ISSN 1819-6446

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

2

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2006

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ИНСУЛЬТА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

СИМПАТИЧЕСКАЯ ГИПЕРАКТИВНОСТЬ: β-БЛОКАТОРЫ ИЛИ ЦЕНТРАЛЬНЫЕ СИМПАТОЛИТИКИ

ПОСТИНФАРКТНЫЕ АНЕВРИЗМЫ: ВОЗМОЖНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ

ВЫВЕДЕНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА ИЗ ТКАНЕЙ: ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА: ПРАКТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИ ХСН

ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХСН

СТРАХОВАНИЕ В МЕДИЦИНЕ

РФК

ЭГИЛОК®

метопролол таб. 25 мг, 50 мг, 100 мг

ЭГИЛОК РЕТАРД®

метопролол таб. ретард 50 мг, 100 мг

Широкий выбор решений для широкого круга больных с высоким сердечно-сосудистым риском

- Эффективное и безопасное лечение гипертензии
- Предупреждение жизнеугрожающих аритмий
- Доказанное снижение коронарных катастроф
- Экономичное лечение сердечной недостаточности

ЭГИЛОК® *(метопролол)*

- ***Применение и дозы.*** *Обычная доза классического Эгилока 100 - 200 мг в сутки в два приема, максимальная доза – 400 мг/сут. в два приёма. Обычная доза Эгилока Ретард - 1 таб (50 или 100 мг) в сутки, максимальная доза 200 мг/сут. в один приём.*
- ***Форма выпуска.*** *Делимые таблетки 25 и 50 мг метопролола по 60 шт. в упаковке,100 мг – по 30 и 60 шт. в упаковке. Ретард таблетки 50 и 100 мг по 10 и 30 шт в упаковке.*
- ***Показания к применению.*** *Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность, профилактика приступов мигрени.*
- ***Противопоказания.*** *АВ-блокада II, III степени, синоатриальная блокада, ЧСС менее 50 уд/мин, синдром слабости синусового узла, систолическое АД ниже 90 мм рт.ст., острая сердечная недостаточность, выраженные нарушения периферического кровообращения.*
- ***Побочное действие.*** *Нарушение атриовентрикулярной проводимости, брадикардия, синдром Рейно, бронхоспазм, головокружение, утомляемость.*

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

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

Государственный Научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава

При поддержке Всероссийского нучного общества кардиологов

Столичная Издательская Компания

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

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

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)*
Довгалевский П.Я. *(Саратов)*
Задионченко В.С. *(Москва)*
Закирова А.Н. *(Уфа)*
Кательницкая 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. 303-Б
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

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ

Предупреждение мозгового инсульта у больных артериальной гипертонией
С.Ю. Марцевич, В.А. Егоров 4

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пути блокирования гиперактивности симпатической нервной системы: рилменидин против атенолола
Ю.Р. Кашеринов, Е.К. Шаварова, А.А. Шаваров, Н.В. Вахрамеева, А.Н. Крутиков, Е.В. Смирнова, А.О. Конради, Е.В. Шляхто 9

Сравнительная оценка влияния эналаприла и неконтролируемой гипотензивной терапии на инсулинорезистентность, функцию эндотелия, маркеры воспаления и активность тромбоцитов у больных метаболическим синдромом
М.Н. Мамедов, Т.В. Эктова, О.А. Литинская, Т.Ш. Джахангиров, О.В. Косматова 18

Клиническая эффективность и особенности приверженности 48-недельной терапии эгилоком ретард у больных мягкой и умеренной гипертонией
В.Э. Олейников, В.А. Буданова, А.В. Кулюцин 25

Воздействие лизиноприла и эналаприла на качество жизни и суточный профиль артериального давления больных стабильной артериальной гипертензией
Г.Ф. Андреева, А.Д. Деев, В.М. Горбунов 32

Особенности диагностики и вторичной профилактики артериальной гипертонии по результатам опроса врачей
Н.С. Оганисян, Н.А. Дмитриева, А.М. Кочетков, С.Ю. Марцевич 37

Влияние длительной терапии периндоприлом на состояние инотропной функции сердца у больных с хроническими постинфарктными аневризмами
И.Г. Фомина, Н.А. Галанина, З.О. Георгадзе, Н.Е. Гайдамакина 43

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
Бланк подписки через издательство на 107-108 стр.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Метаболическая система выведения холестерина из тканей. Возможность активации ее ключевых звеньев
Н.В. Перова, И.Н. Озерова, В.А. Метельская 49

Проблема лечения статинами в России: помогут ли дженерики?
С.Ю.Марцевич 57

Вариабельность сердечного ритма в оценке клинико-функционального состояния и прогноза при хронической сердечной недостаточности
Ю.А. Васюк, Е.Ю. Шупенина, Е.Н. Ющук, М.К. Серова....61

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

Комментарии к рекомендациям Рабочей группы Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2005)
В. В. Якусевич....67

Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2005)
Рабочая группа Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. 71

МЕДИЦИНА И ПРАВО

Страхование в медицине
Кущенко В.В. 102

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

CONTENTS

Editorial 3

CLINICAL LECTURE

Stroke prevention in hypertensive patients
S.Y. Martsevich, V.A.Egorov 4

ORIGINAL STUDIES

The ways of sympathetic system overactivity blocking: rilmenidine versus atenolol
Y.R. Kasherininov, E.K. Shavarova, A.A. Shavarov, N.V. Vachrameeva, A.N. Krutikov, E.V. Smirnova, A.O. Konrady, E.V. Shlyakhto 9

Effects of enalapril and uncontrolled antihypertensive therapy on insulin resistance, endothelium function, markers of inflammation and platelet activity in patients with metabolic syndrome
M.N. Mamedov, T.V. Ektova, O.A. Litinskaya, T.Sh. Dzhakhangirov, O.V. Kosmatova....18

Clinical efficacy and peculiarity of compliance to 48-week long therapy with Egilok Retard in patients with mild to moderate hypertension
V.E. Oleynikov, V.A. Budanova, A.V. Kulucin 25

Effect of lisinopril and enalapril on quality of life and blood pressure daily profile in patients with stable arterial hypertension
G.F. Andreeva, A.D. Deev, V.M. Gorbunov 32

Peculiarities of arterial hypertension diagnosis and secondary prevention according to physicians interviewing
N.S. Oganisyan, N.A. Dmitrieva, A.M. Kochetkov, S.Y.Martsevich 37

The influence of long-term therapy with perindopril on the heart inotropic function in patients with chronic postinfarction aneurism
I.G. Fomina, N.A. Galanina, Z.O. Georgadze, N.E. Gaidamakina....43

Metabolic system of cholesterol elimination from tissues. Possibility of activation its key parts
N.V. Perova, I.N. Ozerova, V.A. Metelskaya 49

Problem of treatment with statins in Russia: will generics help?
S.Y. Martsevich....57

Heart rate variability in assessment of clinical status, functional conditions and prognosis in heart failure.
Y.A. Vasyuk, E.Y. Shupenina, E.N. Yuschuk, M.K. Serova 61

THERAPY GUIDELINES

Comments on guidelines of the Task Force for diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (2005)
V.V. Yakusevich....67

Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure (2005)
The Task Force for diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology....71

MEDICINE AND LAW

Insurance in medicine
V.V. Kuschenko....102

ОТ РЕДАКТОРА

Уважаемые коллеги !

В ваших руках второй номер научно-практического рецензируемого журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» за 2006 г. Его основная направленность, как и в предыдущих выпусках, лечение и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

Клиническая лекция С.Ю. Марцевича и В.А. Егорова посвящена предупреждению мозгового инсульта у больных артериальной гипертонией. Данная проблема особенно значима для России, где смертность от инсульта в несколько раз выше, чем в других развитых странах. Авторы рассматривают основные причины мозгового инсульта и возможности его успешной профилактики. Обсуждается значение антигипертензивного и антитромботического лечения, роль коррекции нарушений липидного обмена и гормонозаместительной терапии у женщин в менопаузе. Отдельно выделены подходы к вторичной профилактике. Отмечается преимущество 3 групп препаратов: диуретиков, дигидропиридиновых антагонистов кальция и блокаторов рецепторов ангиотензина.

Раздел «Оригинальные исследования» посвящен преимущественно артериальной гипертонии. Ю.Р. Кашерининов и соавт. сравнивали влияние длительной терапии рилменидином и атенололом на показатели липидного и углеводного обмена, сердечно-сосудистое ремоделирование у больных артериальной гипертонией. Отмечают преимущества имидазолиновых агонистов перед бета-блокаторами при гиперактивности симпатической нервной системы.

М. Н. Мамедов и соавт. оценивали влияния тщательно мониторируемой терапии эналаприлом и рутинного (специально не контролируемого) антигипертензивного лечения на инсулинорезистентность, функцию эндотелия, маркеры воспаления и активность тромбоцитов у больных метаболическим синдромом. Показаны положительные эффекты эналаприла по сравнению с неконтролируемым лечением.

В статье В.Э. Олейникова и соавт. представлены результаты исследования клинической эффективности и особенностей приверженности больных артериальной гипертонией длительной 48-недельной терапии метопрололом тартратом в лекарственной форме для однократного приема в сутки. Показано, что данное лечение не только обеспечивает длительный антигипертензивный контроль, но и высокую приверженность больных лечению. Отмечено нормализующее действие метопролола длительного действия на вариабельность артериального давления и ритма сердца.

Г.Ф. Андреева и соавт. сравнивают эффекты двух ингибиторов АПФ (лизиноприла и эналаприла) на качество жизни и суточный профиль артериального давления больных артериальной гипертонией. Отмечены преимущества лизиноприла в улучшении качества жизни.

Н.С. Оганисян и соавт. оценивали состояние диагностики и лечения артериальной гипертонии по результатам опроса врачей при помощи специально разработанных анкет. Выявлены расхождения между существующей реальной практикой и рекомендациями национальных и международных руководств.

И.Г. Фомина и соавт. представили данные о влиянии длительной терапии периндоприлом на состояние инотропной функции сердца у больных с хроническими постинфарктными аневризмами левого желудочка и тяжелой сердечной недостаточностью. Отмечена тенденция к улучшению показателей общей и локальной сократимости миокарда обоих желудочков после 6 месяцев лечения.

Интерес вызывает публикация Н.В. Перовой с соавт., в которой представлены пути трансформации холестерина, рассматривается роль липопротеидов высокой плотности, осуществляющих обратный транспорт холестерина из клеток периферических тканей, обсуждены возможности фармакологической активации этой системы с целью предупреждения и лечения атеросклероза.

В публикации С.Ю. Марцевича представлена точка зрения автора на проблему лечения дженериками статинов. Особое внимание уделяется эквивалентности их оригинальным препаратам и наличию объективной информации об их качестве. Использование качественных дженериков может способствовать повышению использования статинов в нашей стране. Однако, как подчеркивается в статье, должны использоваться только те лекарства, которые доказали клиническую эквивалентность оригинальным препаратам.

Ю.А. Васюк и соавт. останавливаются на возможностях использования такого показателя как вариабельность сердечного ритма для оценки клинико-функционального состояния сердца и прогноза при хронической сердечной недостаточности. Рассмотрено влияние различных препаратов, применяемых при хронической сердечной недостаточности, на вариабельность сердечного ритма.

Мы продолжаем публиковать важные международные документы по проблемам кардиологии. В этом номере мы приняли решение познакомить читателей с полным текстом Европейских Рекомендаций 2005 г. по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. Рекомендации имеют значительный объем, поэтому в данном номере представлена их первая часть, касающаяся, в основном, вопросов терминологии, эпидемиологии, патофизиологии и диагностики сердечной недостаточности. Окончание будет размещено в следующем номере и коснется вопросов лечения. Рекомендации сопровождаются комментарием, написанным экспертом в этой области профессором В.В. Якусевичем.

В заключительной части номера публикуется новая статья ведущего рубрики «Медицина и право» профессора В.В. Кущенко, посвященная вопросам страхования в медицине. Надеемся, что она привлечет внимание читателей. Мы просим присылать Ваши вопросы, касающиеся правового регулирования в медицине и здравоохранении, в редакцию для Виталины Викторовны Кущенко.

В заключение хотел бы пожелать вам, дорогие читатели, здоровья и хороших отпусков.

С уважением,

Главный редактор
Академик РАМН, профессор Р.Г. Оганов

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

С.Ю. Марцевич, В.А. Егоров

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Предупреждение мозгового инсульта у больных артериальной гипертонией

С.Ю. Марцевич, В.А. Егоров

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва.

Рассматривается значимость мозгового инсульта (МИ) как одной из основных причин смертности и инвалидизации населения. Приводятся факторы риска МИ, среди которых главную роль играет артериальная гипертония. Дается характеристика основным видам первичной и вторичной медикаментозной профилактики МИ.

Ключевые слова: мозговой инсульт, первичная и вторичная медикаментозная профилактика.

РФК 2006; 2: 4–8

Stroke prevention in hypertensive patients

S.Y. Martsevich, V.A.Egorov

State Research Center of Preventive Medicine, Roszdrav, Moscow

Importance of the stroke as one of the main reason of population mortality and invalidity is considered. Stroke risk factors including arterial hypertension are described. The main pharmacotherapy ways of primary and secondary stroke prevention are discussed.

Key words: stroke, primary and secondary pharmacotherapy prevention.

Rational Pharmacother. Card. 2006; 2: 4–8

Мозговой инсульт (МИ), согласно определению ВОЗ, является «клиническим синдромом с быстрым началом, который характеризуется локальным (или глобальным, как при субарахноидальном кровоизлиянии) дефицитом мозгового кровообращения, продолжается более 24 ч (или приводит к смерти в более ранний срок) и который не имеет никакой другой явной причины, кроме сосудистой.» [1]. Различают 3 основных типа МИ: ишемический (частота среди белого населения около 80%), первичный интрацеребральный геморрагический (около 15%) и субарахноидальный геморрагический (около 5%) [1]. МИ является одной из главных причин смерти и инвалидизации во всех развитых странах мира. По данным ВОЗ, в 2002 г. в мире от МИ умерло 5,5 млн человек. Как непосредственная причина смерти в большинстве развитых стран МИ занимает в последнее время третье место (после ишемической болезни сердца и онкологических заболеваний) [1]. В ряде регионов в последние годы наметилась тенденция к росту доли МИ как причины смерти. Так, в некоторых регионах России (в частности, в Красноярском крае) в последние годы число смертей от МИ стало превышать число смертей от острого инфаркта миокарда.

Весьма печален прогноз у больных, выживших после МИ. Примерно 1/3 из них умирает в течение первого года после МИ, еще 1/3 становится инвалидами. Качество жизни больных, перенесших МИ, существенно ухудшают такие типичные жалобы как слабость, депрессия, нарушения когнитивной функции. Лечение больных, перенесших МИ, требует больших материальных затрат и привлечения многочисленного медицинского персонала [2]. Все сказанное свидетельствует не только об огромной медицинской, но и социальной значимости проблемы МИ и об актуальности его предупреждения.

Для России значимость проблемы МИ особенно высока. Смертность от МИ в нашей стране в несколько раз превышает таковую в других развитых странах. Так, например, в 1998 г. в России на 100 тыс. населения от инсульта умерли 361 мужчина и 229 женщин. Соответствующие показатели для США в это же время составляли 41 и 33 [1]. По-видимому, в настоящее время этот разрыв еще более увеличился, так как за этот период смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России выросла, а в США – уменьшилась.

Основные причины МИ

Поскольку патогенез разных типов МИ различен, факторы риска для этих типов МИ могут несколько отличаться. К неизменяемым факторам риска МИ относятся возраст, пол, расовая принадлежность и наследственность. К изменяемым факторам риска МИ относят артериальную гипертонию (АГ), наличие других сердечно-сосудистых заболеваний, сахарный диабет, нарушения липидного обмена, курение, злоупотребление алкоголем. Постоянная форма мерцания предсердий является специфическим фактором риска ишемического МИ. АГ играет особую роль в патогенезе всех типов МИ. Считается, что она является основной причиной около 70% МИ. По данным Фремингемского исследования стандартизованный по возрасту риск МИ среди больных с АГ (систолическое АД выше 160 мм рт.ст. и/или диастолическое АД выше 95 мм рт.ст.) составил 3,1 для мужчин и 2,9 для женщин [3]. Риск МИ прямо пропорционален степени повышения АД (в первую очередь систолического). Необходимо отметить, что данные ряда эпидемиологических исследований свидетельствуют об увеличение риска МИ даже при небольшом повышении АД, именно этот факт в значительной мере объясняет ужесточение цифр нормального АД практически во всех последних международных и национальных рекомендациях по лечению АГ.

Лечение острой стадии МИ

Возможности современной медицины в этой стадии очень ограничены, терапия является в основном симптоматической. С точки зрения доказательной медицины возможность влияния на прогноз жизни больных доказана лишь для аспирина и для тканевого активатора плазминогена (только при ишемическом МИ).

Предупреждение МИ

Данные многочисленных исследований однозначно свидетельствуют о том, что МИ можно предотвратить. Для этого, в частности, как свидетельствуют международные рекомендации, необходимо воздействие на все обратимые факторы риска, включая курение, дислипидемию или диабет, а также адекватное лечение всех ассоциированных клинических состояний и повышенного артериального давления как такового [4].

Лечение АГ

Тот факт, что лечение АГ способно существенно снизить вероятность МИ, стал известен еще в 60-е годы 20-го века. В 1967 г. были опубликованы результаты контролируемого рандомизированного двойного слепого метода исследования Администрации ветеранов (The Veterans Administration Study), в котором было продемонстрировано, что адекватное лечение АГ способно существенно снизить риск МИ. Этот эффект достигался с помощью ступенчатого назначения гидрохлортиазида, резерпина и гидралазина [5]. Многочисленные последующие исследования подтвердили, что снижение АД с помощью антигипертензивных препаратов существенно уменьшает вероятность МИ. Обобщенный анализ ряда таких исследований (мета-анализ) показал, что снижение систолического АД всего на 2 мм рт. ст. уменьшает риск смерти от инсульта на 10%.

Очень важно, что снижение риска МИ происходит достаточно быстро после достижения целевых цифр АД. Этот факт был подтвержден совсем недавно в исследовании VALUE (The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), в котором было показано, что уже через 3 мес после начала эффективной гипотензивной терапии (амлодипином) частота МИ существенно снизилась по сравнению с менее эффективной терапией антагонистом рецепторов ангиотензина вальсартаном [6].

Уже давно ведутся дискуссии по поводу того, какие из существующих антигипертензивных препаратов лучше предупреждают МИ. Современные рекомендации по лечению АГ не выделяют какой-либо основной группы антигипертензивных препаратов и утверждают, что главное условие адекватной профилактики осложнений АГ и, в частности, МИ – «чтобы артериальное давление, как систолическое, так и диастолическое, было интенсивно снижено по крайней мере ниже 140/90 мм рт.ст. и до определенно более низких значений у всех больных, если это хорошо переносится, а у больных диабетом ниже 130/80 мм рт.ст» [4].

Тем не менее имеются определенные различия между разными антигипертензивными препаратами по способности предупреждать МИ. В исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) было показано, что у больных АГ с признаками гипертрофии левого желудочка антагонист рецепторов ангиотензина лозартан достоверно лучше предупреждал появление первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или МИ), чем бета-блоктор атенолол [7].

Назначение антиагрегантов и антикоагулянтов

Наиболее простым и популярным средством является аспирин. Обобщенный анализ рандомизированных исследований, в которых длительно показал, что длительное использование аспирина (в дозах 75-325 мг в день) приводит к уменьшению риска повторного инфаркта миокарда, МИ и сердечно-сосу-

дистой смерти в среднем на 25%, причем не было отмечено четкой зависимости между эффектом препарата и дозой [1]. Тиклопидин оказался несколько более эффективным в предупреждении риска МИ и смерти от любой причины. Однако использование этого препарата вряд ли может служить реальной альтернативой применению аспирина, так как тиклопидин значительно дороже аспирина и, кроме того, достаточно часто дает побочные эффекты (в первую очередь со стороны крови).

