками фармрынка как один из важнейших эта-

пов сферы обращения ЛС.

По мнению члена-корр. РАМН, проф. Ю.Б. Белосудова, современный интерес к этико-правовым аспектам биомедицинских исследований с участием человека обусловлен рядом причин. Сегодня резко меняются их масштабы, диапазон задач и практика проведения. Биомедицинские исследования становятся чрезвычайно важными, необходимыми и экономически востребованными. Появляются новые лекарственные препараты, технологии, приборы медицинского назначения и диагностические процедуры. Если раньше защита прав испытуемых при разработке лекарств, процедур, методов лечения или диагностики рассматривалась как защита целостной личности (индивидуума), то теперь уже стало очевидным, что уважение к правам исследуемого подразумевает уважение как к биологическому материалу (то есть собственно к телу человека, к его физическому и психологическому состоянию) так и к персональным данным больного (то есть к сведениям, касающимся истории болезни, ее содержания, самого факта пребывания в лечебном учреждении, которые не могут быть раскрыты третьим лицам без разрешения пациента). Всё чаще появляется беспокойство широких слоёв общественности о возможных социальных, психологических и материальных последствиях полученной в этих исследованиях информации [2].

Согласимся с Е.И. Караваевой, Р.В. Кравцовым [3], что развитие медицинской науки, биологии, генетики, наглядно показывает, как юридическая наука, посвящая себя, что, естественно, лишь правовым исследованиям, в немалой степени отстает в оценке и осмыслении проблем прав человека в данной области. Реальность ярко показывает, что человек становится крайне уязвим в применении методов лечения, клинических исследований, а в ряде случаев налицо отсутствие гарантий безопасности человека при возможных вмешательствах в его здоровье. Общество и право оказались не готовы к столь бурному развитию медицинских технологий и степени вмешательства в сущность человека. Причем речь идет не только о морально-этических аспектах манипулирования чело-

веческим организмом, но и, в первую очередь, о проблемах правового характера, которые выражаются в недостаточном правовом закреплении как самих отношений, так и правовых механизмов регулирования их реализации и защиты.

Таким образом, очевидно, что любые медицинские исследования должны иметь соответствующее правовое регулирование. Необходимо учитывать, что многие законы, приказы, инструкции и положения, действовавшие ранее, в известной мере устарели и требуют приведения их в соответствие с современными международными нормами и принципами.

Международно-правовое регулирование

Проблемой правового регулирования КИ занимается ряд международных организаций. Это ООН, ЮНЕСКО, ВОЗ, Совет Европы, Европейский Союз, Всемирная Медицинская Ассоциация (ВМА), Международный совет медицинских научных обществ (CIOMS) и др. Принятые этими организациями документы играют важную роль в определении норм и правил медицинских исследований.

Нормы проведения исследований с участием человека базируются на положениях **Нюрнбергского кодекса**, принятого в 1947 г. Он потребовал осознанного согласия субъекта на эксперимент, возможности отказа и выхода из исследования на любом его этапе, минимизации риска для пациента, предъявил требование к квалификации исследователя.

Одним из первых и значимых документов этического плана стала **Хельсинкская Декларация** ВМА «Рекомендации для врачей, участвующих в биомедицинских исследованиях на людях», принятая в 1964 г. и после этого неоднократно подвергавшаяся переработке в связи с прогрессом биомедицинских наук и расширением масштабов исследований, а также развитием института этической экспертизы исследовательских проектов. Последняя редакция Декларации была принята в 2000 г [4]. Её основные положения нашли воплощение в национальных законодательствах ряда стран. Согласно этому документу, биомедицинские исследования на людях должны базироваться на результатах экспериментов на животных и данных научной литературы, должны проводиться квалифицированными врачами-исследователями, обязательно должно быть получено одобрение Комитета по этике на основе предоставления ему полной информации об исследовании и доступа его к мониторингованию хода исследования. Ответственность за состояние здоровья испытуемых всегда несёт врач независимо от получения добровольного согласия пациента на эксперимент, польза и риск экс-