Клопидогрель давал несколько более выраженный эффект, чем аспирин, в отношении вторичной профилактики тромботических осложнений (в том числе МИ) у больных, перенесших инфаркт миокарда, МИ или периферические сосудистые заболевания. Использование комбинации клопидогреля и аспирина более эффективно, чем использование каждого из этих препаратов в отдельности. Клопидогрель значительно лучше переносится, чем тиклопидин, однако стоимость его также высока, поэтому его использование обычно рекомендуют только в случаях, когда больные не могут по каким-либо причинам принимать аспирин.

Терапия антикоагулянтами используется в первую очередь у больных с постоянной формой мерцательной аритмии. Это объясняется тем, что наличие мерцательной аритмии в несколько раз увеличивает риск МИ. Возможность предупреждения МИ у таких больных с помощью варфарина в принципе может считаться доказанной, однако терапия антикоагулянтами нередко создает определенные проблемы (повышается риск кровотечения и интракраниальной геморрагии). Поэтому решение о целесообразности назначения антикоагулянтов больным с постоянной формой мерцательной аритмии принимают индивидуально в зависимости от возможной пользы такой терапии и ее риска.

Коррекция нарушений липидного обмена

Хотя связь повышенного уровня холестерина (ХС) и МИ в целом является не столь строгой, снижение его содержания до нормальных значений определенно уменьшает вероятность МИ и является обязательным. Из всех препаратов, снижающих уровень ХС в крови, безусловное предпочтение следует отдавать статинам, поскольку только для этих препаратов была отчетливо доказана способность уменьшать риск возникновения МИ.

Так, в недавно проведенном исследовании MRC/BHF (The Medical Research Council and British Heart Foundation Heart Protection Study), в котором более 20 тыс. больных наблюдались в течение около 5 лет, было показано, что симвастатин вызывал достоверное уменьшение риска основных сердечно-сосудистых событий, включая снижение риска МИ на 27%, причем этот эффект не зависел от исходного содержания ХС в крови [8].

Положительное действие статинов на вероятность возникновения МИ было доказано в 4 мета-анализах. Напротив, в 2 мета-анализах, в которых изучали возможность предупреждения МИ с помощью модификации диеты или назначения гиполипидемическиих препаратов, положительного результата продемонстрировать не удалось [9].

Ранее считалось, что для предупреждения МИ более эффективны так называемые натуральные статины (симвастатин и правастатин) [10], однако это объяснялось лишь отсутствием доказательной базы в отношении синтетического статина - аторвастатина. В ряде исследований с использованием этого препарата было отчетливо продемонстрировано, что он также способен существенно снижать риск МИ. Так, например, в исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial) более чем у 19 тыс. больных АГ длительное (в течение 5 лет) назначение аторвастатина в дозе 10 мг способствовало уменьшению риска МИ на 29% [11].

Новые подтверждения эффективности активной терапии статинами в предупреждении МИ были получены совсем недавно: в исследовании IDEAL было продемонстрировано, что длительное назначение аторвастатина в дозе 80 мг в сутки способствовало существенному снижению частоты МИ в сравнении с менее активной терапией симвастатином в дозе 40 мг [12].

Реваскуляризация сонных артерий

Анализ 3 рандомизированных исследований показал, что каротидная эндартерэктомия достоверно уменьшает риск МИ и смерти у больных с симптомами недостаточности и наличием выраженных стенозов сонных артерий. При менее выраженных стенозах в сонных артериях хирургическое вмешательство давало отрицательный результат [1]. К сожалению, такие операции сопряжены с довольно значительным периоперативным риском, поэтому их стараются выполнять только при наличии абсолютных показаний и, когда риск самого оперативного вмешательства невелик.

Гормонозаместительная терапия

Ранее высказывались суждения, что такая терапия у женщин, находящихся в менопаузе, может положительно повлиять на риск МИ. Однако из проведенных к настоящему времени рандомизированных исследований стало очевидным, что у женщин в постменопаузе гормонозаместительная терапия, напротив,

может достоверно увеличивать риск МИ и тромбоэмболии, а также инфаркта миокарда. Поэтому при наличии в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний такой терапии следует избегать, если только к ней нет каких-то специальных показаний.

Вторичная профилактика МИ

У лиц, перенесших нарушение мозгового кровообращения, прогноз заболевания и жизни может быть улучшен в первую очередь за счет активного применения антигипертензивных препаратов. В исследовании PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) у больных, ранее перенесших мозговой инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения [13] продемонстрировано, что комбинированная терапия ингибитором АПФ периндоприом в комбинации с тиазидным диуретиком индапамидом (но не монотерапия периндоприлом) существенно снижает АД (в среднем на 12/5 мм рт.ст) и при этом уменьшает достоверно риск мозгового инсульта (на 43%). Интересно, что уменьшение риска МИ под влиянием комбинированной терапии в исследовании PROGRESS наблюдалось даже у больных с нормальным уровнем АД.

В 2005 г опубликованы результаты исследования MOSES (Morbidity and Mortal-ity After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention), в котором впервые проведено сравнение антагониста рецепторов ангиотензина (эпросартана) и антагониста кальция (нитрендипина), в профилактике повторного инсульта [14]. В исследовании приняли участие 1405 пациентов с АГ, перенесших МИ в течение последних 2 лет, подтверждался результатами компьютерной томографии или ядерно-магнитного резонанса.

Пациенты были рандомизированы в 2 группы: в первой больные лечились эпросартаном в дозе 600-800 мг/сут., во второй – нитрендипином в дозе 10-20 мг/сут. Наблюдение длилось 2,5 года. Первичными конечными точками были общая смертность и любое сердечно-сосудистое или цереброваскулярное событие. По результатам исследования число конечных точек было значительно меньше в группе пациентов, получавших лечение эпросартаном (табл. 2), несмотря на то, что снижение АД у пациентов обеих групп (принимавших эпросартан и нитрендипин соответственно) статистически значимо не отличалось. Через 3 мес у 75,5% больных, принимавших блокатор рецепторов к ангиотензину, и у 77,7% пациентов, получавших лечение антагонистом кальция, поддерживался целевой уровень АД< 140/90 мм рт.ст. К тому же доля пациентов, получавших монотерапию сравниваемыми препаратами, в ходе исследования MOSES оказалась одинаковой: 34,4 и 33,1% участников получали исключительно эпросортан и нитрендипин соответственно.

За период наблюдения была зарегистрирована 461 первичная конечная точка (смерть от любой причины, любое сердечно-сосудистое или цереброваскулярное событие): 206 на фоне терапии эпросартаном (13,3%) и 255 на фоне терапии нитрендипином (16,7%, различие статистически значимо, p=0,014). Зарегистрировано 236 цереброваскулярных событий: 102 на фоне терпаии эпросартаном и 134 на фоне терапии нитрендипином (p=0,026).

Не следует забывать, что все больные с повышенным уровнем ХС в исследовании MOSES получали статины, что, по-видимому, в еще большей степени улучшило их прогноз жизни, однако это действие, по-видимому, было одинаковым в обеих группах, так как частота назначения статинов была практически одинаковой в 2 группах больных.

Авторы исследования MOSES сделали вывод о том, нормализация АД играет решающую роль в предупреждении сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий у больных АГ, уже перенесших нарушение мозгового кровообращения, при этом антагонист рецепторов ангиотензина эпросартан более эффективен, чем антагонист кальция нитрендипин.

Заключение

Данные доказательной медицины однозначно свидетельствуют о том, что МИ, наиболее драматичное осложнение АГ, можно предупредить. Для этого в первую очередь необходимо выявлять лиц с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и проводить им адекватную коррекцию всех факторов риска, причем наиболее значимую роль при этом играет коррекция АГ. Упоминавшиеся исследования продемонстрировали, сколь значима терапия антигипертензивными препаратами и у больных, уже перенесших МИ.

Непрекращающийся спор о том, какие из препаратов лучше предупреждают МИ, на сегодняшний день не имеет однозначного ответа. По-видимому, главным условием успешной профилактики является адекватное снижение АД (достижение целевых его значений). Тем не менее, складывается впечатление, что определенными преимуществами в плане предупреждения именно МИ обладают 3 группы препаратов: диуретики, дигидропиридиновые антагонисты кальция и блокаторы рецепторов ангиотензина. Последняя группа препаратов, по-видимому, предпочтительна для вторичной профилактики МИ.

Литература

1. Warlow C., Sudlow C., Dennis M. et al. Stroke. Lancet 2003; 362: 1211-1224.
2. Ringelstein B., Nabavi D. Long-term prevention of ischaemic stroke and stroke recur-rence.Thrombosis Research 2000;98: V83-V96.
3. D'Agostinio R.B., Wolf P.A., Belanger A.J., Kannel W.B. Stroke risk profile: ad-justment for antihypertansive medication: the Framingham Study.Stroke 1994; 25:40-43.
4. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension.J. Hypertension 2003; 21: 1011-1053.
5. Veterans Administration Co-operative Study Group. Effects of treatment on morbid-ity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. JAMA 1967; 202: 1028-1034.
6. Julius S., Kjeldsen S., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high car-diovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004;363 :2022-2031.
7. Dahlof B., Devereux R., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002;359:995-1003.
8. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals. A randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.
9. Di Napoli P., Taccardi A.A., Oliver M., De Caterina S. Statins and stroke: evidence for cholesterol-independent effects. Eur. Heart J. 2002;23:1908-1921.
10. Furberg C. Natural statins and stroke risk. Circulation 1999; 99: 185-188.
11. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. For the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastain in patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Out-comes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003;361:1149-1158.
12. Pedersen T., Faergeman O., Kastelein J. High-dose atorvastatin vs usual-dose sim-vastatin for secondary prevention after myocardial infarction. JAMA 2005;294:2437-2445.
13. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet 2001; 358: 1033-1041.
14. Schrader J., Luders S., Kulshewski A. et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention. Stroke 2005;36:1218-1226.

Фактор риска:
систолическая
гипертензия

Снижение риска повторного инсульта и нарушений когнитивной функции

ТЕВЕТЕН®

эпросартан

1х1 600 мг

ТЕВЕТЕН® Плюс

эпросартан гидрохлоротиазид

1х1 600 /12,5 мг

Вместе сильнее

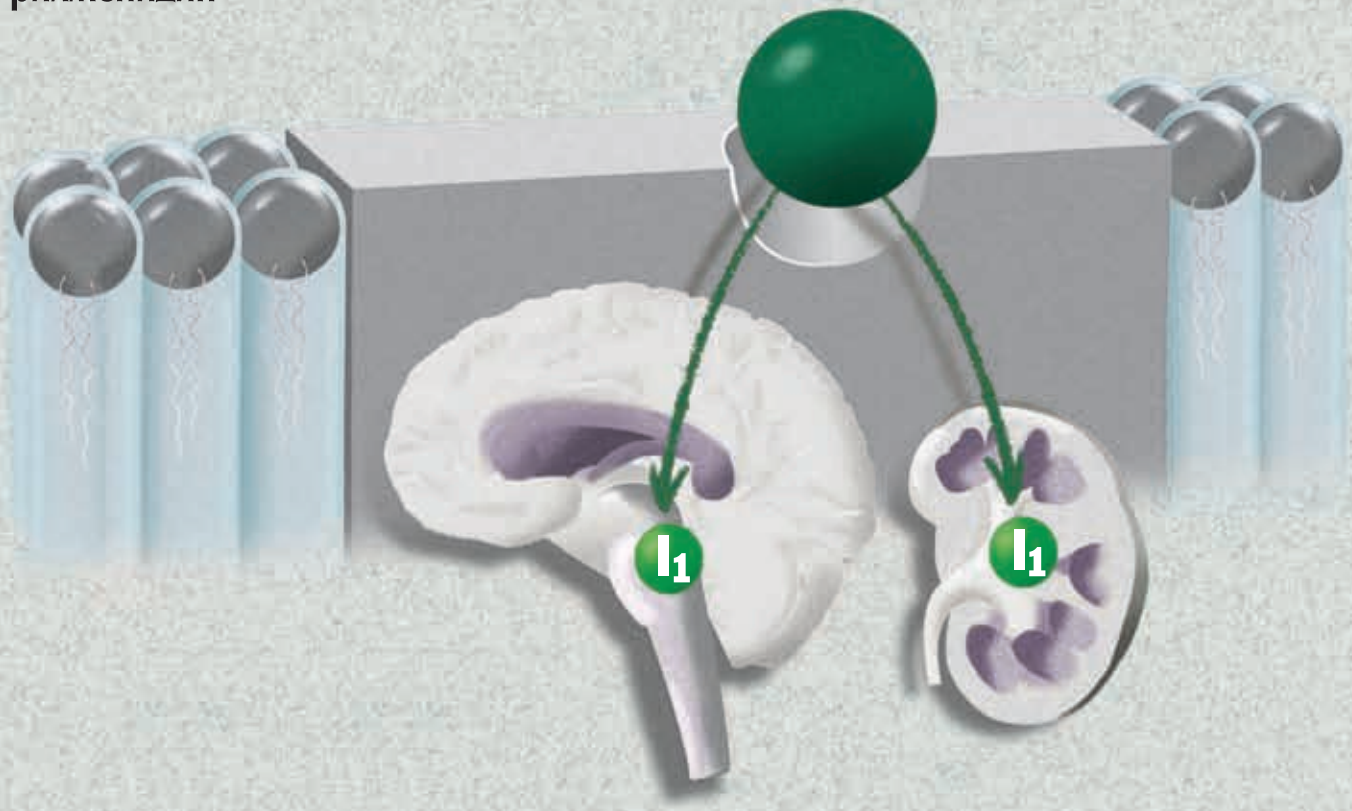
- Двойной механизм действия: блокада РААС и СНС
- Эффективный 24-часовой контроль АД
- Безопасное сочетание с другими лекарственными препаратами

SOLVAY PHARMA

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411-6911, факс: (495) 411-6910
E-mail: info@solvay-pharma.ru
www.solvay-pharma.ru

АЛЬБАРЕЛ®

рилменидин



Терапия выбора артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями

Эффективный контроль АД и улучшение метаболизма глюкозы и липидов[1-9]

Оригинальный механизм действия: селективное связывание с I_1-имидазолиновыми рецепторами

1. *Fiorentini C, Guillet C, Guazzi M. Arch Mal C_ur. 1989;82:39–46.*
2. *Моисеев С.В., Фомин В.В., Зайцева Л.И., Шилов Е.М. Клин. Фарм. Тер. 2003;3:50-54.*
3. *De Luca N, Izzo R, Fontana D, Iovino G, Argenziano L, Vecchione C, Trimarco B. J. Hypertens. 2000;18:1515-1522.*
4. *Dallocchio M, Gosse P, Fillastre JP, et al. Press Med. 1991;20:1265-1271.*
5. *Аничков Д.А., Шостак Н.А. Рос. Кард. Журнал. 2003;2:53-57.*
6. *Mpoy M, Vandeleene B, Ketelslegers J.M., Lambert A.E. Am. J. Cardiol. 1988;61:91D-94D.*
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. *Кашерининов Ю.Р. и др. Артер. Гиперт. 2004;10(1):28-32*

АЛЬБАРЕЛ® (рилменидин) - селективный агонист I_1-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, нетяжелые 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

ПУТИ БЛОКИРОВАНИЯ ГИПЕРАКТИВНОСТИ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: РИЛМЕНИДИН ПРОТИВ АТЕНОЛОЛА

Ю.Р. Кашерининов, Е.К. Шаварова, А.А. Шаваров, Н.В. Вахрамеева, А.Н. Крутиков, Е.В. Смирнова, А.О. Конради, Е.В. Шляхто

Научно-исследовательский институт кардиологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Пути блокирования гиперактивности симпатической нервной системы: рилменидин против атенолола.

Ю.Р. Кашерининов, Е.К. Шаварова, А.А. Шаваров, Н.В. Вахрамеева, А.Н. Крутиков, Е.В. Смирнова, А.О. Конради, Е.В. Шляхто

Научно-исследовательский институт кардиологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Цель. Анализ влияния длительной терапии рилменидином в сравнении с атенололом на показатели липидного и углеводного обмена, сердечно-сосудистое ремоделирование у больных гипертонической болезнью (ГБ) 2 стадии.

Материал и методы. 37 больных легкой и умеренной артериальной гипертензией были рандомизированы в две группы и получали рилменидин в дозе 1-2 мг в сутки или атенолол в дозе 50-100 мг в сутки в течение 26 недель. Проводился стандартный глюкозотолерантный тест с параллельным определением уровня глюкоза и инсулина натощак на 30, 60, 90 и 120 минутах теста с расчетом площадей под кривой (ППК). Определялся липидный спектр, выполнялась эхокардиография с расчетом массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и ультразвуковое исследование сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медия (КИМ). При проведении пробы с реактивной гиперемией определялся диаметр плечевой артерии и оценивалась степень эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД).

Результаты. Отмечен сопоставимый антигипертензивный эффект препаратов по данным суточного мониторирования артериального давления. Уровень глюкозы натощак возрос в группе атенолола с 4.8±0.6 до 5.2±0.7 ммоль/л ($p<0.01$). ППК глюкозы снизилась на фоне приема рилменидина с 860±93 до 737±66 ммоль/мин/л ($p<0.05$), и возросла в группе, получавшей атенолол, с 937±86 до 989±88 ммоль/мин/л ($p<0.05$). Рилменидин продемонстрировал благоприятное действие на показатели липидного обмена. В то же время, лечение атенололом приводило к ухудшению липидного спектра крови (снижению уровня липопротеидов высокой плотности). Индекс ММЛЖ снизился на фоне приёма рилменидина на 9,6% ($p<0.05$), а на фоне атенолола недостоверно на 6,9%. Толщина КИМ уменьшилась только в группе рилменидина. ЭЗВД несколько возросла на фоне лечения рилменидином и не изменилась при приме атенолола.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что центральное ингибирование гиперактивности симпатической нервной системы оказывает благоприятные эффекты на углеводный и липидный обмен. При этом антигипертензивный эффект данной группы препаратов сопоставим с применением стандартного бета-блокатора. Рилменидин также приводит к обратному развитию сердечно-сосудистого ремоделирования и способствует нормализации функции эндотелия.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, толерантность к глюкозе, липидный спектр, гипертрофия левого желудочка, функция эндотелия, рилменидин, атенолол.

РФК 2006; 2: 9–17

The ways of sympathetic system overactivity blocking: rilmenidine versus atenolol

Y.R. Kasherininov, E.K. Shavarova, A.A. Shavarov, N.V. Vachrameeva, A.N. Krutikov, E.V. Smirnova, A.O. Konrady, E.V. Shlyakhto

Almazov Research Institute of Cardiology, St.-Petersburg

Aim. To evaluate effects of long-term treatment with rilmenidine compared with atenolol on lipid and glucose metabolism and cardiovascular remodeling in hypertension.

Material and methods. 37 patients with hypertension were randomized to rilmenidine 1-2 mg/day or atenolol 50-100 mg/day for 26 weeks. Standard oral glucose tolerance test with a parallel measurement of insulin and glucose levels was performed. The "areas under the curve" (AUC) for insulin and glucose were calculated. Plasma lipids, left ventricular mass index (LVMI) and intima-media thickness (IMT) were measured. Brachial artery diameter during reactive hyperemia was used to test endothelium-dependent vasodilatation (EDVD).

Results. Blood pressure reduction was equally achieved in both treatment arms. The fasting glucose level increased in the atenolol group from 4.8±0.6 to 5.2±0.7 mmol/l ($p<0.01$). The AUC of glucose in rilmenidine group decreased from 860±93 to 737±66 mmol/min/l ($p<0.05$), and it increased from 937±86 to 989±88 mmol/min/l ($p<0.05$) in the atenolol group. Rilmenidine showed a positive effect on lipid levels, while in the atenolol group a significant decrease of high density lipoprotein was observed. LVMI decreased with rilmenidine by 9.6% ($p<0.05$) and by 6,9% (not significantly) with atenolol. IMT significantly decreased in the rilmenidine. EDVD slightly increased on rilmenidine, while on atenolol group it remained unchanged.

Conclusion. Our data suggest that in hypertensive patients central inhibition of sympathetic drive can produce favorable effects on glucose and lipid metabolism compared with standard β-blockade with a similar antihypertensive efficacy. Rilmenidine also provides beneficial effects on cardiovascular remodeling and altered endothelial function in hypertension.

Key words: arterial hypertension, glucose tolerance, lipid profile, left ventricular hypertrophy, endothelial function, rilmenidine, atenolol

Rational Pharmacother. Cardiol. 2006; 2: 9–17

Метаболические эффекты антигипертензивной терапии по-прежнему остаются ключевым аспектом лечения метаболического синдрома и предметом дискуссии в плане определения препаратов «первого выбора». Если положительное влияние на прогноз у больных с явным сахарным диабетом для ингибиторов АПФ (иАПФ) и антагонистов рецепторов к ангиотензину II доказаны [1-2], то преимущества какого-либо класса антигипертензивных препаратов при метаболическом синдроме остаются спорными. Существуют теоретические предпосылки применения у таких пациентов агонистов имидазолиновых рецепторов [3-4]. Симпатическая гиперактивность играет важнейшую роль в патогенезе инсулинорезистентности (ИР) и её последствий. Следовательно, снижение гиперактивности симпатической нервной системы (СНС) логично считать рациональным подходом к коррекции целого конгломерата метаболических расстройств, который включает синдром инсулинорезистентности и липидные нарушения.

Применение бета-блокаторов может устранить лишь периферические эффекты симпатической импульсации и при этом даже ухудшить метаболический статус за счет блокады периферических рецепторов сосудов. Это может приводить к ухудшению толерантности к глюкозе, повышению уровня триглицеридов и снижению холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а также сопровождаться прибавкой массы тела [5-6]. Кроме этого, в настоящее время доказано повышение относительного риска развития сахарного диабета при применении бета-блокаторов [7], а также тиазидовых диуретиков [8].

Напротив, при применении центрально действующих препаратов – агонистов имидазолиновых рецепторов, продемонстрированы позитивных метаболические эффекты [9]. Несмотря на то что отдаленное влияние на прогноз негативных метаболических эффектов антигипертензивных препаратов не доказано, как и возможные преимущества агонистов имидазолиновых рецепторов в отношении жестких конечных точек, крайне необходимы дальнейшие исследования в этой области для выявления значения динамики метаболических показателей для отдаленного прогноза пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Будущее антигипертензивной терапии лежит в области применения препаратов, которые способны оказывать воздействие на другие факторы риска и на механизмы, лежащие в основе патогенеза АГ и сопутствующих метаболических расстройств, одним из которых является активация симпатической нервной системы.

Профилактика и лечение поражений органов-мишеней при АГ, включая гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) и эндотелиальную дисфункцию (ЭД), также может расцениваться как важнейшая составляющая современной антигипертензивной терапии. Убедительно доказано положительное прогностическое значение уменьшения ГЛЖ на фоне терапии [10-15], тогда как роль эндотелиальной дисфункции как независимого прогностического фактора лишь активно изучается в настоящее время [16].

Результаты крупных рандомизированных исследований и их мета-анализ свидетельствуют о том, что антагонисты рецепторов к ангиотензину II и иАПФ в большей степени способствуют коррекции гипертрофии левого желудочка и ЭД [17-22], а антагонисты кальция обладают преимуществами в коррекции изменений крупных сосудов, включая обратное развития атеросклероза [23-25]. В то же время новый класс антигипертензивных препаратов – селективные I_1-имидазолиновые агонисты не включались в большинство проводимых мета-анализов по коррекции промежуточных точек в лечении АГ. Существуют данные об их потенциальной высокой способности вызывать регресс ГЛЖ [26-27]. Это может быть объяснено важной ролью симпатической гиперактивности в развитии сердечно-сосудистого ремоделирования. Влияние данной группы препаратов на толщину КИМ и эндотелиальную функцию ещё практически не изучено.

Целью исследования явился анализ влияния длительной терапии рилменидином на показатели липидного и углеводного обмена и сердечно-сосудистое ремоделирование у больных гипертонической болезнью в сравнении с атенололом.

Материал и методы исследования

Больные для участия в исследовании отбирались среди амбулаторных пациентов, состоящих на учете в первичном звене здравоохранения с диагнозом гипертоническая болезнь (ГБ) в течение минимум 1 года. Диагноз устанавливался на основании стандартных критериев [28]. Включались больные в возрасте от 18 до 55 лет, не получавшие регулярной антигипертензивной терапии на протяжении последних 6 мес, с артериальным давлением (АД) в пределах 140/90-180/110 мм рт.ст. Вторичная АГ исключалась на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных: отсутствие клинических симптомов, нормальные показатели биохимического анализа крови, анализа мочи, экскреции катехоламинов, визуализации почек (УЗИ, ренограмма или урография). Пациенты не имели сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета.

37 больных с соответствующими критериями включения (16 мужчин и 21 женщина) были рандомизированы в группу рилменидина (Альбарел, EGIS)

1 мг в день или атенолола (Тенормин, AstraZeneca) 50 мг в день и получали терапию в течение 26 нед в рамках открытого контролируемого исследования. Последующие визиты осуществлялись через 4, 12 и 26 нед. На 4-й неделе терапии предусматривалась возможность титрации дозы исследуемых препаратов до 2 и 100 мг в день соответственно. Больным не назначали специальной диеты и не давалось каких-либо новых рекомендаций по изменению образа жизни. На первом и заключительном визитах больных обследовали по протоколу, включая измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) (утром до приема утренней дозы), оценку массы тела и индекса массы тела (ИМТ). Проведение суточного мониторирования артериального давления (СМАД), ультразвуковых исследований сердца и сосудов, глюкозотолерантного теста и типирования липидов крови предусматривалось в течение 1 нед до рандомизации и последней недели активной терапии. Специалисты, выполняющие ультразвуковые и биохимические исследования, были «ослеплены» в отношении исследуемых препаратов.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом и все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

СМАД проводили с использованием монитора SL 90207 фирмы «SpaceLabs Medical», США. Применялся осциллометрический метод измерения АД. Измерения осуществляли каждые 15 мин в дневные часы и каждые 30 мин - в ночные. За ночные часы принималось время от 23.00 до 6.00. Больные были инструктированы о поведении в момент измерения АД для предупреждения появления артефактов.

Анализировались среднесуточные, среднедневные и средненочные показатели систолического, диастолического и среднего АД. Фиксировались показатели максимального и минимального АД в течение суток и по отдельным периодам. Рассчитывался также показатель "нагрузки давлением" как процент измерений АД, превышающий уровень 140 мм рт. ст. для систолического и 90 мм рт. ст. - для диастолического АД. Рассчитывался показатель вариабельности АД (стандартное отклонение от среднего за сутки), а также процент ночного снижения АД. Параллельно производился анализ средней ЧСС за 24 ч и отдельно днем и ночью.

Измерения, расцениваемые как артефакты (например, уровень систолического АД менее 70 мм рт. ст., пульсовое давление менее 20 мм рт. ст.), не учитывались при анализе.

Проводился стандартный тест толерантности к глюкозе. Забор крови осуществлялся натощак и каждые 30 минут после перорального приема 75 г глюкозы в течение 120 минут. Исследовалась венозная кровь. Уровень глюкозы (ммоль/л) исследовался глюкозооксидазным методом на автоматическом анализаторе «Биосен 5030» (Россия). Уровень инсулина определялся радиоиммунным методом при помощи наборов антител "Labodia" (Швейцария).

По результатам гликемии рассчитывался интегральный показатель «площадь под кривой глюкозы» (ППКГ) методом трапеций по формуле H. Seltzer и соавт. [30]:

$$ППКГ=\frac{1}{2}(Г_{30}-Г_0)\cdot30+Г_0\cdot30+\frac{1}{2}(Г_{30}-Г_{60})\cdot30+Г_{60}\cdot30+\frac{1}{2}(Г_{60}-Г_{90})\cdot30+Г_{90}\cdot30+\frac{1}{2}(Г_{90}-Г_{120})\cdot30+Г_{120}\cdot30 \text{ (ммоль/л/мин)},$$

где ППКГ – площадь под кривой глюкозы,

$Г_0$ – уровень глюкозы натощак,

$Г_{30}$, $Г_{60}$, $Г_{90}$, $Г_{120}$ – уровни глюкозы на 30-й, 60-й, 90-й и 120-й минутах теста толерантности к глюкозе.

Аналогично рассчитывали площадь под кривой инсулина (ППКИ).

Индекс инсулинорезистентности рассчитывали как отношение уровня инсулина к уровню глюкозы натощак.

Всем пациентам исходно и на 26-й неделе лечения определяли показатели липидного спектра крови: общий холестерин (ХС), холестерин ЛПВП, холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), уровень триглицеридов (ТГ) и коэффициент атерогенности (КА) по формуле ХС-ЛПВП/ЛПНП. Исследование проводилось энзиматическим методом с помощью реактивов "P.Z. Company" (Польша) на анализаторе «FP 901» (Финляндия). Расчет холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) проводился по формуле Фридвальда [31].

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводилось на аппарате Vingmed CFM-800 (Норвегия), датчик 3,25 МГц в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных эхокардиографических позициях. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) вычисляли на основании показателей его длины и толщины по короткой оси из парастернального доступа по формуле R. Devereux и N. Reicheck [32]. Индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ) рассчитывался как отношение ММЛЖ/ППТ, где ППТ - площадь поверхности тела, вычисленная по формуле D. Dubois и F. Dubois [33]. За нормальные значения ИМЛЖ принимались цифры менее 134 г/м^2 для мужчин и менее 110 г/м^2 для женщин [34].

В исследование не включались больные с нарушениями глобальной и региональной сократимости левого желудочка (фракция выброса < 50).

Трансмитральный кровоток оценивали в режиме импульсного допплера из верхушечной четырехкамерной позиции. Оценивали параметры, характери-

зующие диастолическую функцию левого желудочка: максимальную скорость раннего (Е) и позднего (А) наполнения, их отношение (Е/А) и время изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИВР). Признаками нарушения диастолической функции считалось увеличение ВИВР более 100 мс, уменьшение соотношения Е/А менее 1,0. Для дифференциальной диагностики типов трансмитрального кровотока использовалась оценка кровотока в легочных венах.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий выполнялось одним и тем же исследователем в положении больного лежа при незначительном отклонении головы в противоположную сторону. Измерения осуществлялись по стандартному протоколу на 3 уровнях сосудистого русла и билатерально: в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифукации по задней стенке общей сонной артерии (как наиболее отдаленной от датчика). Измерения производились в конце диастолы. Толщина комплекса интима-медиа (КИМ) определялась как расстояние между первой и второй эхогенной линией лоцируемого сосуда по методике P. Pignoli и соавт. [35] и R. Salonen и соавт. [36]. Первая линия представляет собой границу между стенкой сосуда и его просветом (tunica intima), а вторая – прослойку коллагена по краю адвентиции (tunica adventicia). В дальнейшем рассчитывалась средняя толщина КИМ как среднее из всех 12 измерений. Воспроизводимость данного индекса достаточно высока и достигает 95% [37]. Использовалась ультразвуковая установка Vingmed CFM 800, датчик высокого разрешения 7 МГц.

Проба с созданием реактивной гиперемии осуществлялась по станартной методике [38, 39]. Для оценки изменения диаметра плечевой артерии использовали линейный датчик 7,5 МГц ультразвукового аппарата "Vingmed CMP 800" (GE, США). Плечевую артерию лоцировали в продольном сечении на 2-15 см выше локтевого сгиба, изображение синхронизировали с зубцом R ЭКГ. Исследование проводили в триплексном режиме (В-режим, цветное допплеровское картирование потока, спектральный анализ допплеровского сдвига частот), изображение записывали на видеокассету с помощью видеомагнитофона "Sony SVHS". Измеряли диаметр плечевой артерии в состоянии покоя. Затем на плечо накладывали манжету сфигмоманометра (выше места визуализации плечевой артерии) и накачивали ее до давления, на 50 мм рт. ст. превышавшего систолическое артериальное давление, на 5 минут. Диаметр плечевой артерии определяли на 30-й, 60-й и 90-й секундах после удаления воздуха из манжеты. Изменения диаметра сосуда на 60-й секунде оценивали в процентном отношении к исходной величине. Исследование выполнялось натощак в утренние часы. Перед исследованием исключалось курение, употребление чая, кофе и алкоголя за сутки до исследования. Исследование проводилось в покое в условиях температуры комфорта (22-24°С) после 5-минутного отдыха.

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. Для повторных изменений использовался непараметрический тест Вилкоксона. Сравнение между группами выполнялось с применением двустороннего теста ANCOVA. Данные приведены в виде средних ± стандартное отклонение (у). Различия считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты

Все пациенты успешно завершили исследование согласно протоколу. Исходная характеристика больных приведена в табл. 1. Средний возраст пациентов составил 49±4 года, средний индекс массы тела – 31±4 кг/м^2. Соотношение мужчин и женщин было сопоставимым в обеих группах (8/10 в группе рилменидина и 8/11 в группе атенолола). Группы также были сопоставимы по возрасту, исходному уровню АД, ИМТ и гемодинамическим параметрам. На 4-й неделе терапии доза рилменидина была увеличена до 2 мг у 13 пациентов, доза атенолола повышена до 100 мг у 15 (различия между группам недостоверны). «Офисное» АД в результате лечения рилменидином снизилось через 4 нед терапии со 165±10/100±6 до 159±11/96±7 мм рт.ст. На 12 нед терапии АД снизилось до 149±8/92±7 и на 26-й неделе – до 143±8/87±6 мм рт.ст. ($p<0.01$ в сравнении с исходным АД для всех визитов). В ре-

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика больных

Параметр	Рилменидин (n=18)	Атенолол (n=19)
Возраст, годы	49.2±1.2	48.6±1.6
мужчины/женщины, n	8/10	8/11
Курение, n	6	7
Длительность АГ, годы	5.6±1.0	5.8±0.9
Ожирение, n	8	7
ИМТ, кмВ кг/м^2	31.2±3.2	30.8±4.0
АД, мм рт.ст.	165±10/100±6	166±11/101±7
ЧСС, уд/мин	76.3±7.4	77.1±8.1

ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений

зультате терапии атенололом АД снизилось со 166±11/101±7 мм рт.ст. исходно до 154±11/94±6, 144±10/88±7, и 140±9/82±7 мм рт.ст на 4-й, 12-й и 26-й неделе соответственно (p<0.05 для 4-й нед в сравнении с исходным визитом, p<0.001 для недель 12-й и 26-й). Нормализация АД отмечена у 12 больных на фоне лечения рилменидином и у 13 при приеме атенолола (различия недостоверны). Побочные эффекты при приёме рилменидина наблюдались у 2 пациентов (сухость во рту и головная боль) и у 5 пациентов, принимавших атенолол (боли в животе, умеренная брадикардия (2 случая) слабость, расстройства сна). Ни один из побочных эффектов не потребовал временной отмены или прекращения терапии исследуемыми препаратами.

По данным СМАД, антигипертензивный эффект исследуемых препаратов был сопоставим (табл. 2). В результате лечения рилменидином отмечено несколько большее снижение диастолического АД за сутки, но статистически незначимое в сравнении с атенололом. В обеих группах антигипертензивный эффект отмечен как в дневные, так и в ночные часы без существенного изменения суточного индекса АД (степени его ночного снижения). При лечении атенололом отмечен достоверный отрицательный хронотропный эффект, тогда как ЧСС по данным суточного мониторирования при приеме рилменидина существенно не менялась.

Уровень глюкозы натощак в группе рилменидина не изменился (табл. 3), тогда как на фоне терапии атенололом наблюдались небольшое нарастание уровня глюкозы с 4.8±0.6 до 5.2±0.7 ммоль/л (p<0.01). Уровни глюкозы в отдельных точках глюкозотолерантного теста существенно не изменялись. Лишь на 60-й минуте значимо снизился уровень глюкозы в группе пациентов, получавших рилменидин – с 7.8±0.6 до 7.4±0.5 ммоль/л (p<0.05) при одновременном несущественном снижении уровня инсулина. Однако в группе рилменидина отмечено значимое снижение площади под кривой глюкозы, а в группе атенолола – ее увеличение. Уровни инсулина натощак снизились лишь в группе пациентов, получавших рилменидин. Эти изменения привели к нарастанию инсулинорезистентности в группе атенолола (p<0.05) и ее незначимому снижению на фоне приема рилменидина.

Уровень общего холестерина в обеих группах остался неизменным (табл. 4), тогда как изменения концентрации отдельных фракций и триглицеридов были существенны. Так, лечение рилменидином привело к позитивным сдвигам в липидном профиле – снижению холестерина ЛПНП, повышению уровня холестерина ЛПВП и уменьшению триглицеридов. Напротив, лечение бета-блокатором привело к закономерному снижению уровня ЛПВП, что сопровождалось нарастанием коэффициента атерогенности (p<0.01 между группами).

Толщина межжелудочковой перегородки изменилась только в группе, получавшей лечение рилменидином (табл. 5), толщина задней стенки левого желудочка не изменялись в обеих группах. При этом индекс ММЛЖ снизился – со 114±9 до 103±8 г/м^2 на фоне лечения рилменидином (9.6%, p<0.01) и незначимо уменьшился в группе атенолола со 115±9 до 107±9 г/м^2 (6.9%). Параметры диастолической функции не изменились в обеих группах, наблюдалась лишь тенденция к снижению времени изоволюмического расслабления.