перимента должны быть сопоставимы, если же риск превышает потенциальные выгоды для пациента, эксперимент должен быть остановлен, поскольку интересы испытуемого всегда остаются выше интересов науки. Предусмотрена ответственность экспериментатора за точность публикуемых материалов и соблюдение прав испытуемых, обязанность публикации как положительных, так и отрицательных результатов, защита лиц, не способных дать своё согласие на исследование путём получения такого согласия у законных представителей при одобрении самих пациентов. В документе имеется требование получения пользы теми группами населения или популяциями, на которых это исследование проводилось, определён объём информации, предоставляемый пациенту для получения информированного согласия, регламентируется использование плацебо только в случаях, когда не существует эффективных методов профилактики, диагностики и лечения, с которыми сравнение было бы корректно. Отметим, однако, что **согласно этому декларативному документу на КИ распространяется сфера этической, а отнюдь не правовой регуляции.**

Нормативно-правовым документом, регулирующим биомедицинские исследования, являются Конвенция Совета Европы о защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением достижений биологии и медицины: Конвенция о правах человека и биомедицине (ETS164), заключенная в Овьедо (Испания) в 1997 г [5]. Её часто называют **Конвенцией о биоэтике.**

Этот документ обязателен для исполнения всеми членами Совета Европы (в том числе и Россией) после его ратификации. В нём имеются нормы, запрещающие проведение исследований на человеческих эмбрионах (а дополнительный протокол 1998 г. запрещает клонирование человека), требующие бережного отношения к геному человека, а также запрещающие торговлю органами и частями человеческого тела, определена тактика поведения врача, который в экстренной ситуации не может получить согласие пациента или его представителя (родственника, опекуна) на медицинское вмешательство.

Самый последний документ, появившийся в этой области – Дополнительный протокол к Конвенции о биоэтике, касающийся биомедицинских исследований. Он готовился на протяжении 5 лет и был открыт для подписания 25 января 2005 г.

Нисколько не умаляя значимости Хельсинкской Декларации, отметим, тем не менее, что она не является нормативным, то есть общеобязательным документом. Об этом свидетельствует как то, что она принята международной негосударственной организацией, так и само её именование – как Декларации,

т.е. документа, лишь провозглашающего некоторые нормы и принципы [6].

Что касается Дополнительного протокола о биомедицинских исследованиях к Конвенции о биоэтике, как и самой этой Конвенции, то эти документы как раз и носят юридически обязательный характер для присоединившихся к Конвенции стран-членов Совета Европы.

По состоянию на 25 января 2005 г. Конвенцию подписали 31 из 46 входящих в Совет Европы стран, а 19 стран из числа подписавших уже ратифицировали её [7]. Из числа ведущих европейских стран **Конвенцию не подписали** Великобритания, Германия и **Россия**. При этом с точки зрения Великобритании некоторые нормы Конвенции (касающиеся, в частности, проведения исследований на человеческих эмбрионах) представляются слишком «жёсткими». С точки зрения Германии, напротив, нормы Конвенции (в частности, относящиеся к защите в исследованиях тех испытуемых, которые не в состоянии дать компетентное согласие) представляются чересчур «мягкими», не обеспечивающими должный уровень защиты прав и достоинства человека.

Конвенция затрагивает вопросы вмешательства в геном человека, направленного на его модификацию, которое является весьма спорной проблемой. Единства мнений в российском обществе по этой проблеме пока не сформировалось. Кроме того, отсутствие норм (или хотя бы проектов норм) в российском гражданском и уголовном законодательстве об установлении ответственности, например за извлечение финансовой прибыли из манипуляций с человеческими геномом, органами, тканями, за опыты с эмбрионами и прочее, осложняет перспективу России присоединиться к Конвенции о биоэтике. Кроме этого, упомянем Дополнительный Протокол к этой Конвенции, касающийся запрещения клонирования человеческих существ (Париж, 12 января 1998 г.).

Возможно, по этим причинам решение о ратификации Конвенции о биоэтике Россией пока не принято. В результате российские граждане лишены важного международно-правового инструмента по защите своих прав в такой бурно развивающейся и приобретающей всё большую значимость сфере, как применение современных биомедицинских технологий и исследований.

Таким образом, все перечисленные международные документы можно отнести к этическим регуляторам, нарушение которых не влечет юридической ответственности ни для должностных лиц, ни для практикующих врачей, ни для лечебных учреждений.

Тем не менее, необходимо отметить, что большинство норм Конвенции уже так или иначе отраже-

но в действующем российском законодательстве, которое предусматривает обязательность выполнения всеми участниками процессов КИ установленных в законах правил, нарушение которых может повлечь юридическую ответственность.