Таблица 2. Динамика показателей суточного мониторирования АД

Параметр	Рилменидин (n=18)		Атенолол (n=19)		p между
	исходно	26-я неделя	исходно	26-я неделя	группами
САД, 24 часа мм рт.ст.	149.2±14.5	121.0±13.9*	142.7±15.1	120.8±7.8*	нд
ДАД, 24 часа, мм рт.ст.	92.1±11.4	78.3±12.3*	89.6±13.5	80.4±7.7	нд
СрАД, 24 часа, мм рт.ст.	114.5±12.5	94.9±12.6*	104.3±13.0	93.6±7.5*	нд
САД, день, мм рт.ст.	151.3±9.5	124.7±14.0*	146.5±13.4	123.8±7.1*	нд
ДАД, день, мм рт.ст.	96.4±8.3	81.8±11.1*	94.0±11.5	82.7±7.6*	нд
САД, ночь, мм рт.ст.	138.2±8.7	117.0±6.8*	137.5±7.8	119.7±10.1*	нд
ДАД, ночь, мм рт.ст.	89.0±7.5	77.0±6.9*	87.6±7.1	76.6±5.4*	нд
Нагрузка АД, систолическая ,%	59.2±7.3	5.4±1.8**	56.4±8.1	2.0±0.1**	нд
Нагрузка АД, диастолическая ,%	37.8±6.3	2.2±0.1**	30.8±5.4	12.0±1.6**	нд
ЧСС, уд/мин	78.3±7.4	75.2±6.3	78.6±9.1	62.2±7.9**	<0,05

САД - систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, СрАД – среднее АД

* - p<0.05 в сравнении с исходным показателем, **-p<0.01 в сравнении с исходным показателем, нд-различие недостоверно

Таблица 3. Динамика показателей глюкозотолерантного теста на фоне терапии

Параметр	Рилменидин (n=18)		Атенолол (n=19)		p между
	исходно	26-я неделя	исходно	26-я неделя	группами
$Г_0$, ммоль/л	4.7± 0.6	4.9±0.7	4.8±0.6	5.2±0.7*	нд
$Г_{30}$, ммоль/л	6.8±0.7	6.7±0.6	7.2±0.5	7.3±0.7	нд
$Г_{60}$, ммоль/л	7.8±0.9	7.4±0.5*	8.1±0.7	8.2±0.7	нд
$Г_{90}$, ммоль/л	7.5±0.6	7.3±0.5	7.9±0.6	7.9±0.6	нд
$Г_{120}$, ммоль/л	6.5±0.4	6.3±0.4	6.2±0.4	6.2±0.4	нд
ППКГ, ммоль/л/мин	860±93	737±66*	937±86	989±88*	<0.05
$И_0$ мкед/мл	17.6±10.0	10.6±5.6*	13.9±4.4	28.8±12.0	<0.05
$И_{30}$ мкед/мл	63.4±23.2	41.3±21.0	85.4±36.0	46.3±11.0	нд
$И_{60}$ мкед/мл	89.6±5.7	82.8±9.0	91.0±30.3	87.0±25.6	нд
$И_{90}$ мкед/мл	90.2±34.5	56.8±8.4	81.7±16.5	82.9±5.7	нд
$И_{120}$ мкед/мл	80.6±38.0	58.9±36.0	82.6±24.0	71.0±17	нд
ППКИ, мкед/мл /мин	9752±186	8361±119*	9468±178	10112±166	нд
И/Г	1.77±0.84	1.75±0.84	1.78±0.92	2.05±1.06*	нд

Г–глюкоза, И–инсулин, ППК–площадь под кривой, *p<0.01 в сравнении с исходным показателем, нд-различие между группами недостоверно

Таблица 4. Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии

Параметр	Рилменидин (n=18)		Атенолол (n=19)		p между
	исходно	26-я неделя	исходно	26-я неделя	группами
Общий холестерин, ммоль/л	5.48±0.51	5.24±0.44	5.33±0.43	5.15±0.42	нд
ЛПНП, ммоль/л	3.23±0.28	2.87±0.22 *	3.31±0.21	3.27±0.22	нд
ЛПВП, ммоль/л	1.18±0.14	1.38±0.17 *	1.20±0.11	1.08±0.13*	<0.05
ЛПОНП, ммоль/л	0.98±0.13	0.89±0.11*	0.77±0.12	0.83±0.09*	нд
Триглицериды, ммоль/л	2.14±0.40	1.70±0.29 *	1.60±0.38	1.67±0.41	<0.05
Коэффициент атерогенности	3.61±0.41	2.85±0.34 *	3.66±0.40	4.04±0.46*	<0.05

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

*-p<0.01 в сравнении с исходным показателем, нд-различие между группами недостоверно

Таблица 5. Изменение параметров эхокардиографии на фоне терапии

Параметр	Рилменидин (n=18)		Атенолол (n=19)		p между
	Исходно	26 неделя	Исходно	26 неделя	группами
КДРЛЖ, мм	47.8±5.2	46.5±5.3	49.1±5.6	48.6±6.1	нд
ЗС, мм	10.6±1.0	10.1±0.9	9.9±0.8	10.3±0.8	нд
МЖП, мм	10.4±0.9	10.0±0.8*	10.1±1.0	10.5±0.9	нд
ИММЛЖ, г/м^2	114±9	103±8*	107±9	115±9	нд
ВИВР, мс	116±7	112±8	116±10	118±9	нд
Е, м/с	0.73±0.18	0.70±0.18	0.80±0.12	0.79±0.19	нд
А, м/с	0.77±0.19	0.72±0.15	0.78±0.16	0.82±0.23	нд
Е/А	0,89±0,09	0,92±0,1	1,04±0,09	0,93±0,07	нд

КДРЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; ЗС – задняя стенка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ВИВР – время изоволюмического расслабления левого желудочка; Е – максимальная скорость раннего наполнения; А – максимальная скорость позднего наполнения

p<0.01 в сравнении с исходным показателем, нд-различие между группами недостоверно

Снижение толщины КИМ отмечено только на фоне лечения рилменидином (рис. 1).

Результаты оценки эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) на фоне терапии приведены на рис 2, 3. Диаметр плечевой артерии незначимо увеличился в обеих группах. ЭЗВД исходно была нарушена в обеих группах. После окончания терапии исследуемыми препаратами отмечено увеличение ЭЗВД только в группе рилменидина ($p<0.05$ между группами). Исходно 14 пациентов в группе рилменидина и 13 больных в группе атенолола имели нарушение ЭЗВД (менее 10%), а 4 пациента – парадоксальную вазоконстрикцию. После терапии в группе больных, получавших рилменидин, у 5 пациентов отмечено восстановление нормального ответа сосуда в пробе с реактивной гиперемией (увеличение диаметра более 10%). Подобных изменений на фоне приема атенолола не регистрировалось.

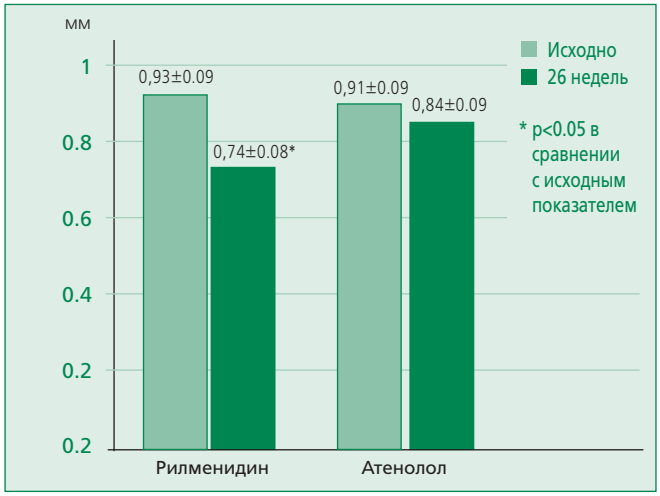


Рис. 1. Изменение толщины комплекса интима-медия на фоне терапии

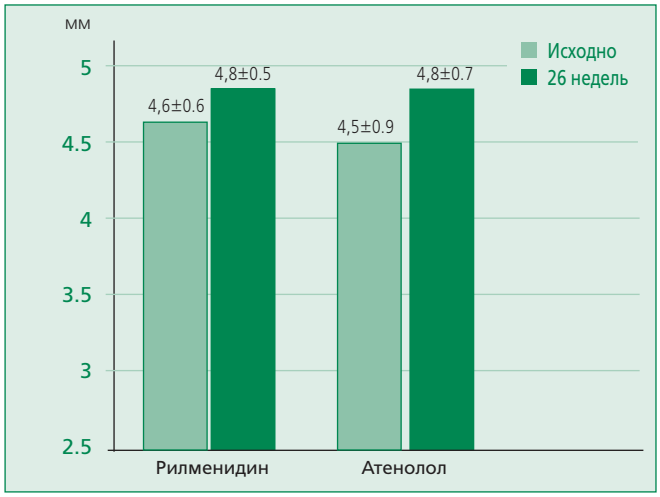


Рис. 2. Изменение диаметра плечевой артерии на фоне терапии

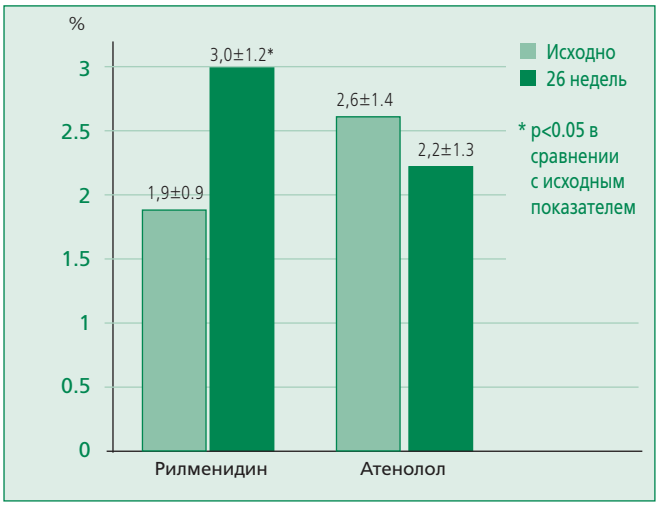


Рис. 3. Динамика эндотелийзависимой вазодилатации на фоне терапии

Обсуждение

Исследование посвящено метаболическим и органопротективным эффектам относительно нового класса антигипертензивных препаратов. Благодаря внедрению агонистов имидазолиновых рецепторов последнее десятилетие стало буквально «ренессансом» центрально действующих антигипертензивных средств [40]. Хотя конкретное место этих препаратов в лечении АГ пока остается не вполне ясным, надеемся на их более широкое использование.

Показан сопоставимый антигипертензивный эффект рилменидина и атенолола («золотого стандарта» в лечении АГ) по данным как офисных измерений АД, так и СМАД. Аналогичные результаты были получены ранее, но при более кратковременных наблюдениях [41]. В то же время атенолол существенно снижал ЧСС, чего не наблюдалось на фоне лечения рилменидином. Последнее обстоятельство свидетельствует о преимущественно вазодилатирующем эффекте препарата, как основе гемодинамического антигипертензивного действия. Следует упомянуть о лучшей переносимости рилменидина в исследуемой группе, несмотря на то, что объем выборки не позволил подтвердить это статистическими данными. Однако хорошая переносимость препарата была уже ранее показана в ряде исследований на более крупных выборках [42].

Данное исследование продемонстрировало позитивные метаболические эффекты рилменидина: снижение гиперинсулинемии и гипергликемии, улучшение липидного спектра крови – факторов, входящих в состав метаболического синдрома. Несмотря на то, что данные эффекты были получены не в специально отобранной выборке больных с метаболическим синдромом и прогностическое значение этих эффектов неизвестно, они могут указывать на возможности

рилменидина в коррекции сопутствующих факторов риска у больных АГ, включая профилактику развития сахарного диабета. Благоприятные метаболические изменения в результате лечения рилменидином уже были продемонстрированы ранее в сравнительных исследованиях с амлодипином и каптоприлом [9, 44]. Даже при сравнении с такими метаболически нейтральными препаратами, как блокаторы кальциевых каналов и иАПФ, рилменидин имеет преимущества в отношении метаболических эффектов. Эти данные, как и данные, полученные в нашем исследовании, могут свидетельствовались в пользу широкого применения препарата у больных АГ и сопутствующими метаболическими расстройствами.

Гиперактивность СНС, наблюдаемая при ожирении, гипертензии и инсулинорезистентности, может считаться особым показанием к назначению селективных агонистов имидазолиновых рецепторов в качестве патогенетически оправданной антигипертензивной терапии. Сопоставимый эффект рилменидина при сравнении с лизиноприлом был недавно показан у больных с метаболическим синдромом. [45]. В последнем исследовании также сделан вывод о преимуществах применения данного класса препаратов при метаболических нарушениях. Метаболические эффекты другого представителя данного класса препаратов - моксонидина также изучались и были получены позитивные результаты [46].

В настоящем исследовании получены данные о позитивных эффектах рилменидина на сердечно-сосудистое ремоделирование. Что касается уменьшения ГЛЖ, то подобный эффект уже был показан ранее в целом ряде работ и степень регресса ГЛЖ достигала 16% [44] или даже 18,6% [47] в течение 1 года лечения. Моксонидин в этом отношении изучен в меньшей степени. В нашем исследовании наблюдалось уменьшение ИММЛЖ на 9,6% за 26-недельный период, что было существенно больше в сравнении с атенололом. Эти различия отмечены на фоне сопоставимого снижения АД, что может свидетельствовать о наличии у рилменидина негемодинамических антигипертрофических эффектов. Определенным ограничением исследования в плане анализа эффектов терапии на ГЛЖ и толщину КИМ явилась относительно небольшая его продолжительность, так как 1 год терапии считается оптимальным сроком для получения подобной информации [48]. Тем не менее, существенное уменьшение ГЛЖ даже за 6 мес терапии является убедительным свидетельством позитивного влияния препарата на процессы ремоделирования сердца и сосудов, хотя степень этого влияния еще должна быть оценена в более крупных исследованиях.

Наиболее интересными являются данные в отношении динамики толщины комплекса интима-медиа, так как подобные эффекты в литературе не описаны. Наиболее логичным объяснением полученных данных является уменьшение активности симпатической нервной системы в результате приема рилменидина, которая является одним из важнейших стимулов гипертрофии сердца и сосудистой стенки. Не исключается, что различия в сравнении с атенололом могут объясняться участием в развитии ГЛЖ механизмов, опосредованных не только β_1-, но и α_1-рецепторов [49, 50]. Другое объяснение лежит в области взаимодействия гиперинсулинемии, гипертрофии левого желудочка и симпатической гиперактивности [51]. Позитивные метаболические эффекты могли привести и к гораздо большему органопротективному действию препарата.

Выявленные различия в эффекте на функцию эндотелия могут быть объяснены легче. Известно, что β-адреноблокаторы оказывают неблагоприятное действие на состояние эндотелия [52]. Улучшение эндотелийзависимой вазодилfтации на фоне терапии рилменидином может объясняться прямым снижением симпатической стимуляции и позитивными метаболическими изменениями, которые тесно связаны с эндотелиальной функцией. В настоящее время дисфункция эндотелия рассматривается как независимый негативный фактор риска [16], и, соответственно, ее коррекция в процессе терапии может считаться дополнительным аргументом в пользу преимуществ рилменидина в лечении АГ. Более того, недавно выполненный мета-анализ свидетельствует о более высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на фоне терапии атенололом в сравнении с другими антигипертензивными препаратами, что можно объяснить неблагоприятными эффектами на эндотелиальную функцию [53].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что центральное ингибирование гиперактивности СНС оказывает благоприятные эффекты на углеводный и липидный обмен. При этом антигипертензивный эффект данной группы препаратов сопоставим с эффектами бета-блокаторов. Более того, рилменидин также улучшает сердечно-сосудистое ремоделирование и может способствовать нормализации функции эндотелия, что говорит о его оранопротективном действии. Все это указывает на необходимость более широкого применения селективного агониста имидазолиновых рецепторов рилменидина в лечении АГ у больных с сопутствующими метаболическими изменениями и признаками сердечно-сосудистого ремоделирования.

Литература

1. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care 1998; 21:597-603.
2. Lindholm LH, Ibsen T Dahlof B.Devereux RB, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patents with diabetes in the Losartan Intervention For End-point reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359:1004-1010.
3. Bousquet P, Dontenwill M, Greney H, Feldman J. Imidazoline Receptors in Cardiovascular and Metabolic Diseases. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35, Suppl. 4: 21-25.
4. Krentz AJ, Evans AJ. Selective imidazoline receptors agonists for metabolic syndrome. Lancet 1998; 351: 152-54.
5. Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomized, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. BMJ 1989;.298:1152.-1157.
6. Lithell H, Pollare T, Vessby B. Metabolic effects of pindolol and propranolol in a double-blind cross-over study in hypertensive patients. Blood Press 1992;1:92-101.
7. Reneland R, Alvarez E, Andersson PE, et al. Haenni A, Byberg L, Lithell H. Induction of insulin resistance by beta-blockade but not ACE-inhibition: long-term treatment with atenolol or trandolapril. J Hum Hypertens 2000;14:175-180.
8. 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: 2981-97.
9. De Luca N, Izzo R, Fontana D, Iovino G, Argenciano l Vecchione C, Trimarco B. Hemodynamic and metabolic effect of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A Double-Blind Parallel Study versus amlodipine. J Hypertens 2000; 18: 10.
10. Koren MJ, Savage DD, Casale PN, Mensah GA, Ganau A, Devereux RB. Changes in left ventricular mass predict risk in essential hypertension. Circulation 1990; 82:III29
11. Levy D, Salomon M, D'Agonistino R, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. Circulation 1994; 90:1786-1793.
12. Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnstone D, Pogue J, Yi Q, Bosch J et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of elecrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin enzyme inhibitor, ramipril. Circulation 2001; 104:1615-1621.
13. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabity-Rosei E.et al. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. J Hypertens 1995;13:1091-1097
14. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni I, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. Circulation 1998; 97: 48-45.
15. Bots ML, Dujk JM, Oren A, Grogge D. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. J Hypertens 2002; 20:2317-2326.
16. Perticone F, Cerevalo R, Rujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A. et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. Circulation 2001;104:191-196.
17. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double-blind studies. JAMA 1996; 275:1507-1513.
18. Jennings G, Wong J. Regression of Left ventricular hypertrophy in hypertension: changing patterns with successive meta-analysis. J Hypertens 1998 Supp l; 16:S29-S34.
19. Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients - A metanalysis of 109 treatment studies. Am J Hypertens 1992;5:95-110.
20. Cruickshank JM, Lewes J, Moore EV, Dodd C. Reversibility of left ventricular hypertrophy by different types of antihypertensive therapy. J Hum Hypertens 1992; 17:85-90.
21. Schmeider RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy: analysis of 412 published studies. Am J Hypertens 1994;7:25A.
22. Schmeider RE, Schillaci MP, Klingbeil A, Martus P. Update of Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996) Nephrol Dial Transplant 1998; 13:564-569.
23. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. Circulation 2002;106:2422-2427.
24. Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The verapamil in hypertension and atherosclerosis study (VHAS): results of the long-term randomized treatment with either verapamil or chlortalidone on carotid intima-media thickness. J Hypertens 1998;16:1667-1676.
25. Pitt B, Byington RP, Rurberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT investigators. Circulation 2000;102:1503-1310.
26. Koldas L, Ayan F, Ikitimur B. Short term effects of rilmenidine on left ventricular hypertrophy and systolic and diastolic function in patients with essential hypertension. Jpn Heart J 2003;44:693-704.
27. Farsang C, Lengyel M, Borbas S, Zorandi A, Dienes BS; VERITAS Investigators. Value of rilmenidine therapy and its combination with perindopril on blood pressure and left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension (VERITAS). Curr Med Res Opin 2003;19:205-217.
28. 2003 European Society of Hypertension –European Society of cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension J Hypertens 2003, 21:1001-1053.
29. O'Brien E, Mee F, Atkins N, O'Mally K. Accuracy of the SpaceLabs 90207 determined by the British Hypertension Society Protocol. J Hypertens 1991; 9:573-574.
30. Seltzer S, Allen W, Herron A. Insulin secretion in response to glycemic stimulus. J Clinical Invest 1967;40:323-335.
31. Friedewald WT, Levy RI, Freidricksen DS. Estimation on the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18:499-502.
32. Devereux RB, Reicheck N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in men. Circulation 1977;55:613-618.
33. Dubois D, Dubois F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight are known. Arch Intern Med 1916; 17:863-871.
34. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. Am J Cardiol 1986; 7:639-650.
35. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of arterial wall: the direct measurement with ultrasound imaging. Circulation 1986;74:1339-1408.
36. Salonen R, Hapenen A, Salonen JM. Measurement of intima-media thickness of common carotid arteries with high resolution B-mode ultrasonography: inter and intraobsever variability. Ultrasound Med Biology 1991;17:225-230.
37. Mercuri M., Devi K. Quantitative ultrasonographic evaluation of the carotid arteries in hypertension. J Cardiovasc Risk 1995;2:27-33.
38. Celermajer DS. Soresen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340:1111-1115
39. Lind L, Hall J, Larsson A, Annuk M, Fellstrom B, Lithell H. Evaluation of endothelium-dependent vasodilatation in the human peripheral circulation. Clin Physiol 2000;20 Suppl.6:440-448.
40. Van Zwieten PA. The Renaissance of centrally acting antihypertensive drugs. J Hypertens 1999; 17 Suppl.3: 15-21.
41. Dallocchio M, Gosse P, Fillastre JP. Rilmenidine, a new antihypertensive agent in the first line treatment of essential hypertension. Presse Med 1991; 20: 1265-71.
42. Luccioni R. Efficacy and acceptability of rilmenidine in 18235 patients over one year. Presse Med, 1995; 124: 1827-64.
43. Scemama M, Fevrier B, Beucler I, Dairou R. Lipid profile and antihypertensive efficacy in hyperlipidemic hypertensive patients: comparison of rilmenidine and captopril. J Cardiovasc Pharacol 1995; 26(Suppl 2)S34-S39.
44. Sadowski Z, Szweld H, Kuch-Wocail,. Kubasik A, Januszewicz W, Krupa-Wojciechowska B.et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients after 1 year of treatment with rilmenidine: a double-blind, randomized, controlled study. J Hyperten 1998;16 Suppl 3:S29-35.
45. Anichkov DA, Shastak NA, Schastnaya OV. Comparison of rilmenidine and lisinopril on ambulatory blood pressure and plasma lipids and glucose levels in hypertensive women with metabolic syndrome. Curr Med Res 2005; 21:113-119.
46. Haenni A, Litchel H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin resistant hypertensives. J Hypertens 1999; 17 Suppl. 3:S29-35.
47. Farsang C, Lengyel M, Borbas S. Value of rilmenidine therapy and its combination with perindopril on blood pressure and left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension (VERITAS). Current Med Research and Opinion 2003;19:206-217)
48. Devereux RB, Dahlof B. Requirements for an informative trial on left ventricular hypertrophy regression. J Hum Hypertension 1994; 8:735-739.
49. Simpson P. Norepinephrine-stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells is an adrenergic response. J Clin Invest 1983;72:732-738.
50. Sen S, Tarazi RC. Reversal of the myocardial hypertrophy and influence of the adrenergic system. Am J Physiol 1983;244:H97-H101.
51. Palatini P, Majahalme S, Amerena J, Nesbitt S, Vriz O, Michieletto M, Krause L, Julius S. Determinants of left ventricular structure and mass in young subjects with sympathetic overactivity. The Tecumseh Offspring Study. J Hypertension 2000;18:769-776.
52. Millgard J, Lind L. Divergent effects of different antihypertensive drugs on endothelium-dependent vasodilatation in the human forearm. J Cardiovasc Pharmacol 1998; 32:406-412.
53. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 2004; 364:1684-1689.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЭНАЛАПРИЛА И НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ, ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ, МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

М.Н. Мамедов, Т.В. Эктова, О.А. Литинская, Т.Ш. Джахангиров, О.В. Косматова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва
Научно-исследовательский институт кардиологии им. Д.М. Абдуллаева МЗ Республики Азербайджан, Баку

Сравнительная оценка влияния эналаприла и неконтролируемой гипотензивной терапии на инсулинорезистентность, функцию эндотелия, маркеры воспаления и активность тромбоцитов у больных метаболическим синдромом

М.Н. Мамедов, Т.В. Эктова, О.А. Литинская, Т.Ш. Джахангиров, О.В. Косматова
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва.
Научно-исследовательский институт кардиологии им. Д.М. Абдуллаева МЗ Республики Азербайджан, Баку

Цель. Оценить влияния эналаприла и неконтролируемой гипотензивной терапии на инсулинорезистентность, функцию эндотелия, маркеры воспаления и активность тромбоцитов у больных метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. В открытое параллельное контролируемое исследование был включен 41 больной (21 женщина и 20 мужчин, в возрасте 58±2 лет) МС согласно критериям III отчета Образовательной программы США по холестерину (2001). Пациенты были разделены на 2 группы. 1-я группа принимала эналаприл (Энам, Dr. Reddy's) 10 мг/сут с дальнейшим титрованием дозы до 20 мг/сут. 2-я группа получала прежнюю гипотензивную терапию (15% - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 15% - в-адреноблокаторы, 15% - диуретики и 20% больных - комбинированную терапию). Срок исследования составил 12 нед.