Нормы российского законодательства о клинических исследованиях

Конституция РФ, ст. 21 гласит «... никто не может быть без его согласия подвергнут медицинским, научным и иным опытам».

Помимо этого, к основополагающим нормам относится **ст. 43 «Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан»**, в которой определяется порядок применения новых методов профилактики, диагностики, лечения, лекарственных средств, иммунобиологических препаратов и дезинфекционных средств **и проведения биомедицинских исследований**. Согласно этой норме проведение биомедицинского исследования допускается в учреждениях государственной или муниципальной системы здравоохранения и должно основываться на предварительно проведенном лабораторном эксперименте. Любое биомедицинское исследование с привлечением человека в качестве объекта может проводиться только после получения письменного согласия гражданина. Гражданин не может быть принужден к участию в биомедицинском исследовании.

При получении согласия на биомедицинское исследование гражданину должна быть предоставлена информация о целях, методах, побочных эффектах, возможном риске, продолжительности и ожидаемых результатах исследования. Гражданин имеет право отказаться от участия в исследовании на любой стадии.

Пропаганда, в том числе средствами массовой информации, методов профилактики, диагностики, лечения и лекарственных средств, не прошедших проверочных испытаний в установленном законом порядке, запрещается.

Статья 43 Основ содержит ограничительную норму, согласно которой дети до 15 лет могут участвовать в испытаниях новых ЛС, методов и т.п. только по жизненным показаниям. Кроме того, ст. 29 Основ запрещает привлекать к исследованиям арестованных или осуждённых. Хотя, на практике существуют ситуации, когда сами эти лица могут получать пользу (например, терапевтический эффект) от участия в исследованиях.

В этом отношении отечественное законодательство расходится с европейским. Заметим, что современные международные нормы допускают – конечно, при определённых, чётко сформулированных условиях, – проведение исследований с участием и этих категорий граждан.

Согласно Основам законодательства в случае нарушения прав граждан в области охраны здоровья вследствие недобросовестного выполнения медицинскими и фармацевтическими работниками своих профессиональных обязанностей, повлекшего причинение вреда здоровью граждан или их смерть, ущерб возмещается в соответствии с законодательством.

Такая отсылочная формулировка позволяет обратиться к нормам **Гражданского кодекса РФ** и **Уголовного кодекса РФ**, в частности к ст. 118 УК РФ, которая предусматривает ограничение свободы на срок до 4 лет либо лишением свободы на срок до 1 года с лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок до 3 лет за причинение тяжкого вреда здоровью по неосторожности, совершенное вследствие ненадлежащего исполнения лицом своих профессиональных обязанностей.

В теме клинических исследований важно упомянуть ст. 120 УК РФ, которая предусматривает наказание в виде лишения свободы от 2 до 5 лет с лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок до 4 лет за принуждение к изъятию органов или тканей человека для трансплантации.

Кодекс РФ об административных правонарушениях содержит ст. 6.2., согласно которой незаконное занятие частной медицинской практикой, частной фармацевтической деятельностью, лицом, не имеющим лицензию на данный вид деятельности, влечет наложение административного штрафа в размере от двадцати до двадцати пяти минимальных размеров оплаты труда.

Далее существует норма, содержащаяся в ст. 5 **Закона «О психиатрической помощи»**, в которой провозглашается право лица, страдающего психическим расстройством, давать согласие или отказываться от участия в исследованиях (однако ничего не говорится об обязанности лечебного учреждения при проведении исследований получать такое согласие, т.е. реально обеспечивать это право).

И, наконец, следует назвать **ФЗ «О лекарственных средствах»**, в котором достаточно детализированы нормы, регулирующие испытания новых препаратов. Целый раздел посвящен разработке, доклиническим и клиническим исследованиям лекарственных средств. В главе IX определяются источники финансирования разработки новых ЛС, устанавливается патентная защита разработчиков, определяется порядок проведения доклинических исследований. В соответствии со ст. 37 целью КИ ЛС является получение научными методами оценок и доказательств эффективности и безопасности ЛС, данных

об ожидаемых побочных эффектах от применения ЛС и эффектах взаимодействия с другими ЛС.

Определено, что решение о проведении КИ конкретного лекарственного средства принимается федеральным органом исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление государственного контроля и надзора в сфере обращения лекарственных средств. В настоящее время это Росздравнадзор (Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Министерства здравоохранения и социального развития РФ).

Особо следует отметить, что в перечне предоставляемых документов предусматривается положительное заключение Комитета по этике при Росздравнадзоре. В 2004 г по результатам проведенной экспертизы и на основании заключений Комитета по этике Росздравнадзором выдано 525 разрешений на проведение клинических исследований лекарственных средств.

Клинические исследования (КИ) ЛС должны осуществляться в учреждениях здравоохранения, аккредитованных Росздравнадзором. Этим же органом составляется и публикуется Перечень учреждений здравоохранения, имеющих право проводить такие исследования.

Правовую основу проведения КИ ЛС составляют решение Росздравнадзора о проведении исследований ЛС и договор о проведении КИ ЛС. Данный договор помимо прочего должен содержать сведения об условиях страхования здоровья пациентов, участвующих в исследованиях и об условиях страхования гражданской ответственности лиц, осуществляющих проведение таких исследований.

Ст. 40 закона «О лекарственных средствах» детально определяет права пациентов, участвующих в КИ. Прежде всего это добровольность, наличие письменного согласия, полное информирование пациента о ЛС и ожидаемых результатах исследования. Дается перечень категорий лиц, на которых не допускаются КИ.

Договор страхования здоровья пациента, участвующего в КИ ЛС, заключается между организацией - разработчиком ЛС и медицинской страховой организацией.

Ст. 41 закона устанавливает обязанность субъектов обращения лекарственных средств сообщать о случаях побочных действий ЛС.

Ведомственные акты

Что касается подзаконных актов, регулирующих КИ, то эффективно действующим можно считать ведомственный акт – стандарт отрасли **ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации»**, утвержден-

ный Минздравом 29.12.98. В нем детально определены обязанности всех сторон, принимающих участие в исследовании, включая исследователя и спонсора, порядок создания и деятельности Комитетов по этике в процессе изучения действия ЛС на человека. **Документ представляет собой этический и научный стандарт**, требования которого должны соблюдаться при проведении КИ ЛС, результаты которых планируется представить в разрешительные инстанции. Кроме того, принципы Правил могут быть распространены на другие КИ, при проведении которых нельзя исключить нежелательное влияние на безопасность и здоровье человека.

Приказ Минздрава от 24.03.2000. №103 «О порядке принятия решения о проведении клинических исследований лекарственных средств» детализирует механизмы реализации указанных Правил, устанавливая перечень представляемых документов и форму разрешения на проведение клинических исследований [8].

Вопросы КИ регулирует **Приказ Минздрава от 19.06.03. №266 «Об утверждении правил клинической практики»**. Эти Правила, в отличие от вышеупомянутого стандарта отрасли 42-511-99, являются не этическим документом, а юридически обязательны для выполнения всеми участниками КИ ЛС на территории Российской Федерации [9].

Правила устанавливают требования к планированию, проведению, документальному оформлению и контролю КИ, призванных гарантировать защиту прав, безопасность и охрану здоровья лиц, участвующих в исследованиях, при проведении которых нельзя исключить нежелательное влияние на безопасность и здоровье человека, а также обеспечить достоверность и точность получаемой в ходе исследования информации.

Несомненной прикладной и теоретической ценностью являются **Практические рекомендации**, разработанные в 2005 г. группой специалистов под общей редакцией член-корр. РАМН проф. Ю.Б. Белосова **«Этическая экспертиза биомедицинских исследований»**.

Целью этих рекомендаций являлось предоставление методических материалов для повседневного использования членами Комитетов по этике (Этических комитетов) при экспертной оценке биомедицинских исследований; специалистами, занимающимися проведением таких исследований; работающими в клиниках, фармацевтических компаниях, контрактных исследовательских организациях, руководителям научных и клинических проектов, представителям регулирующих органов, научно-исследовательских институтов. И хотя **рекомендации не носят обязательного характера**, они помогают вра-

чам, научным сотрудникам, аспирантам, которые проводят медицинские исследования в соответствии с международными требованиями.

Таким образом, существующие международные и российские эτικο-правовые и нормативно-правовые документы позволяют достаточно детально регламентировать проведение КИ. При этом существует понимание необходимости дальнейшего совершенствования нормативной базы медицинских исследований с участием человека.

Однако, несмотря на наличие указанных нормативных актов, практика испытывает ряд трудностей при проведении КИ.