Результаты. Терапия эналаприлом в течение 3 мес привела к достоверному снижению систолического и диастолического артериального давления (АД) на 13 и 9% соответственно. В контрольной группе уровень АД снизился незначительно (на 4,5 и 2% соответственно). Отношение плазменной концентрации глюкозы к инсулину в 1 группе увеличилось на 14% натощак и на 25% ($p<0,05$) через 2 ч после перорального приема глюкозы, в то время как во 2 группе было отмечено снижение этих показателей на 12 и 5% соответственно. Это свидетельствует о том, что лечение эналаприлом, в отличие от неконтролируемой гипотензивной терапии, привело к снижению инсулинорезистентности. По данным манжеточной пробы, выявлено существенное увеличение прироста диаметра плечевой артерии в группе больных, получавших эналаприл (12% до лечения и 17% после лечения), а при обычной гипотензивной терапии этот параметр практически не изменился (13 и 13,8% соответственно). В 1 группе отмечено снижение уровня С-реактивного белка на 48% ($p<0,05$), а во 2 группе – небольшое повышение уровня этого маркера. Функциональная активность тромбоцитов в обеих группах достоверно не изменилась.

Заключение. Наряду с выраженным гипотензивным эффектом, монотерапия эналаприлом превосходит обычную гипотензивную терапию в снижении инсулинорезистентности и активности хронического субклинического воспалительного процесса, а также по степени улучшения эндотелийзависимой вазодилатации.

Ключевые слова: метаболический синдром, эналаприл, эндотелийзависимая вазодилатация, С-реактивный белок, инсулинорезистентность

РФК 2006; 2: 18–24

Comparison of effects of enalapril and uncontrolled antihypertensive therapy on insulin resistance, endothelium function, markers of inflammation and platelet activity in patients with metabolic syndrome.

M.N. Mamedov, T.V. Ektova, O.A. Litinskaya, T.Sh. Dzhakhangirov, O.V. Kosmatova
State Research Center of Preventive Medicine, Roszdrav, Moscow
Research Institute of Cardiology named after D.M. Abdullaev, Azerbaijan, Baku

Aim. To assess influence of enalapril and uncontrolled antihypertensive therapy on insulin resistance, endothelium function, markers of inflammation, and platelet activity in patients with metabolic syndrome (MS).

Material and methods. 41 patients with MS (21 women and 20 men, aged 58±2 years) were included into open parallel controlled study. MS was defined according to III report of USA Educational Program on cholesterol (2001). Patients were divided into 2 groups. Patients of the 1st group received enalapril (Enam, Dr. Reddy's) 10 mg daily with further dose titration to 20 mg daily. Patients of the 2nd group continued receiving the same antihypertensive therapy as before (15% - inhibitors of angiotensin converting enzymes, 15% - в-blockers, 15% - diuretics, and 20% of patients - combined therapy). Study duration was 12 weeks.

Results. Therapy with enalapril during 3 months resulted into significant decrease in systolic and diastolic blood pressure (BP) by 13 and 9% respectively. BP level decreased insignificantly (by 4,5 and 2% respectively) in controlled group. Ratio of plasma concentration of glucose to insulin in the 1st group increased by 14% before glucose load, and by 25% ($p<0,05$) 2 hours after peroral glucose load, while in the 2nd group decrease in these figures was noted by 12 and 5% respectively. This shows that treatment with enalapril, unlike uncontrolled antihypertensive therapy, lead to decrease in insulin resistance. Cuff test revealed significant increase in growth of brachial artery diameter in the group of patients, who received enalapril (12% before treatment, and 17% after treatment). Regular antihypertensive therapy didn't change this parameter significantly (13 and 13,8% respectively). C-reactive protein level decreased by 48% ($p<0,05$) in the 1st group. Insignificant increase of this marker's level was observed in the 2nd group. Platelet functional activity in both groups didn't change significantly.

Conclusion. Together with strong antihypertensive effect, enalapril monotherapy is more efficient than regular antihypertensive therapy in reducing insulin resistance and chronic subclinical inflammation, as well as it has priority in improving endothelium depending vasodilatation.

Key words: metabolic syndrome, enalapril, endothelium depending vasodilatation, C-reactive protein, insulin resistance

Rational Pharmacother. Card. 2006; 2: 18–24

На протяжении последних десятилетий в результате широкомасштабных эпидемиологических и клинических исследований выявлено около 300 факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Их делят на несколько подгрупп: корригируемые и некорригируемые, распространенные и клинически незначимые, традиционные и новые и т.д. [1]. Все больше внимания уделяется изучению взаимосвязи классических (артериальная гипертония, дислипидемия, сахарный диабет) и новых факторов риска (дисфункция эндотелия, абдоминальное ожирение, тревожно-депрессивное состояние), поскольку доказано, что именно их сочетание определяет суммарный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, связанных с атеросклерозом. G. Reaven [2] рассматривает метаболический синдром (МС) как интегральное состояние традиционных и новых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, где основным пусковым звеном является инсулинорезистентность. Это артериальная гипертонии (АГ), дислипидемия (высокий уровень триглицеридов и холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), низкий уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП)), абдоминальное ожирение и нарушение толерантности к углеводам.

В популяционном исследовании, проведенном в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины, было выявлено, что у лиц с сочетанием АГ, дисдипидемии и ожирения, эндотелийзависимая вазодилатация была в 2,5 раза меньше, чем у лиц без факторов риска. Установлена достоверная связь дисфункции эндотелия с АГ, дислипидемией и нарушением толерантности к углеводам [3]. Согласно современным представлениям, под дисфункцией эндотелия подразумевается нарушение равновесия между продукцией вазодилатирующих (оксид азота или NO, простациклин, эндотелиальный гиперполяризующий фактор) и вазоконстриктивных (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан) факторов. В механизме нарушения эндотелиальной функции важную роль играют уменьшение синтеза и усиление распада универсального биологического ангиопротективного фактора NO. Помимо регуляции периферического сопротивления и базального тонуса сосудов (за счет снижения концентрации кальция в цитоплазме), NO тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, ингибирует синтез и экспрессию цитокинов и молекул адгезии, снижает агрегацию и адгезию тромбоцитов, что в итоге оказывает антиатеросклеротическое действие [4, 5]. Существует прямая линейная зависимость между выраженностью инсулинорезистентности и дисфункцией эндотелия. В экспериментальных условиях было доказано, что гиперинсулинемия и гипергликемия приводят к интенсивному образованию свободных радикалов, усилению выработки эндотелина и тромбоксана А2, в результате чего ускоряется перекисное окисление ЛНП, ингибируется активность NO, усиливается проницаемость сосудистой стенки для богатых холестерином липопротеидов и макрофагов, что сопровождается активацией факторов свертывания [4]. Таким образом, при МС на фоне инсулинорезистентности наряду с метаболическими нарушениями усиливается дисфункция эндотелия, которая способствует развитию атеросклеротических изменений в интиме сосудов.

В последних Европейских рекомендациях по контролю АГ было определено важное клиническое значение метаболических нарушений, дисфункции эндотелия и их коррекции при проведении антигипертензивной терапии. Соответственно для коррекции МС должны применяться препараты с широким спектром метаболически положительных воздействий, которые в конечном счете могут привести к ангиатерогенному действию и предупреждению сердечно-сосудистых осложнений [3]. С этой точки зрения, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) наряду с антагонистами кальция и антагонистами рецепторов к ангиотензину II рассматриваются как препараты выбора для лечения АГ в рамках МС. Имеются 2 возможных механизма влияния ингибиторов АПФ на метаболические нарушения и дисфункцию эндотелия: 1) блокада образования ангиотензина II, который рассматривается как индуктор оксидативного стресса, снижающий активность NO; 2) повышение уровня брадикинина, который стимулирует высвобождение эндотелийзависимых факторов релаксации и улучшает чувствительность тканей к инсулину [6]. Однако контролируемые клинические исследования, посвященные изучению действия ингибиторов АПФ на эндотелий и метаболические нарушения у больных МС, малочисленны.

Целью исследования явилась оценка влияния эналаприла и неконтролируемой гипотензивной терапии на инсулинорезистентность, функцию эндотелия, маркеры воспаления и активность тромбоцитов у больных МС.

Материал и методы

290 больных АГ 1-2 степени (ВОЗ/МОАГ, 1999) продолжительностью не менее 5 лет, обратившихся в Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины из московских поликлиник, прошли скрининговое обследование для выявления МС. Для диагностики МС использовались критерии III отчета Образовательной программы США по холестерину (2001), согласно которым наличие 3 и более из 5 перечисленных ниже критериев

позволяет поставить этот диагноз: 1) абдоминальное ожирение - окружность талии у мужчин >102 см, у женщин >88 см, 2) гипертриглицеридемия >1,69 ммоль/л, 3) уровень ХС ЛВП у мужчин <1,04 ммоль/л, у женщин <1,29 ммоль/л, 4) АГ - уровень артериального давления ⩾130/85 мм рт.ст. и 5) гликемия натощак ⩾6,1 ммоль/л [7].

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

В исследование был включен 41 больной МС (21 женщина и 20 мужчин) в возрасте 40-65 лет (в среднем, 58±2 лет). Клиническая характеристика больных представлена в табл.1. После "отмывочного" периода (7 дней) пациенты путем рандомизации были разделены на 2 группы – основную и контрольную. Больные основной группы (n=21, 11 женщин и 10 мужчин) в качестве монотерапии получали эналаприл (Энам, Д-р Редди'с) в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Через 2 недели при не достижении целевых уровней АД производилось титрование дозы препарата до 20 мг/сут в 2 приема (10 мг утром и вечером). Больные контрольной группы (n=20, 10 мужчин и 10 мужчин) находились под наблюдением и получали прежнюю терапию. Срок наблюдения составил 12 нед.

До и после исследования проводили опрос больных, у них измеряли артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), рассчитывали индекс массы тела, отношение окружности талии к окружности бедер, оценивали функциональное состояние эндотелия, определяли параметры липидного спектра крови, уровень С-реактивного белка, агрегацию тромбоцитов, рассчитывали отношение концентраций глюкозы и инсулина натощак и через 2 ч после перорального приема 75 г глюкозы в тесте толерантности к глюкозе (ТТГ).

Больные были опрошены по подготовленной ав-

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика больных метаболическим синдромом

Характеристика пациентов	Основная группа, n=21	Контрольная группа, n=20
Систолическое АД, мм рт ст	159±3	154±3
Диастолическое АД, мм рт ст	97±2	96±1
Индекс массы тела, кг/м2	32,2±0,9	31,3±1,4
Окружность талии, см	108±2	107±4
Общий холестерин, ммоль/л	7,7±0,5	7,6±0,7
Триглицериды, ммоль/л	3,8±0,5	3,6±0,8
Холестерин ЛВП, ммоль/л	0,95±0,08	1,02±0,12
Инсулин, мкед/мл	25,2±6	23,7±3,8
Глюкоза натощак, мг/дл	102±4	95±4
Глюкоза через 2 часа после грузки глюкозой, мг/дл	154,4±9,2	147,7±7
Пол (м/ж)	10/11	10/10
Наличие ишемической болезни сердца (стенокардия напряжения и/или перенесенный инфаркт миокарда), n (%)	11 (55%)	6 (30%)
Наследственная отягощенность по ишемической болезни сердца, АГ, сахарному диабету, %	54%; 69%;15%	51%;33%;8%
Курение, n (%)	4 (19%)	3 (15%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта, n (%)	2 (9%)	1(5%)
Заболевания опорно-двигательной системы, n (%)	12(57%)	5(25%)
Заболевания мочеполовой системы, n (%)	1 (4%)	1 (5%)
Заболевания щитовидной железы, n (%)	3(14%)	2(10%)
Лекарственные препараты до отмывочного периода, n (%)		
Гипотензивные препараты		
Ингибиторы АПФ	4(19%)	3(15%)
Бета-блокаторы	9(42%)	3(15%)
Диуретики	2(9%)	3(15%)
Комбинированная терапия	5(24%)	4(20%)
Статины	1(4%)	1(5%)
Антиагреганты	1(4%)	2(10%)
Нитраты	1(4%)	2(10%)

торами русифицирванной версии стандартного опросника ARIC (семейный анамнез, статус курения, потребление алкоголя, диетологический опрос, опросник Роуза, неврологический и диабетический статус, опрос о течении АГ и сопутствующих заболеваниях).

Во время визитов измеряли офисное АД ртутным манометром с точностью до 2 мм рт.ст. двукратно с 5-минутным интервалом в положении сидя в покое. Систолическое АД (САД) фиксировали при появлении I тона Короткова (I фаза), диастолическое АД (ДАД) – при исчезновении тонов (V фаза). Для анализа использовали среднюю величину 4 измерений.

Для оценки функционального состояния сосудистого эндотелия определялась эндотелийзависимая вазодилатация по изменению диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией (в процентах) с помощью ультразвукового исследования высокого разрешения на аппарате Acuson 128xP10 США.

Концентрацию глюкозы в плазме венозной крови исследовали глюкозооксидазным методом на глюкометре Эксан-Г натощак и через 120 мин после приема 75 г глюкозы в ТТГ.

Содержание иммунореактивного инсулина в плазме крови определяли натощак и через 120 мин после приема 75 г глюкозы в ТТГ с использованием стандартных радиоиммунных наборов Abbott (США) на автоматическом иммуноанализаторе Axcem (США) иммуноферментным флюоресцентным поляризационным методом.

Концентрацию С-реактивного белка в плазме венозной крови определяли иммунотурбодиаметрическим методом с антителами на латексных частицах реактивами фирмы "Roche" на автоанализаторе Hitachi 912 (США).

Агрегацию тромбоцитов оценивали по изменению светорассеяния на автоматическом двухканальном лазерном анализаторе Biola. Для исследования спонтанной агрегации тромбоцитов анализировали агрегационную кривую, записанную в течение 10 мин без индукторов. Кроме того, измеряли индуцированную агрегацию тромбоцитов. В качестве индуктора применяли аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 2 мкМ.

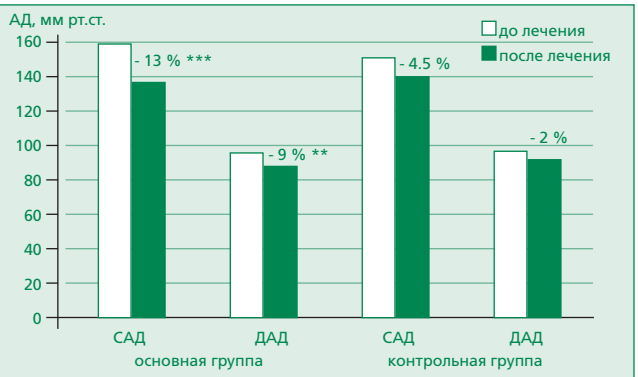
Полученные данные представлены в виде M±m. Результаты обработаны с помощью пакета прикладных программ Statistica 5. Достоверность различий оценивали с помощью двух методов: вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента для независимых выборок и метода Вилкоксона для парных случаев непараметрических распределений. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Влияние двух видов гипотензивной терапии на уровень АД и инсулинорезистентность. Исходно пациенты обеих групп не различались по среднему уровню основных показателей, таких как уровень АД, индекс массы тела, отношение окружности талии к окружности бедер, липидный спектр, концентрация глюкозы, инсулина натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозой (табл. 1). Это позволяет провести сравнительный анализ для оценки метаболических и сосудистых эффектов 2 видов гипотензивной терапии: монотерапии эналаприлом с достижением целевого уровня АД и неконтролируемой гипотензивной терапии. Клинически пациентов с МС можно охарактеризовать как больных, страдающих мягкой АГ (только 20% больных имели умеренную АГ), в сочетании с абдоминальным ожирением, смешанной дислипидемией и нарушением толерантности к глюкозе, что в совокупности увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений в 2-3 раза. На фоне 12-недельной гипотензивной терапии в основной группе (рис. 1), пациенты которой получали эналаприл в средней дозе 17±1 мг/сут, САД достоверно снизилось на 13% ($p<0,001$), ДАД - на 9% ($p<0,01$). В контрольной группе в целом 65% больных получали различные гипотензивные препараты, что привело к незначительному снижению САД и ДАД (на 4,5 и 2% соответственно). Индивидуальный анализ показал, что в основной группе целевой уровень АД достигнут у 65% больных, в контрольной группе у 20%.

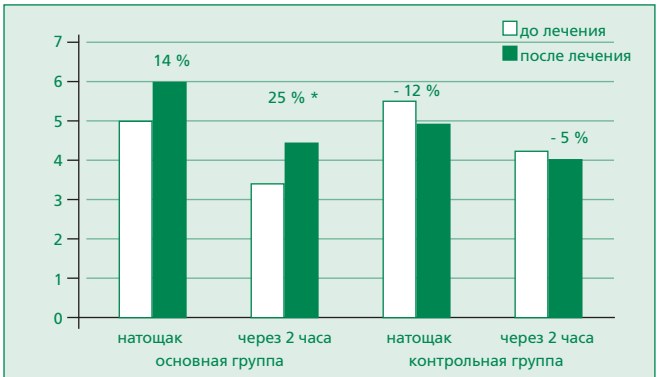
Расчет отношения глюкозы (мг/дл) к инсулину (мкед/мл) рассматривается как один из доступных методов оценки инсулинорезистентности в клинико-амбулаторных условиях. По данным F. Caro [8], значение отношения глюкозы к инсулину натощак менее 6 рассматривается как инсулинорезистентность. Подобное отношение через 2 ч после приема глюкозы ТТГ позволяет определить постпрандиальную инсулинорезистентность. В настоящем исследовании в группе больных, получавших эналаприл, было отмечено увеличение отношения глюкозы к инсулину на 14% натощак (рис. 2) и на 25% ($p<0,05$) через 2 ч после перорального приема 75 г глюкозы, что указывает на улучшение инсулинстимулированного поглощения глюкозы (повышение чувствительности к инсулину). В контрольной группе были получены противоположенные результаты: недостоверная тенденция к уменьшению отношения глюкозы к инсулину на 12% натощак и на 5% через 2 ч после нагрузки глюкозой в ТТГ.

Таким образом, полученные результаты позволяют говорить о преимуществе применения эналаприла в дозе 17±1 мг/сут во влиянии на АД и инсулинорезистентность в сравнении с обычной неконтроли-



**p<0,01, *** p<0,001 достоверность различия по сравнению с исходным уровнем. САД - систолическое АД; ДАД – диастолическое АД

Рисунок 1. Динамика офисного АД на фоне 12-недельной контролируемой и неконтролируемой гипотензивной терапии



* p<0,05 достоверность различия по сравнению с исходным уровнем

Рисунок 2. Динамика соотношения глюкозы к инсулину натощак и через 2 часа после пероральной нагрузки глюкозой на фоне гипотензивной терапии

руемой гипотензивной терапией у больных МС.

Динамика эндотелийзависимой вазодилатации на фоне гипотензивной терапии. Для оценки функционального состояния эндотелия широко применяется манжеточная проба, которая позволяет оценивать степень эндотелиальной вазодилатации в условиях реактивной гиперемии. По данным D. Newby и соавт. [9], прирост диаметра плечевой артерии на 4-8% является признаком улучшения эндотелиальной функции, при этом фоновая вариабельность составляет 1%.

Для оценки потокзависимой вазодилатации в условиях реактивной гиперемии плечевой артерии измеряются диаметр и скорость кровотока в плечевой артерии до, сразу и через 60 с после манжеточной окклюзии продолжительностью 4-5 мин. По исходным параметрам группы больных были сопоставимы (табл. 2). В основной группе на фоне 3-месячной терапии эналаприлом исходный диаметр плечевой артерии не изменился, при этом скорость кровотока достоверно увеличилась на 13%. Отмечено статистически значимое увеличение диаметра плечевой артерии на 8% и скорости кровотока на 13% на фоне реактивной гиперемии по сравнению с их значениями до лечения. В основной группе скорость кровотока и диаметр плечевой артерии через 60 с после манжеточной пробы увеличились на 20% (p<0,05) и 8% соответственно. В группе больных с неконтролируемым лечением эти показатели существенно не изменились. Более того, выявлено достоверное увеличение диаметра плечевой артерии после гиперемии в основной группе по сравнению с контролем (p<0,05). Необходимо отметить, что на фоне гипотензивной терапии изменение скорости кровотока почти в 2 раза опережало увеличение диаметра плечевой артерии.

В контрольной группе произошло недостоверное увеличение (6%) прироста диаметра плечевой арте-

Таблица 2. Показатели манжеточной пробы на фоне 12-недельной терапии эналаприлом у больных МС

Параметры		Основная группа		Контрольная группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Диаметр плечевой артерии, мм	исходно	4,5±0,14	4,56±0,17	4,26±0,16	4,4±0,1
	реактивная гиперемия	5,1±0,16	5,5±0,14*#	5,04±0,71	5,12±0,13
	через 60 секунд после компрессии	4,9±0,15	5,3±0,17*	4,52±0,11	4,92±0,15*
Скорость кровотока, м/с	исходно	0,47±0,02	0,53±0,03*	0,49±0,03	0,47±0,04
	реактивная гиперемия	1,08±0,04	1,22±0,07*	1,12±0,06	1,12±0,05
	через 60 секунд после компрессии	0,56±0,03	0,67±0,03**	0,55±0,06	0,6±0,05

* p<0,05; ** p<0,01 достоверность различия по сравнению с состоянием до лечения

# p<0,05 достоверность различия между группами

Таблица 3. Показатели агрегационной способности тромбоцитов у больных с метаболическим синдромом на фоне 12-недельного лечения

Параметры	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Количество тромбоцитов, тыс/мкл	374±44	317±28	338±58	367±40
Спонтанная агрегация, отн/ед	1,36±0,11	1,26±0,11	1,28±0,05	1,25±0,13
Максимальная степень агрегации при добавлении АДФ, %	21,1±5,6	18,8±5,3	22,2±6,3	22,7±7,4

рии на фоне проведенной терапии, поскольку до и после лечения этот параметр составлял 12 и 13,8% соответственно (рис. 3). В группе больных, получавших эналаприл, до лечения прирост диаметра плечевой артерии в среднем составил 12%, на фоне лечения отмечено его увеличение до 17%, причем увеличение диаметра плечевой артерии было статистически значимым по сравнению с показателями контрольной группы (p<0,05).

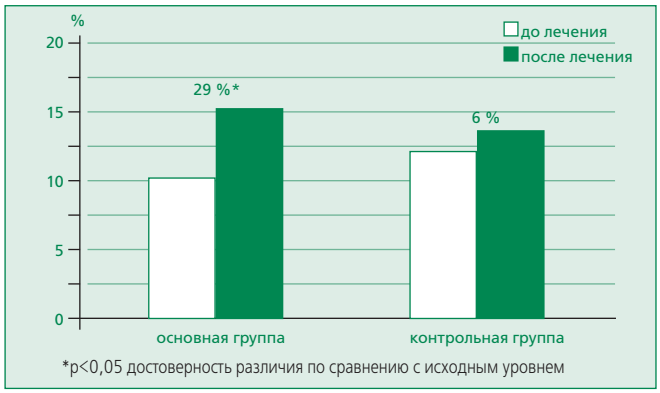


Рисунок 3. Прирост диаметра плечевой артерий на фоне гипотензивной терапии

Влияние гипотензивной терапии на уровень С-реактивного белка и агрегацию тромбоцитов у больных с МС. К настоящему времени накоплены данные о существенной роли хронического субклинического воспаления сосудистого эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом. В мета-анализе 6 крупных проспективных исследований продолжительностью 3-17 лет было установлено, что С-реактивный белок является информативным и легко определяемым маркером воспалительного процесса. С одной стороны, С-реактивный белок имеет достоверную связь с известными факторами риска (АГ, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение уровня гомоцистеина, курение), а с другой, является независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом. Анализируя результаты исследования Woman's Health study, P. Ridker [10] пришел к выводу, что прогностическая значимость С-реактивного белка в плане развития инфаркта миокарда, инсульта и коронарной смерти превышает таковую значимость уровня ХС ЛНП. Однако одновременный учет С-реактивного белка и традиционных факторов риска позволяет улучшить прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений. Традиционно уровень С-реактивного белка в диапазоне 3-10 мг/л рассматривается как маркер высокого коронарного риска, следовательно, снижение его уровня может служить одним из важных показателей эффективности проведенной терапии [11].

В нашем исследовании у больных МС исходный уровень С-реактивного белка был высоким 5,59±1,1 и 5,4±1,5 мг/л в основной и контрольной группе соответственно (рис. 4). На фоне 12-недельной терапии в группе больных, получавших эналаприл, было отмечено снижение уровня С-реактивного белка на 48%, что оказалось достоверным по сравнению как с исходным уровнем (p<0,05), так и с его значениями в контрольной группе (p<0,05), в которой наблюдалось незначительное (8%) повышение концентрации С-реактивного белка в плазме крови.

Нарушение системы гемостаза, в частности гиперкоагуляция в сочетании с гипофибринолизом, рассматривается как один из важных элементов, ухудшающих прогноз больных МС. Выявлена прямая связь активности некоторых факторов гемостаза (ингибитор активатора плазминогена 1-го типа, VII фак-

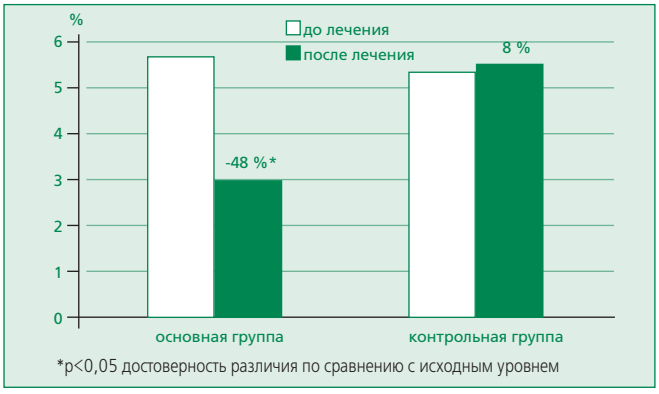


Рисунок 4. Изменение концентрации С-реактивного белка на фоне 3-месячной терапии у больных метаболическим синдромом

тор) с инсулинорезистентностью [12]. При МС в условиях дефицита эндотелиального NO и увеличения вазоактивных медиаторов усиливаются агрегация и адгезия тромбоцитов, что повышает риск тромботических нарушений. По данным литературы [13, 14], длительное лечение ингибиторами АПФ снижает активность прокоагулянтного звена гемостаза, повышает плотность α_2-адренорецепторов тромбоцитов, способствует снижению агрегации эритроцитов и тромбоцитов.

Исходно у больных МС количество тромбоцитов и их агрегационная способность были ближе к верхней границе нормы (табл. 3). На фоне 12-недельной терапии у больных, получавших эналаприл, наблюдалась тенденция к незначительному уменьшению количества тромбоцитов (на 15%), среднего радиуса агрегатов при спонтанной агрегации (на 7%), а также светопропускания при добавлении индуктора АДФ (на 10%). Однако эти данные не имели статистической значимости. В контрольной группе функциональная активность тромбоцитов практически не изменилась.

Таким образом, по сравнению с обычной гипотензивной терапией, монотерапия эналаприлом (Энам, Dr. Reddy's) приводит к существенному снижению концентрации С-реактивного белка, что сочетается с незначительным изменением функциональной активности тромбоцитов у больных МС.

В заключение можно сделать следующие выводы. В сравнительном исследовании 12-недельная монотерапия эналаприлом превосходит неконтролируемую гипотензивную терапию в снижении АД, что сочетается с более выраженным снижением инсулинорезистентности, активности хронического субклинического воспалительного процесса и улучшением эндотелийзависимой вазодилатации. Позитивные метаболические и сосудистые эффекты позволяют рассматривать ингибитор АПФ эналаприл в качестве препарата выбора при лечении АГ в рамках метаболического синдрома.

Литература

1. Vogel R.A. Coronary risk factors, endothdial function and atherosclerosis. A review. Clin Cardiol 1997;20:5:428-432.
2. Reaven G.M. Insulin resistancefcoinpensaiory hyperinsulinernia, essential hypertension, and cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab 2003;38:6:2399-2403.
3. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии. М: "Универсум Паблишинг" 2005;32-38.
4. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Бульвальцев В.И. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции. Кардиоваскулярняя терапия и профилактика 2003;2:4:26-31.
5. Britten M., Schuchinger V. The role ot endothelial function for ischemic manifestation of coronary atherosclerosis. Herz 1998;23:2:97-105.
6. Чазова И.М., Мынка В.Б., Беленков Ю.Н. Эффективность квинаприла у больных с множественными факторами сердечно-сосудистого риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004;3:6:45-52.
7. Expert Panel on Detection. Evaluation and Trestment of High Blood Cholesterol in Adufts. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program. JAMA 2001;285:2486-2497.
8. Caro F. Jose. Insulin resistance in Obese and Nonobese Man. J Clin Endocrinol Metabol 1991;73:6913-695.
9. Newby D.E., McLeod A.L., Uren N.G. Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherosclerosis. Circulation 2001;10:3915:1936-1941 .
10. Ridker P., Rifai N., Rose L. et al. Comparison of C reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med 2002;347:20:1557-1565.
11. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: новые ориентиры. Рус мед журн 2002;19:163:847-850.
12. Juhan-Vague I.,Thompson S.G. Involvement of the Hemostatic System in the Insulin Resistance Syndrome. A Study of 1500 Patients With Angina Pectoris. Arterioscler Thromb 1988;13:12:1865-1873.
13. Moller S., Stefen H., Weller P. Changes in plasma norepinephrine concentration and thrombocyte alpha2-adrenoreceptor density during long-term antihypertensive therapy with nitrendipine and captopril. J Cardiovasc Pharmacol 1994;24:3:429-433.
14. Моисеева О.М., Беркович О.А., Виллеваде С.В. и др. Динамика функционального состояния клеток крови и эндотелия у больных гипертонической болезнью на фоне терапии эналаприла малеатом. Российский кардиол. журн. 2003;6:44:33-37.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ОСОБЕННОСТИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ 48–НЕДЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЭГИЛОКОМ РЕТАРД У БОЛЬНЫХ МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

В.Э. Олейников, В.А. Буданова, А.В. Кулюцин
Пензенский медицинский институт

Клиническая эффективность и особенности приверженности 48–недельной терапии эгилоком ретард у больных мягкой и умеренной гипертонией

В.Э. Олейников, В.А. Буданова, А.В. Кулюцин
Пензенский медицинский институт

Цель. У больных артериальной гипертонией (АГ) изучить антигипертензивную эффективность метопролола длительного действия и его влияние на вариабельность сердечного ритма (ВСР). Оценить приверженность больных АГ длительной (48-недельной) терапии этим препаратом.

Материал и методы. Через 2 недели отмывочного периода 30 больным мягкой и умеренной АГ назначали метопролол длительного действия (Эгилок ретард, ЭГИС) в дозе 50–100 мг однократно в сутки. При необходимости на 2 и 8 неделях увеличивали дозу до 200 мг/сут максимально, а на 12-16 неделях добавляли гидрохлортиазид 12,5-25 мг/сут, а затем нифидипин 20 мг/сут. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и ЭКГ проводили на 24 и 48 неделях. Оценивали качество жизни больных.

Результаты. Через 48 недель лечение продолжало 22 больных (73,3%). 5 больных выбыли из исследования по причине низкой приверженности и 3 в связи с недостаточной эффективностью. Ни в одном случае не потребовалось отмены препарата из-за побочных эффектов. Монотерапия эгилоком-ретард обеспечила отличный результат у 15 (68%), а комбинированная терапия у 7 больных (32%). По сравнению с исходными данными на 48 неделе лечения отмечено достоверное снижение систолического артериального давления (АД) за сутки, день и ночь на 10,4±1,6; 11,3±1,7 и 5,2±1,9 мм.рт.ст. соответственно, также как диастолического АД на 7,7±1,1; 8,1±1,3 и 4,1±1,3 мм.рт.ст. соответственно. Значимо снизился индекс времени гипертонии по систолическому и диастолическому АД за сутки, день и ночь ($p<0,05$). Отмечена нормализация суточного профиля АД. Наблюдалась нормализация вариабельности АД и ВСР среди больных с исходными нарушениями этих показателей. Частота таких проявлений АГ, как головная боль и головокружение, снизилась на 58 % и 64% соответственно. Заметно повысилась работоспособность.

Заключение. Метопролол длительного действия (Эгилок ретард, ЭГИС) является эффективным антигипертензивным средством, обеспечивающим у больных АГ высокий уровень приверженности длительному лечению. Терапия метопрололом длительного действия особенно показана больным АГ с признаками гиперсимпатикотонии.

Ключевые слова: метопролол длительного действия, артериальная гипертония, вариабельность артериального давления, вариабельность ритма сердца, качество жизни

РФК 2006; 2: 25–31

Clinical efficacy and peculiarity of compliance with 48–week long therapy with Egilok Retard in patients with mild to moderate hypertension

V.E. Oleynikov, V.A. Budanova, A.V. Kulucin
Penza Medical Institute

Aim. To study antihypertensive efficacy of long-acting metoprolol, its influence on heart rate variability and therapy compliance in hypertensive patients during long-term (48 weeks) treatment.

Material and Methods. After 2 weeks of wash-out period 30 hypertensive patients were prescribed long-acting metoprolol (Egilok Retard, EGIS) in dose of 50-100 mg once daily. If necessary the dose was increased up to 200 mg daily on 2 or 8 week, and on 12-16 weeks hydrochlorothiazide 12,5-25 mg daily and then nifedipine 20 mg daily were added. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and daily ECG monitoring were applied on 24 and 48 weeks. Patient quality of life was estimated.

Results. In 48 weeks 22 patients (73,3%) continued the treatment. 5 patients dropped out because of low compliance and 3 patients because of low efficacy. Therapy discontinuation because of side effects was necessary in no one case. Monotherapy with metoprolol provided excellent results in 15 (68%) and combined therapy - in 7 (32%) patients. In comparison with starting data on 48 week of treatment significant reduction in 24-hour, day and night systolic blood pressure (BP) was registered on 10,4±1,6; 11,3±1,7 and 5,2±1,9 mm Hg, respectively, as well as diastolic BP on 7,7±1,1; 8,1±1,3 and 4,1±1,3 mm Hg, respectively. Time index of hypertension for 24-hour systolic and diastolic BP decreased significantly. Daily BP profile normalized. Normalization of BP and heart rate variability was observed among patients with its initial disturbances. The frequency of hypertensive symptoms such as headache and dizziness reduced on 58% and 64%, respectively. Capacity for work improved significantly.

Conclusion. Long-acting metoprolol is effective antihypertensive medicine providing high level of compliance with long-term therapy. Long-acting metoprolol is especially indicated to hypertensive patients with sympathetic system overactivity.

Key words: long-acting metoprolol, arterial hypertension, blood pressure variability, heart rate variability, quality of life

Rational Pharmacother. Card. 2006; 2: 25–31

На российском фармацевтическом рынке в настоящее время представлено большое количество антигипертензивных препаратов с высокой клинической эффективностью. Однако, несмотря на широкий ассортимент лекарств, достижение эффективной терапии артериальной гипертензии (АГ) остается актуальной проблемой. Так, в Европейском исследовании, включавшем 16 000 пациентов с гипертонией только 37% лечились эффективно [1]. Причин этому немало, в том числе – низкая приверженность терапии вообще, а антигипертензивной в частности, тогда как высокая приверженность является важным условием успешного лечения заболевания, обеспечивающим снижение риска развития осложнений. Исследование этой проблемы позволило выделить 5 взаимодействующих групп факторов, влияющих на приверженность пациентов терапии: социально-экономические; связанные с медицинским персоналом и системой здравоохранения; с проводимой терапией; с пациентом; с состоянием пациента в данный момент времени [2].

Считается, что β-блокаторы – являющиеся препараты первого ряда в лечении АГ, уступают по приверженности ингибиторам АПФ (иАПФ) и антагонистам кальция [3]. Использование селективных β-блокаторов, риск побочных эффектов при назначении которых, особенно у больных с сопутствующей патологией, минимален, призвано повысить приверженность больных лечению. Исследование ПИФАГОР на примере метопролола, вошедшего в число 7 наиболее часто назначаемых антигипертензивных средств, продемонстрировало сложившуюся отечественную практику применения в-блокаторов [4]. Доля метопролола, занявшего вторую позицию среди антигипертензивных лекарств, составляла 28%, причем в 66% он был представлен эгилоком (Egis, Венгрия).

Предпочтение, отдаваемое многими клиницистами метопрололу, основывается как на обширной доказательной базе в профилактике осложнений АГ этим лекарственным средством, так и на тщательно изученных последствиях активации симпатической нервной системы у больных АГ [5,6]. Выявлена, в частности, тесная связь параметров вариабельности сердечного ритма (ВСР) с характером ремоделирования миокарда [5].

Появление пролонгированной формы метопролола – эгилока ретард, технология производства которого обеспечивает длительное поддержание терапевтической концентрации препарата в плазме крови, создает несомненные предпосылки для более активного применения этого лекарственного средства в клинической практике.

Цель настоящего исследования состояла в изучении антигипертензивной эффективности, влияния на ВСР и особенностей приверженности 48-недельной монотерапии эгилоком ретард и его комбинации с гидрохлортиазидом и кордафлексом у больных АГ 1-2-й степени.