По оценкам специалистов регистрируемые в Росздравнадзоре исследования составляют лишь малую часть (не более 1%) всех КИ, проводимых в России. Это российская часть крупных международных КИ, либо КИ, направленных на подготовку официальных досье для регистрации новых показаний, путей введения, режимов лечения. Большое количество КИ осуществляется без всякой регистрации. По-видимому, причина такого положения лежит в сфере экономики. Проведение разрешительных процедур существенно увеличивает стоимость КИ, поскольку включает вопросы страхования, налогообложения, надлежащего оформления договорных взаимоотношений между исследовательским центром и спонсорами. Это делает финансовые потоки прозрачными, в чем не всегда заинтересованы все участники КИ.

Больной обычно подписывает короткий протокол о том, что он был проинформирован исследователем о целях и задачах КИ, его преимуществах и рисках. Можно ли этот протокол считать получением полноценного информированного согласия, требуемого в соответствии с законодательством – вопрос анализа данного документа в каждом конкретном случае. Отсутствие подобного документа является прямым нарушением закона.

В наиболее общем виде проблемы можно сформулировать следующим образом.

- Врачи (в том числе исследователи) не очень хорошо проинформированы о наличии нормативных документов и обязанности их исполнять [10].

- Несмотря на интенсивную административную реформу, создание специализированного надзорного органа (Росздравнадзор), эффективных методов мониторинга КИ, соответствия их проведения требованиям закона пока не найдено.

- Как следствие несовершенного контроля никто не привлекался к ответственности и не сформировалась судебная практика в этой области, которая, возможно, мотивировала бы исследователей избегать нарушений законодательства.

Думается, что мерами, реально способными

изменить ситуацию, является подготовка медиков и юристов, специализирующихся по КИ в рамках вузовской и послевузовской специализации и повышения квалификации (переподготовки). Будет способствовать улучшению положения формирование открытого национального регистра исследователей и мониторов (содержащего их исследовательскую историю) и негосударственных профессиональных исследовательских ассоциаций.

Можно надеяться, что некоторые меры по совершенствованию этой работы, проводимые Минздравсоцразвития, позволят приблизить реальную правоприменительную практику к духу и букве закона.

Так, 27.01.06 Минздравсоцразвитие своим приказом № 48 утвердило Положение о межрегиональном инспекционном управлении Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, в котором к

прямым полномочиям данного управления отнесен надзор за проведением доклинических и КИ ЛС, а также выполнением правил лабораторной и клинической практики.

В качестве совещательного и экспертного органа приказом Росздравнадзора от 26.01.05 ? 115-Пр/05 создана комиссия по вопросам доклинических и КИ ЛС.

Приказом Росздравнадзора от 26.05.05 ? 126-Пр/05 создана Служба качества Росздравнадзора. Пункт 7. Положения об этой службе распространяет ее полномочия на вопросы качества во всех сферах деятельности Росздравнадзора.

Каковы будут эффективность и результаты работы этих органов – покажет время, однако сам факт их создания позволяет надеяться на более эффективное правоприменение в сфере КИ.

Литература

1. По материалам Второй Международной конференции «Клинические исследования лекарственных средств».
2. Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации. Под общей редакцией член-корр. РАМН проф. Ю.Б. Белоусова., Москва, 2005 г., с 3.
3. Караваева Е. И., Кравцов Р. В. Биомедицинские технологии: вопросы правового регулирования и ответственности. 2005 г. Интернет сайт Юридического института Иркутского Государственного Университета, <http://www.lawinstitut.ru>.
4. Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации. Под общей редакцией член-корр. РАМН проф. Ю.Б. Белоусова., Москва, 2005 г., с. 14.
5. Конвенция вступила в силу 01.12.1999 г.
6. В российской клинической практике некоторую нормативность ей придает ссылка на ее принципы в стандарте отрасли ОСТ 42-511-99 Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ, в которых зафиксировано, что КИ должны проводиться в соответствии с основополагающими этическими принципами Хельсинкской Декларации, Правилами GCP.
7. Россия не участвует.
8. В связи с изменениями в законе «О лекарственных средствах» от 22.08.2004 N 122-ФЗ положение приказа о том, что базами клинических исследований являются учреждения здравоохранения, имеющие лицензию на проведение клинических исследований, утратило силу.
9. Что подтверждается регистрацией в Минюсте РФ 20.06.2003 г. за № 4808.
10. Утверждать, что кто-либо умышленно игнорирует законы достаточно сложно, так как для этого надо иметь судебные прецеденты с конкретными обвинительными решениями суда.