Материалы и методы

В исследование включено 30 пациентов (13 мужчин и 17 женщин) с мягкой и умеренной АГ (140⩽ САД <180 и/или 90⩽ДАД< 110 мм рт.ст., где САД и ДАД систолическое и диастолическое артериальное давление соответственно). 1-я степень АГ диагностирована у 16, а 2-я – у 14 человек. Возраст больных был от 39 до 58 лет (в среднем 49,5±0,99 лет. Длительность заболевания АГ колебалась от 1 года до 30 лет (в среднем 8,44±1,54 года).

Офисное артериальное давление ($АД_{оф}$)определялось как среднее 3 измерений на каждой руке ручным сфигмоманометром в положении сидя после 5-15 - минутного отдыха.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили с помощью монитора «Bp Lab» («Петр Телегин», Россия) при включении в исследование, на 24-й (у части больных дополнительно на 32-й) и 48-й неделе. Определяли следующие показатели СМАД: средние значения САД и ДАД день, ночь, 24 ч; гипертоническая нагрузка по индексу времени (ИВ); вариабельность артериального давления (ВАД); степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД. На основании оценки СНС и типов суточных кривых артериального давления (АД) выделяли следующие группы больных: «дипперы», «нон-дипперы», «овер–дипперы», «найт-пикеры» [7]. Также рассчитывали величину пульсового АД (ПАД за 24 ч) как разницу между САД и ДАД. ПАД расценивали как повышенное при значениях больше 53 мм рт.ст. [8]. Двойное произведение (ДП), отражающее нагрузку на сердечно-сосудистую систему, рассчитывали по формуле (АД* ЧСС)/100 [9,10].

Критерием эффективности терапии по $АД_{кл}$ считалось достижение целевых уровней АД – САД ниже 140, ДАД ниже 90 мм рт.ст. По данным СМАД целевым АД считали уровень 140 мм рт.ст. и 90 мм рт.ст. в дневные и 125 мм рт.ст. и 75 мм рт.ст. в ночные часы [11].

До лечения, через 24 и 48 нед выполняли суточное мониторирование ЭКГ с использованием аппаратурного комплекса «Астрокард» («Медитек», Россия). Анализировали записи с количеством артефактов не более 10%. ВСР оценивали по временным показателям, рекомендованным к практическому применению при анализе 24 часовых записей экспертами American Heart Assotiation: Mean NN, SDNN, SDNNi, SDANN, RMSSD, pNN50.

Для оценки качества жизни использовали опрос-

ник самочувствия пациента по шкале периодичности и выраженности признаков в баллах (от 0 до 4).

Через 2 нед после отмены предшествующей антигипертензивной терапии назначали эгилок ретард в дозе 50 – 100 мг/сут однократно. Титрование дозы – от 50 до 200 мг/сут проводили на 2-й, 8-й неделе по результатам офисных измерений АД и частота сердечных сокращений (ЧСС), на 12 – 16-й неделе назначали комбинированную терапию с гидрохлортиазидом 12,5-25 мг/сут, а затем при необходимости с нифедипином (кордафлексом) 20 мг/сут .

Исследование проводилось в рамках программы диспансерного наблюдения сотрудников предприятия, администрация которого несла все материальные затраты по обследованию и лечению.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Применяли дисперсионный анализ повторных измерений, критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Результаты представлены в виде M±м.

Результаты

Через 48 нед лечение по протоколу продолжали 22 человека (73,3%) из числа включенных в исследование. Монотерапия эгилоком ретард обеспечила отличный результат у 15 человек (68%); комбинированная терапия – у 7 пациентов (32%).

По результатам 24-недельного исследования отмечена высокая клиническая эффективность, о чем свидетельствовало достоверное снижение офисных САД, ДАД и ЧСС [11]. По истечении 48 нед лечения сохраняется высокодостоверная динамика САС, ДАД и ЧСС (рис. 1).

По данным СМАД через 48 нед лечения также сохраняется стойкий гипотензивный эффект: по сравнению с исходными данными отмечается достоверная динамика САД за сутки, день и ночь, соответственно Δ 10,4±1,6 мм рт.ст.; Δ11,3±1,7 мм рт.ст.; Δ5,2±1,9 мм рт.ст. и ДАД Δ7,7±1,1 мм рт.ст., Δ8,1±1,3 мм рт.ст, 4,1±1,3 мм рт.ст., различия между показателями на 24-й и 48-й нед недостоверны (табл.1).

На 48-й нед лечения сохраняется стабильное снижение ИВ гипертензии по САД и ДАД (см. табл.1).: за 24ч Δ25,5±3,8, Δ26,7±3,7, соответственно; за день Δ28,3 ± 4,0, Δ31 ± 4,1; за ночь Δ21,2 ± 5,7, Δ19,2 ± 4,7 (p<0,05).

Вариабельность АД в целом по группе изначально не превышала нормальных значений. Через 24 нед отмечалась положительная динамика в группе лиц с повышенной вариабельностью САД в дневные часы [11], которая сохранялась через 48 нед. Вариабельность САД и ДАД в целом по группе достоверно не изменилась. Положительным моментом в лечении на 48-й нед оказалось достоверное уменьшение показателей вариабельности за 24 ч и день, соответственно Δ4,5±0,7 мм рт.ст. и Δ3,9±0,7 мм рт.ст. у 9 больных с исходно повышенной вариабельностью ДАД (рис. 2).

Важно отметить, что достоверно снизилось среднее пульсовое АД за сутки с 49,2±1,6 до 45,8±1,1 (p<0,05). Индекс двойного произведения, который отражает нагрузку на сердечно-сосудистую

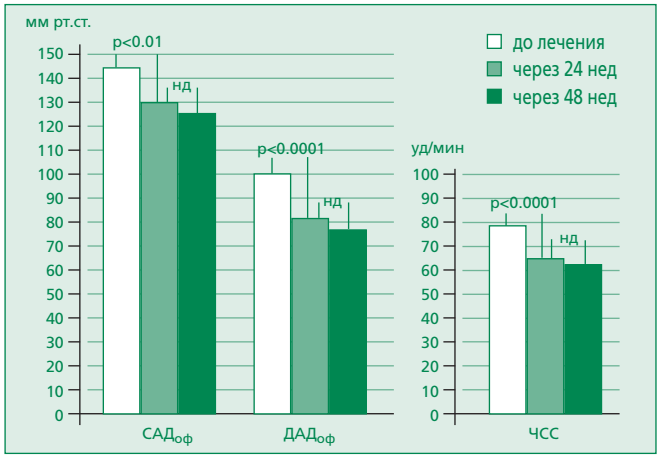


Рис. 1. Динамика офисного АД и ЧСС в результате терапии Эгилоком Ретард.

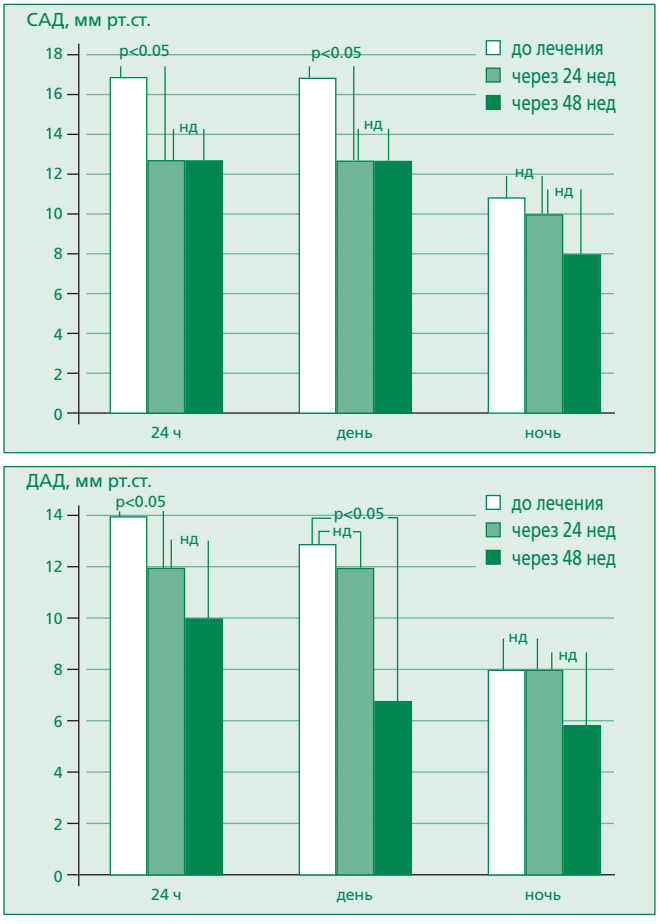


Рис. 2. Динамика вариабельности АД у лиц с повышенной вариабельностью САД (n=8) и ДАД (n=9).

Таблица 1. Динамика показателей суточного профиля АД через 48 недель лечения эгилоком ретард (n=22)

Показатель	До лечения	После лечения		Δ 1-3	p	Δ 2-3	p
	(1)	24 нед (2)	48нед (3)	0 – 48н		24н-48н	
Ср. САД	135,3±1,5	123,8±1,5	124,9±1,8	10,4±1,6	< 0,05	1,14±1,1	НД
Ср. ДАД	86,5±1,5	79,1±1,02	78,8±1,6	7,7±1,14	< 0,05	0,36±1,1	НД
САД max	172±4,1	152±2,3	153±2,9	19,3±2,8	< 0,05	1,05±2,8	НД
ДАД max	117±2,9	102±1,5	100,4±2,2	16,4±2,1	< 0,05	1,6±2,1	НД
ВАР САД	13,5±0,87	12,1±0,86	11,5±0,9	2±0,6	НД	0,6±0,1	НД
ВАР ДАД	11,1±0,7	10,8±0,5	9,8±0,6	1,4±0,5	НД	1±0,12	НД
ИВ САД	48,1±6,4	16,9±3,7	22,7±4,4	25,5±3,8	<0,05	5,8±3,8	НД
ИВ ДАД	55,1±5,8	25,4±3,9	28,4±4,9	26,7±3,7	<0,05	3,0±3,7	НД
День							
Ср. САД	138,5±2,1	127,1±1,6	127,4±2,3	11,3±1,7	<0,05	0,27±1,7	НД
Ср. ДАД	89,4±1,4	82,0±0,9	81,2±1,9	8,14±1,3	<0,05	0,86±1,3	НД
САД max	172±4,1	151,2±2,3	152±3,0	19,8±2,8	<0,05	0,9±2,8	НД
ДАД max	117±2,9	102±1,5	99,6±2,3	17,2±2,2	<0,05	2,3±2,2	НД
ВАР САД	12,6±0,9	11,14±0,9	10,7±0,5	2±0,6	<0,05	0.4±0.6	НД
ВАР ДАД	10,1±0,7	9,7±0,7	8,5±0,4	1,7±0,5	НД	1,3±0.6	НД
ИВ САД	46,9±6	15,05±3,9	18,6±5,5	28,3±4,0	<0,05	3,6±4,0	НД
ИВ ДАД	53,7±5,6	21,7±3,5	22,8±6,05	31±4,1	<0,05	1,05±4,1	НД
Ночь							
Ср. САД	125,3±2,8	115±1,8	120±1,9	5,2±1,9	НД	5,1±1,9	НД
Ср. ДАД	78±1,9	71,3±1,5	73,8±1,4	4,1±1,3	<0,05	2,5±1,3	НД
САД max	145,7±3,6	131,7±2,2	136±2,7	9,7±2,5	<0,05	4,3±2,5	НД
ДАД max	96±2,9	87,7±1,9	89,9±1,9	6,1±2,0	<0,05	2,2±2,1	НД
ВАР САД	10,05±0,6	9,2±0,6	9,1±0,8	1±0,6	НД	0,1±0,01	НД
ВАР ДАД	8,5±0,6	8,5±0,5	8,6±0,7	0,2±0,5	НД	0,1±0,01	НД
ИВ САД	52,9±8,1	21,2±5,3	31,7±6,3	21,2±5,7	<0,05	10,5±5,7	НД
ИВ ДАД	58,6±6,8	31±5,7	39,4±6,05	19,2±4,7	<0,05	8,4±4,7	НД

Ср.САД – среднее систолическое АД, мм рт.ст.; Ср. ДАД - среднее диастолическое АД, мм рт.ст;
САД max – максимальное систолическое АД, мм рт.ст.; ДАД max – максимальное диастолическое АД, мм рт.ст.;
ВАР САД – вариабельность систолического АД, мм рт.ст.; ВАР ДАД – вариабельность диастолического АД, мм рт.ст.;
ИВ САД – индекс времени систолического АД, %; ИВ САД – индекс времени диастолического АД, %.

систему, имел достоверную положительную динамику и снизился со 108±3,0 до 88,9±3,1 на 24-й нед и 84,6±2,6 на 48-й нед (Δ1-3 23,4±8,1) (p<0,05). Скорость утреннего подъема АД с 4.00 до 10.00 уменьшилась по сравнению с исходными значениями на 45% для САД и на 66% для ДАД.

Необходимо подчеркнуть, что препарат оказывал избирательное действие на уровень АД ночью, снижая его у больных с недостаточным снижением АД в ночные часы («нон-диппер»). САД - с 131,6±4,0 до 115,2±2,8 мм рт.ст. (на 24-й нед) и 110,2±3,0 мм рт.ст. (на 48-й нед) и ДАД – с 83,1±2,4 до 74,2 ±2,1 мм рт.ст. (на 24-й нед) и 74,6 ±2,0 мм рт.ст. (на 48-й неделе). У больных с профилем АД «нон-диппер» терапия способствовала повышению суточного индекса на 24-й нед. У пациентов с профилем АД «диппер» терапия достоверно не влияла на суточный индекс.

По значениям показателей ВСР до лечения пациенты были разделены на 2 группы – с нормальными и сниженными показателями [12]; для включения в последнюю достаточно было отклонения от нормы хотя бы одного из 6 показателей временного анализа ВСР. Первую группу с нормальными показателями ВСР составили 11 человек, у 6 из которых была выявлена АГ 1-й степени, у 5 (46%) – 2-й степени Вторая

Таблица 2. Динамика ВСР в группе с исходно сниженными показателями (n=11)

Показатель	До лечения	48 недель	Δ 0–48 недель	p
Mean NN, мс	772 ± 16	950 ± 31	+ 131	p < 0,01
SDNN, мс	113 ± 7	140± 9	+ 10	p< 0,02
SDNNi, мс	36 ± 2	61 ± 6	+ 25	p< 0,01
RMSSD, мс	18 ± 2	47 ± 6	+29	p< 0.01
pNN50, %	3 ± 1	18 ± 3	+ 15	p= 0,01

группа - со сниженными показателями ВСР, включала 4 мужчин и 7 женщин, у 10 (91%) из которых диагностирована АГ 1-й степени и у 1 – 2-й степени.

После 48-недельного лечения эгилоком ретард отмечалось увеличение 5 показателей ВСР во второй группе (табл. 2). Назначение комбинированной терапии потребовалось 1 пациенту. В группе с исходно нормальными показателями ВСР на фоне длительной терапии отмечена тенденция к увеличению ВСР, однако достоверными были изменения только Mean NN, отражавшие снижение ЧСС.

Влияние эгилока ретард при 12-месячном лечении на выраженность и периодичность типичных для АГ субъективных ощущений представлено в табл. 3. Частота таких проявлений АГ, как головная боль и головокружение, снизилась на 58 и 64% соответственно. Заметно повысилась работоспособность. Таким образом, применение препарата в течение длительного времени способствовало существенному снижению как частоты, так и выраженности признаков, негативно характеризующих качество жизни.

За 12 мес наблюдения из исследования выбыли 8 человек (27%), 4 - в первом полугодии и 4 во втором. В первом полугодии 1 пациентка отказалась от приема препарата из-за отсутствия эффекта и у 3 пациентов на фоне бессимптомного течения гипертонии 1-й степени, не сформировалась мотивация к лечению. Во втором полугодии 2 пациента прекратили прием лекарственных средств из-за низкой приверженности, обусловленной, очевидно, низким социальным статусом и уровнем образования; 2 больным из-за неустойчивого антигипертензивного эффекта комбинированной терапии было рекомендовано лечение другими группами препаратов.

Нежелательные явления отмечались только в первые 2-3 нед лечения эгилоком ретард и были представлены головной болью у 4 человек, слабостью – у 2, брадикардией – у 1 больного. После изменения режима приема и/или коррекции дозы препарата, назначения комбинации с гидрохлортиазидом и кордафлексом нежелательные явления купировались, ни в одном случае не потребовалась отмена β-блокатора.

Обсуждение

В результате 48-недельной монотерапии эгилоком ретард при однократном приеме в средней дозе 112±9 мг/сут отличный эффект отмечался у 15 (68%) больных мягкой и умеренной АГ. У 4 пациентов (18%) целевые значения САД и ДАД были достигнуты при использовании комбинированной терапии, включавшей эгилок ретард (средняя доза 155±12 мг/сут) и гидрохлортиазид; у 3 человек (13%)- гидрохлортиазид и кордафлекс. Следует отметить, что $АД_{кл}$ нормализовалось на 5-7-й день после начала лечения и при продолжительном применении сохранялся стабильный антигипертензивный эффект. Включение в комбинацию диуретика и антагониста кальция, являющееся сегодня ведущей тенденцией в лечении больных АГ, способствовало потенцированию гипотензивного эффекта.

По данным СМАД в целом по группе через 48 нед

Таблица 3. Динамика выраженности и периодичности показателей, характеризующих снижение качества жизни (баллы 0-4).

	Выраженность		Периодичность	
Признак	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения
Головная боль	2,0±0,2	0,8±0,2***	1,7±0,2	0,7±0,2**
Головокружение	0,9±0,2	0,4±0,2*	1±0,3	0,4±0,2*
Снижение работоспособности	1,2±0,2	0,5±0,1**	1,1±0,2	0,6±0,2
Повышенная утомляемость	1,5±0,2	0,7±0,2**	1,4±0,2	0,9±0,2*
Нарушение сна	1,3±0,2	1,0±0,2	1,1±0,2	1,0±0,2
Чувство тревоги	0,9±0,2	0,4±0,2*	0,8±0,2	0,4±0,2
Проблемы в сексуальной жизни	0,4±0,1	0,2±0,1	0,5±0,8	0,3±0,2
Пониженное настроение	1,1±0,2	0,5±0,2**	1,1±0,2	0,5±0,2*

*-p<0,05, **- p<0,01; ***-p<0,001.

лечения сохранялся отличный антигипертензивный эффект, заключавшийся в достоверном снижении показателей САД и ДАД на протяжении суток, в периоды сна и бодрствования. Показатели нагрузки давлением, в частности ИВ, тесно коррелирующие с поражением «органов-мишеней», заслуживают особого внимания при оценке эффективности гипотензивных препаратов. У включенных в исследование больных суточные, дневные и ночные ИВ гипертензии по САД и ДАД были резко повышены. На фоне длительного лечения эгилоком ретард стабильно сохранялось снижение показателей нагрузки давлением, что является исключительно важным достоинством фармакотерапии, так как свидетельствует об уменьшении риска поражения «органов-мишеней», а также развития ассоциированных с АГ заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Вариабельность отражает все колебания АД в течение определенных промежутков времени. Высокая вариабельность АД является независимым фактором риска поражения «органов-мишеней», поэтому нормализация данного показателя рассматривается как одна из основных задач антигипертензионной терапии [8-10,13]. У большинства больных до лечения показатели вариабельности были в пределах нормы, в отдельной же группе, включавшей 8 человек с повышенной вариабельностью САД, на фоне лечения отмечено снижение показателя до нормальных величин. Анализ результатов лечения на 48-й нед выявил, что у 9 лиц с повышенной вариабельностью ДАД произошло достоверное снижение этого показателя за 24 ч и день. У пациентов с нормальными значениями вариабельности прием препарата не влиял на колебания АД.

Позитивным моментом в лечении эгилоком ретард явилось достоверное снижение ПАД, с величиной которого более 50 мм рт.ст. коррелирует частота органных поражений и неблагоприятный прогноз заболевания [8,10].