НОВОСТИ, ИНФОРМАЦИЯ

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Всероссийское научное общество кардиологов
Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 10–12 октября 2006 г., Москва

Информационное письмо

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 10–12 октября 2006 года в Москве на базе Российской академии государственной службы при Президенте РФ (РАГС) (проспект Вернадского, 84, проезд: ст. метро «Юго-Западная»).

Тематика конгресса

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Совершенствование организации кардиологической службы

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные доклады, научные и сателлитные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса. **Организационный взнос** (не включает стоимость опубликования тезисов) до 1-го сентября 2006 г. – **1000 руб.**, с 1-го сентября 2006 г. – **1200 руб.** **Опубликование тезисов** (одна работа) – **250 руб.** (Сумма не включает стоимость сборника тезисов). **Все суммы включают НДС.**

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Зарегистрироваться можно по адресу emanoshkina@gnicpm.ru и на сайте ВНОК: www.cardiosite.ru

Банковские реквизиты:

Получатель платежа:

Общественная организация «Всероссийское научное общество кардиологов» (ОО «ВНОК»)

Расчетный счет 40703810500000000063 в АК "Промторгбанк" ЗАО г. Москва

БИК 044583139, к/с 30101810800000000139, г Москва .ИНН 7720029912 КПП 772001001

Пожалуйста, **указывайте в квитанции назначение платежа**. Например: оргвзнос за участие Иванова И.И. в конгрессе кардиологов 2006; взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов 2006.

Правила оформления тезисов

Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 30 апреля 2006 г.

Убедительная просьба- заблаговременно подавайте Ваши тезисы.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

1. Объем тезисов – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times – 12 пт, через 1 интервал.

Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на литературные источники. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются **только в электронном виде** в формате Word на электронный адрес: **emanoshkina@gnicpm.ru**, либо по почте в конверте на дискете 3,5" в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква 2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке «Тема» обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: **Тезисы ИвановИИМосква 2, Тезисы РНЦХМосква10**)

Тезисы отправлять по адресу: 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ «ГНИЦ ПМ» Росздрава, Оргкомитет Конгресса кардиологов.

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо прислать регистрационную форму на первого автора.

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С.

ФГУ «ГНИЦ ПМ Росздрава», Москва, Россия; ЛГМУ, Луганск, Украина (точку не ставить)

В рамках Конгресса будут проводиться:

А. Конкурс молодых ученых.

- К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет.
- Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу.
- Для проведения предварительной экспертизы в Оргкомитет необходимо направить до 15 апреля 2006 г., с пометкой "На конкурс" в 2-х экземплярах следующие документы:

- конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии),
- тезисы конкурсной работы (для включения в Сборник тезисов докладов),
- сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов),
- направление от учреждения,
- рекомендация научного руководителя

Работа допускается к конкурсу по итогам предварительной независимой экспертизы.

Результаты экспертизы будут размещены на **сайте** <http://www.cardiosite.ru> после 1 августа 2006 г.

Авторы работ, допущенных к Конкурсу, освобождаются от организационного взноса.

Процедура Конкурса включает устный доклад (время выступления 15 мин).

Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК.

Б. Школы по различным направлениям кардиологии.

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

Сателлитные симпозиумы, доклады в рамках научной программы, выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

Проживание:

По всем вопросам связанным с бронированием мест в гостинице и проживанием необходимо обращаться к Половецкому Андрею Борисовичу тел. (495) 730-61-18, факс (495) 956-89-34, e-mail: ab@intourist.ru. **Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.** Ориентировочная стоимость гостиницы для граждан Российской Федерации и Республики Беларусь: одноместный номер – 1500 руб., место в двухместном номере – 800 руб., для граждан других государств – на 50% дороже.

Адрес Оргкомитета:

101990, г.Москва, Петроверигский пер. 10 ФГУ «ГНИЦ ПМ Росздрава»
Оргкомитет Российского национального конгресса кардиологов
Ответственный секретарь Кукушкин Сергей Кузьмич
Контактный тел./факс: (495) 924 45 93
E-mail: skukushkin@gnicpm.ru (заявки на участие в выставке и сателитном симпозиуме)
emanoshkina@gnicpm.ru (тезисы докладов, конкурсные работы и регистрационные формы)

Официальный сайт: <http://www.cardiosite.ru> (информация по Конгрессу)

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

участника Российского национального конгресса кардиологов
Москва, 10-12 октября 2006 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____

Имя _____

Отчество _____

Должность _____

Ученая степень _____ Ученое звание _____

Место работы _____

Служебный адрес с индексом _____

Домашний адрес с индексом _____

Телефон: служебный с кодом города _____

домашний с кодом города _____

Факс с кодом города _____

Email _____

Оплата регистрационного взноса: Дата _____, № квитанции _____

Просьба поставить ☒ в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет

Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 1 сентября 2006 года
на электронный адрес: emanoshkina@gnicpm.ru,
или по факсу (495) 924-45-93.

Зарегистрироваться можно и на сайте ВНОК: www.cardiosite.ru

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

При оформлении статей для печати редакция просит придерживаться следующих правил

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, и иметь визу научного руководителя на первой странице.
2. Вначале пишутся название статьи (заглавными буквами), инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения, из которого вышла статья, город, страна.
3. Статью должны подписать все авторы. **Следует указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может связываться, его адрес (с почтовым индексом), телефоны, факс и при наличии – адрес электронной почты (e-mail).**
4. 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.
5. Статьи, основанные на описании оригинальных исследований должны содержать следующие разделы: введение (отражающее актуальность проблемы и цель исследования), материалы и методы, результаты исследования, обсуждение полученных результатов и заключение. Изложение должно быть ясным, лаконичным и не содержать повторений.
6. Статья должна быть напечатана шрифтом 12 кегля на одной стороне листа, через два интервала, ширина полей 2 см слева, справа, сверху и снизу. Статьи принимаются в двух экземплярах на бумаге, оба направляются в адрес редакции. Необходимо также предоставить электронный вариант статьи на дискете или по электронной почте в виде приложенного файла (в адрес редакции и издательства: pharmtherc@mtu-net.ru и rpc@sticom.ru). Электронный вариант статьи должен быть представлен в текстовом редакторе «MS Word».
7. 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.
8. Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате «TIFF» с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
9. Графики, схемы и рисунки принимаются на бумаге и в электронном варианте в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw» или «MS PowerPoint». Графики, схемы и рисунки должны быть пронумерованы, иметь название и, при необходимости, примечания. Они не должны повторять содержание таблиц. **Оси графиков должны иметь названия и размерность. График должен быть снабжен легендой (обозначением линий и заполнений). В случае сравнения диаграмм следует указывать достоверность различий.** В тексте статьи следует указать места для желательного размещения графиков, схем и рисунков.
10. 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.
11. При обработке материала используется система единиц СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.
12. 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.
13. Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены. В сноске к цитатам указывается источник: автор, название, издание, год, том, номер, страницы.
14. Список литературы должен быть напечатан через двойной интервал, на отдельном листе, каждый источник – с новой строки под порядковым номером. Список литературы можно составить как в порядке цитирования авторов, так и по алфавиту.
15. 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.
16. В библиографическом описании полный перечень авторов указывается, если общее число авторов не превышает четырех человек. Если число авторов более четырех, достаточно привести фамилии трех первых авторов, после чего, для отечественных публикаций необходимо указать «и др.», для зарубежных публикаций – «et al.».
17. 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.
18. Редакция имеет право направить статью экспертам в области обсуждаемой в статье темы для независимой (анонимной) научной экспертизы (научного редактирования). Заключение и рекомендации научного редактора могут быть направлены авторам для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа авторов на запрос редакции, редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.
19. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.
20. Присылать статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, абсолютно недопустимо.
21. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами.
22. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются редакцией журнала к рассмотрению.

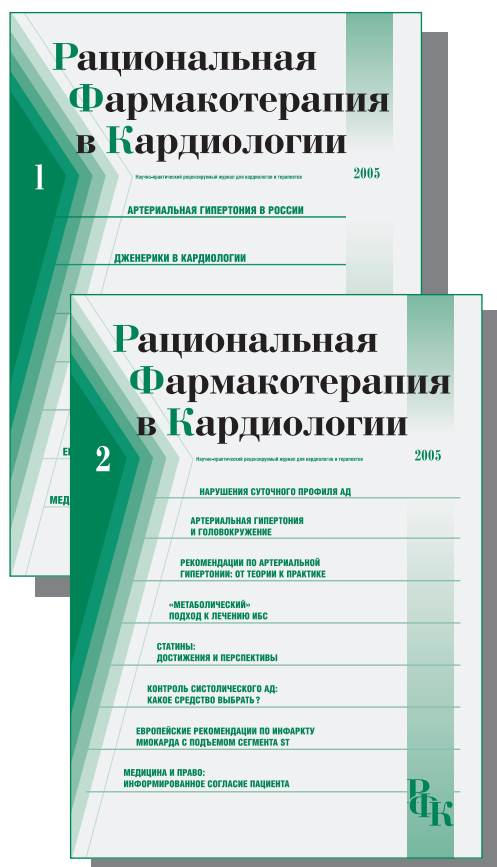
Статьи следует направлять по адресу:

Адрес редакции:

110990 Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 507, 508

тел.: (495) 925-37-49

E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru rpc@sticom.ru



Уважаемые Читатели!

Кроме подписки на журнал «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» через агентство «Роспечать», Вы можете оформить подписку на второе полугодие 2006 года через издательство.

Вид подписки	Стоимость 1 номера	Стоимость подписки на 2-е полугодие 2006 года (2 номера)
Для индивидуальных подписчиков	90 руб	180 руб
Для предприятий и организаций	180 руб	360 руб

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ЗАО Внешторгбанк Розничные услуги
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК
(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Плательщик (подпись) _____



Квитанция

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ЗАО Внешторгбанк Розничные услуги
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК
(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Плательщик (подпись) _____



ПОДПИСКА НА ВТОРОЕ ПОЛУГОДИЕ 2006 г

Уважаемые Читатели!

Вы можете оформить подписку на второе полугодие 2006 г. через издательство.

Для подписки следует:

1. Заполнить анкету читателя.
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон.
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку.
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
 - по почте: **107076 Москва, Стромынка 19-2. ООО «Столичная издательская компания»;**
 - по электронной почте: **rpc@sticom.ru.**

По вопросам подписки обращайтесь в издательство:

Тел. (495) 585 4415

E-mail: **rpc@sticom.ru**

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя не входит в подписную цену.

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

Анкета читателя

Фамилия

Имя

Отчество

Почтовый индекс

Адрес доставки (подробно)

.....

.....

.....

Контактный телефон с кодом города

Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций



Кордафлекс® 20мг

НИФЕДИПИН РЕТАРД

ОПТИМАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ЛЮБОЙ ТЯЖЕСТИ



- 24-часовой контроль АД
- Антиатеросклеротическое действие
- Фармакоэкономические преимущества



Кордафлекс (нифедипин ретард 20 мг)

- **Применение и дозы.** 2 раза в сутки по 1-2 таблетки
- **Форма выпуска.** Таблетки нифедипина ретард 20 мг по 30 и 60 штук в упаковке
- **Показания к применению.** Артериальная гипертензия, стабильная стенокардия, вариантная стенокардия, болезнь (синдром) Рейно
- **Противопоказания.** Кардиогенный шок; выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст.); выраженный аортальный стеноз, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз; выраженная сердечная недостаточность
- **Побочное действие.** Гиперемия кожных покровов, артериальная гипотензия, периферические отеки, тахикардия
- **Предупреждения.** У больных пожилого возраста начальную дозу следует снизить в 2 раза. Возможно лечение Кордафлексом 20 мг беременных женщин. Следует избегать назначения Кордафлекса в период лактации
- **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Одновременное применение Кордафлекса и нитратов усиливает антиангинальный эффект. Одновременное применение Кордафлекса и бета-адреноблокаторов усиливает антиангинальный и антигипертензивный эффекты, однако иногда возможно развитие артериальной гипотензии. При одновременном применении Кордафлекса и препаратов кальция действие нифедипина уменьшается. Гипотензивный эффект Кордафлекса при одновременном использовании циметидина усиливается.

Регистр. № 012475/02 от 25.11.03

Представительство АО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) г. Москва
123376 Москва, Красная Пресня, 1-7. Тел: (495) 363-39-66 Факс: (495) 956-22-29
E-mail: moscow@egis.ru WEB: www.egis.ru

Региональные представительства:
Санкт-Петербург: (812) 444-13-91, Ростов-на-Дону: (8632) 63-86-67





ЭНАМ[®]
Эналаприла Малеат



2.5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг

В гармонии с Вашим сердцем

Осуществляет эффективный контроль АД в течение суток

Защита органов-мишеней: сердца, сосудов, почек

Оказывает благоприятный эффект при метаболических нарушениях

Снижает риск сердечно-сосудистых осложнений