Несомненный научный и практический интерес представляет анализ исходного уровня симпатического статуса у больных АГ и влияния на него длительной терапии селективным в-блокатором. Общепризнанным критерием адекватности дозировки в-блокатора является ЧСС, динамика которого не дает, однако, полной информации о характере и структуре автономного баланса. Для этого могут быть использованы хорошо изученные показатели ВРС, определяемые при 24-часовом холтеровском мониторировании ЭКГ [14-16]. Достаточно данных, свидетельствующих об их стабильности и плацебо независимости, в связи с чем они хорошо подходят для оценки эффективности терапии. Как показали результаты настоящего исследования, больные АГ весьма неоднородны по вегетативному статусу, что отражает, вероятно, различия в патогенетических механизмах развития и становления гипертонии. У части больных имелись явные признаки вегетативного дисбаланса с явлениями гиперсимпатикотонии. Длительное применение эгилока ретард привело в этой группе пациентов к отчетливой положительной динамике показателей ВСР, что свидетельствует о снижении симпатических влияний на сердце и другие органы и системы.

Значительная часть больных прекращает прием антигипертензивных препаратов уже в первый год после начала лечения [3]. В настоящем исследовании только 5 (17%) пациентов отказались от систематической терапии из-за низкой приверженности лечению, что дает основания говорить о серьезных резервах в решении проблемы приверженности постоянной терапии АГ. Методика организации настоящего исследования позволяет выделить некоторые из них.

Поскольку больные не несли расходов по приобретению препаратов, нивелировалась основная [4] причина отказа от лечения – недостаток денежных средств. Умеренная АГ нередко имеет асимптомное течение и не влияет явно на качество жизни. Поэтому для преодоления гипогнозивного отношения к лечению требуется активная разъяснительная работа, что и было реализовано в форме семинаров, проводившихся непосредственно на предприятии. Выбор в качестве базового средства эгилока ретард позволил аргументированно опровергнуть распространенные заблуждения, в частности, о том, что длительное применение препарата может негативно сказаться на состоянии здоровья, а риск так называемого «привыкания» превысит возможную пользу. Систематический контроль состояния больных на протяжении 48 нед включал регулярное измерение АД на рабочем месте, ведение дневников самоконтроля, телефонное мониторирование.

В ходе исследования выяснилось, что предпочтительнее начинать лечение эгилоком ретард со средних терапевтических доз, а повышение приверженности достигается снижением дозы препарата до минимальной, позволяющей стабильно контролировать АД, особенно при длительной терапии. Этот факт был отмечен и J.S. Cohen [17].

Многочисленными исследованиями показано, что приверженность лечению явно коррелирует с кратностью приема лекарственного средства. Поэтому совершенствование технологии производства антигипертензивных средств направлено на создание препаратов с длительностью терапевтического эффекта 24 ч и более. Представленные в настоящей работе результаты анализа СМАД свидетельствуют, что эгилок ретард относится к препаратам, обладающим

подобными свойствами, так как обеспечивает при однократном приеме в индивидуально подобранной дозе достижение целевых значений САД и ДАД на протяжении суток у 68% больных.

Любые даже незначительно выраженные нежелательные явления, сопровождающие гипотензивную терапию, могут ухудшить самочувствие больного и вызвать отказ от лечения [18]. Напротив, улучшение качества жизни, исчезновение симптомов, обусловленных высоким АД, успешно мотивируют больных к приему лекарственного средства, что подтверждается, в частности, представленными выше результатами. Мы не наблюдали случаев отказа от лечения, спровоцированных появлением или усугублением негативной симптоматики на фоне монотерапии эгилоком ретард или комбинациями, включавшими этот препарат. Таким образом, эгилок ретард позволяет успешно решать одну из ключевых задач рациональной фармакотерапии АГ – формирование высокой приверженности постоянному длительному лечению.

Выводы

1. Эгилок ретард является высокоэффективным средством лечения мягкой и умеренной АГ. По данным СМАД, 48-недельная терапия эгилоком ретард и комбинациями препаратов, включающими эгилок ретард, достоверно снижает САД, ДАД, пульсовое АД. ВАД, ИВ по САД и ДАД, двойное произведение в течение суток.
2. Длительная терапия эгилоком ретард у больных АГ с явлениями гиперсимпатикотонии по данным оценки вариабельности сердечного ритма сопровождается гармонизацией вегетативных влияний на сердце.
3. Успешное решение проблемы формирования высокой приверженности больных АГ к лечению включает комплекс мероприятий, в числе которых хорошо аргументированный выбор лекарственного средства занимает ведущее место.

Литература

1. Wood D, De Bcker G, Faergeman O, et al. For the Second Joint Task Force of European and other Societiest on Coronary Prevention: European an Society, European Society of hypertension, Internation Society of Behavioural Medicine, European Societyn of General Practice family Medicine, European Network. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Eur Heart J 1998;19:1434-1503.
2. World Health Organisation (2003): Adherence to long – term therapies, evidens for action.- Geneva.
3. Гуревич К.Г. Комплаенс больных, получающих гипотензивную терапию. Качественная клиническая практика 2003; 4:53-58
4. Белоусов Ю.Б., Шляхто Е.В, Леонова М.В. и др. Окончательные результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертонией в РФ от имени аналитической группы исследования ПИФАГОР. Артериальная гипертензия. 2004. Т.10. 4:185-193
5. Шляхто Е.В. Патогенез гипертонической болезни (эссенциальной гипертонии). Руководство по артериальной гипертонии под ред. акад. Е.И. Чазова, проф. И.Е.Чазовой. – М.: Медиа Медика,2005:41-61
6. Yulius S, Krause L, Schork N et al. Hyperkinetik borderline hypertension in Tecumseb, Michigan. Y Hypertens 1991; 9:77-84.
7. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии. М: Медицина, 1998:45
8. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М; 1999:234.
9. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония 2000: ключевые аспекты диагностики и дифференциальной диагностики, профилактики, клиник и лечения. Под ред. чл-корр РАМН В.С. Моисеева М. 2001:208
10. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии: М; 1998:56.
11. Олейников В.Э., Буданова В.А., Кулюцин А.В., Белоусов Ю.Б. Эффективность Эгилока ретард и его влияние на вариабельность сердечного ритма при мягкой и умеренной артериальной гипертензии. Фарматека. 2005:20(115):113-118.
12. Bigger J.T. Jr. The electrical activity of the heart. In: "Hurst?s the heart" 8-th ed. 1994
13. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертония. Справочное руководство по диагностике и лечению. – М. -1999.
14. Явелов И.С., Грацианский Н.А., Зуйков Ю.А. Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для оценки прогноза заболевания (ч 1). Кардиология 1997; 2: 61-67
15. Akselrod S. Components of heart rate variability: basic studies. From: Malik M., Gamm AJ (eds.): Heart rate variability. Armonk, NY. Future Publishing Compani, Inc., 1995: 147-160.
16. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability. Standarts of measurement, physiological interpretation and clinicaluse. Eur Heart J 1996; 17: 354-381
17. Cohen J.S. Arch Jntern Med 2001; 161 (6): 880-5
18. Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А., Раков А.А. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии. Качественная клиническая практика 2003:4: 59-66.

ВОЗДЕЙСТВИЕ ЛИЗИНОПРИЛА И ЭНАЛАПРИЛА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Г.Ф. Андреева, А.Д. Деев, В.М. Горбунов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Воздействие лизиноприла и эналаприла на качество жизни и суточный профиль артериального давления больных стабильной артериальной гипертензией

Г.Ф. Андреева, А.Д. Деев, В.М. Горбунов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Цель. Сопоставить влияние на качество жизни (КЖ) и суточный профиль АД длительного приема лизиноприла и эналаприла у больных стабильной артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Представлены результаты анализа базы данных трех исследований, выполненных в нашем центре за последние 4 года (результаты наблюдений 86 человек). Протокол исследований был един: после периода отмены антигипертензивной терапии больным проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), оценивалось КЖ. Затем больные переводились на активную терапию эналаприлом или лизиноприлом. После курса длительной терапии препаратами вновь оценивалось КЖ и показатели СМАД.

Результаты. Оба препарата снижали средние показатели систолического артериального давления (АД), диастолического АД, индекса времени и не влияли на частоту сердечных сокращений и степень ночного снижения АД. При лечении лизиноприлом выявлено достоверное улучшение показателей физического самочувствия, работоспособности, психологических способностей и способности к социальным контактам, в то время как прием эналаприла оказал благоприятное воздействие лишь на физическое самочувствие и степень выраженности негативного психологического самочувствия больных стабильной АГ.

Заключение. При сопоставлении воздействия лизиноприла и эналаприла на КЖ больных стабильной АГ, лизиноприл оказывал более выраженное благоприятное воздействие на КЖ больных стабильной АГ, чем эналаприл. Терапия обоими препаратами приводила к достоверному снижению средних показателей систолического и диастолического АД и не изменяла частоту сердечных сокращений и степень ночного снижения АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, качество жизни, лизиноприл, суточное мониторирование артериального давления.

РФК 2006; 2: 32–36

Effect of lisinopril and enalapril on quality of life and blood pressure daily profile in patients with stable arterial hypertension.

G.F. Andreeva, A.D. Deev, V.M. Gorbunov

State Research Center of Preventive Medicine, Roszdrav, Moscow

Aim. To compare effect of long-term treatment with lisinopril and enalapril on quality of life (QL) and blood pressure (BP) daily profile in patients with stable arterial hypertension (AH).

Material and methods. Analysis of three studies conducted in our center during last 4 years are presented (totally 86 patients were included). Protocol of studies was unified: after wash-out period ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and QL were assessed. Afterwards, patients were switched to active therapy with enalapril or lisinopril. After long-term treatment with these drugs QL and ABPM and QL were assessed again.

Results. Both drugs decreased in systolic and diastolic BP, time index and didn't change heart rate and night BP dipping. With lisinopril treatment, significant improvement in physical condition, efficiency at work, psychological profile and capacity for social contacts was observed, while treatment with enalapril positively influenced only on physical condition and intensity of negative psychological profile in patients with stable AH.

Conclusion. In patients with stable AH lisinopril had better influence on QL than enalapril. Therapy with both drugs lead to significant decrease in systolic and diastolic BP and didn't change heart rate and night BP dipping.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive therapy, quality of life, lisinopril, ambulatory blood pressure monitoring.

Rational Pharmacother. Card. 2006; 2: 32–36

Гипертоническая болезнь (ГБ) является одной из основных причин заболеваемости и смертности в экономически развитых странах [1]. Общеизвестно, что регулярный и эффективный прием антигипертензивных препаратов снижает риск возникновения осложнений и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [2-4]. Вместе с тем, больные со стабильной мягкой умеренной артериальной гипертензией (АГ), имеют плохую приверженность лечению [5] из-за нередкой бессимптомности заболевания, отсутствия функциональных ограничений у этой группы больных, возникновения побочных эффектов и, как следствие, ухудшения качества жизни на фоне антигипертензивной терапии. Для увеличения приверженности лечению больных со стабильной мягкой и умеренной АГ при назначении этим пациентам пре-

паратов, снижающих артериальное давление (АД), необходимо учитывать не только антигипертензивный эффект, но воздействие подобной терапии на качество жизни (КЖ) больных АГ. Напомним, что под КЖ подразумевают степень удовлетворения человека своим физическим, социальным, психологическим самочувствием [6,7]. За последние десятилетия изучено влияние всех основных антигипертензивных препаратов групп на КЖ больных стабильной АГ. Многие исследования, в том числе и проведенные в нашем Центре, выявили, что длительная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), благоприятно воздействуют на КЖ больных со стабильной АГ [8-10]. В последние годы появляется много новых препаратов, относящихся к группе иАПФ, обладающих новыми биохимическими свойствами. В их число входит относительно недавно созданный препарат – лизиноприл. От остальных представителей группы иАПФ лизиноприл отличается тем, что имеет высокую гидрофильность и как следствие: 1) практически не проникает в жировую ткань; 2) создает высокую концентрацию препарата в крови, эндотелии сосудов, миокарде, почках; 3) не снижает свою эффективность у тучных людей. Поэтому большой интерес представляет изучение особенностей воздействия на КЖ длительного приема лизиноприла (имеющего новые фармакологические свойства) в сравнении с эталонным иАПФ эналаприлом.

Целью нашего исследования было оценить влияние на КЖ и суточный профиль АД длительного приема лизиноприла в контролируемом исследовании. В контрольной группе в качестве антигипертензивного препарата применялся эналаприл .

Материал и методы

В данной работе представлены результаты анализа базы данных 3 исследований, выполненных в нашем центре за последние 4 года. Для анализа были отобраны результаты наблюдений 86 человек. Все исследования были контролируемыми, рандомизированными. Критерии включения больных в эти исследования были сходными: 1) стабильный характер АГ; 2) среднее дневное АД по данным двукратно проведенного суточного мониторирования АД (СМАД) ⩾135/85 мм рт.ст.; 3) возраст больных от 25 до 80 лет; 4) отсутствие тяжелых сопутствующих или хронических заболеваний, требующих постоянной медикаментозной терапии; 5) решения о включении больных в исследование и о модификации терапии принимались только на основании данных СМАД. Хотя исследования имели различные протоколы, для анализа были отобраны лишь те части исследований, которые соответствовали следующему условному протоколу. После одно-двухнедельного периода отмены антигипертензивной терапии больным соответствующим критериям включения проводилось СМАД, оценивалось КЖ. СМАД начиналось в утреннее время (в 10–11.30) и заканчивалось через сутки приблизительно в это же время. Затем больные переводились на курс активной терапии эналаприлом или лизиноприлом (Начальная доза эналаприла составила 5 мг (2,5 мг х 2 раза в сутки), лизиноприла - 10 мг 1 раз в сутки). При неэффективности терапии (средние дневные показатели СМАД больше 140/90 мм рт.ст на фоне недельного приема препаратов) дозы препаратов увеличивались: лизиноприла – до 20 мг 1 раз в сутки, эналаприла до 10 мг в сутки в 2 приема (5 мг х 2 раза). После курса активной терапии лизиноприлом и эналаприлом оценивались КЖ, показатели СМАД.

При проведении СМАД использовали аппараты фирмы SpaceLabs 90207 и 90217. Для оценки КЖ больных применялся опросник Марбургского университета "General Well-Being Questionnaire" (GWBQ) (J. Siegrist и соавт. 1989) [11,12]. Опросник состоит из 7 клинических шкал: оценка пациентами своего физического самочувствия (жалобы) (I), работоспособности (II), положительного (III) или отрицательного (IV) психологического самочувствия, психологических способностей (V), межличностных отношений (VI) и социальных способностей (VII шкала). При оценке динамики показателей шкал опросника GWBQ учитывалось, что снижение показателей по I и IV шкалам и повышение по остальным шкалам свидетельствует об улучшении КЖ.

Применялся препарат Даприл (лизиноприл) фирмы ПРО.МЕД.ЦС ПРАГА (Чешская Республика) – антигипертензивный препарат, который относится к группе нелипофильных иАПФ. В контрольной группе использовали препараты эналаприла, произведенные различными фармацевтическими компаниями (Dr. Reddis и Гедеон Рихтер).

Анализ результатов проводился с помощью программы SAS (версия 6. 12) с поправкой на пол, возраст и продолжительность АГ. Для расчета некоторых показателей СМАД были дополнительно использованы статистические пакеты ABPM – FIT и CV-SORT [13].

Результаты и обсуждения

Исходные характеристики больных 2 групп представлены в виде (M±SD). В исследовании приняло участие 86 человек (74% женщин, 26% мужчин). Средний возраст пациентов составил 59.4±9.54 лет, рост 165.0±7.6 см, масса тела – 79.1±11.8 кг. Показатели СМАД перед началом лечения были следующие: систолическое АД (САД) 143,9±12,1, диастолическое АД (ДАД) – 87,6±8,5 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) -

76,4±8,3 уд/мин. В группе больных, принимавших лизиноприл, наблюдалось 48 человек, эналаприл – 38. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, продолжительности АГ, использованной средней дозе лизиноприла и эналаприла, росту и массе тела. Однако больные принимавшие лизиноприл были достоверно старше лечившихся эналаприлом.

Перед началом терапии группы больных, принимавших лизиноприл и эналаприл, не отличались по уровню средних суточных показателей САД, нагрузки давлением (рассчитывали индекс времени - ИВ), степени ночного снижения АД (СНС), ЧСС (табл. 1). Вместе с тем средние суточные величины ДАД были достоверно ниже в группе больных, принимавших лизиноприл.

Длительный прием как лизиноприла так и эналаприла приводил к достоверному ($p<0,001$) снижению средних показателей САД, ДАД (суточных, дневных, ночных), показателей ИВ для систолического и диастолического АД (табл. 1). Активная терапия лизиноприлом и эналаприлом не оказывала влияние на ЧСС и степень ночного снижения АД.

Таким образом, длительный прием лизиноприла и эналаприла приводил к достоверному снижению средних показателей САД, ДАД, ИВ САД, ИВ ДАД. Кроме того, терапия лизиноприлом и эналаприлом не оказывала воздействия на ЧСС и СНС АД больных со стабильной АГ.

Исходные показатели КЖ по группам лечения (табл.2) достоверных различий не имели за исключением показателей шкал I и II, которые были хуже в группе больных, получавших лизиноприл.

При лечении лизиноприлом выявлено достоверное улучшение показателей I, II, V, VII шкал: физическое самочувствие, работоспособность, психологические способности, способность к социальным контактам. Длительный прием эналаприла оказал благоприятное воздействие на показатели I, IV шкал опросника КЖ, которые отражали физическое самочувствие и степень выраженности негативного психологического самочувствия больных стабильной АГ. При оценке динамики показателей шкал опросника

Табл. 1. Динамика основных показателей СМАД (M±m) на фоне терапии лизиноприлом (Л) и эналаприлом (Э)

Показатели СМАД	Препарат	До лечения	В конце курса лечения	p
Среднее САД за сут, мм рт.ст.	Л	142,3±1,8	130,0±1,7	*
	Э	145,9±1,8	134,6±1,9	*
Среднее ДАД за сут, мм рт.ст.	Л	84,1±1,2	77,3±1,3	*
	Э	91,8±1,1	82,4±2,4	*
Среднее САД за день, мм рт.ст.	Л	145,4±1,9	132,5±1,9	*
	Э	150,4±1,9	138,8±2,0	*
Среднее ДАД за день, мм рт.ст.	Л	87,1±1,2	80,2±1,5	*
	Э	95,9±1,2	88,6±1,4	*
Среднее САД за ночь, мм рт.ст.	Л	129,5±2,2	120,3±1,8	*
	Э	131,4±2,4	121,3±2,1	*
Среднее ДАД за ночь, мм рт.ст.	Л	84,1±1,2	77,3±1,3	*
	Э	91,8±1,1	82,4±2,4	*
ИВ САД за сутки, %	Л	52,9±3,9	27,1±3,0	*
	Э	60,3±3,7	37,2±4,5	*
ИВ ДАД за сутки, %	Л	32,0±3,7	18,1±3,5	*
	Э	56,1±3,2	35,6±3,8	*
СНС САД, мм рт.ст.	Л	15,9±1,8	12,3±1,9	н/д
	Э	19,1±2,1	16,9±1,9	н/д
СНС ДАД, мм рт.ст.	Л	13,9±1,8	12,6±1,1	н/д
	Э	16,9±1,4	15,8±1,3	н/д
ЧСС, уд/мин	Л	76,4±1,3	76,5±1,1	н/д
	Э	76,4±1,6	76,7±1,2	н/д

Достоверность различий между показателями до и после лечения в каждой группе:
* $p<0,001$, н/д – различия не достоверны

КЖ учитывалось, что снижение показателей по I и IV шкалам и повышение по остальным шкалам свидетельствует об улучшении КЖ.

Таким образом, длительная монотерапия лизиноприлом и эналаприлом имела однонаправленный характер воздействия на КЖ больных стабильной АГ, однако терапия лизиноприлом характеризовалась более выраженным благоприятным воздействием на КЖ больных стабильной АГ. Лечение лизиноприлом приводило к достоверному улучшению показателей, охватывающих практически все составляющие КЖ (физическое самочувствие, работоспособность, психологические способности, способность к социальным контактам больных АГ), в то время как продолжительный прием эналаприла благоприятно воздействовал лишь на физическое самочувствие и степень выраженности негативного психологического самочувствия больных.

Лизиноприл и эналаприл – препараты, относящиеся к иАПФ, достоверно снижали средние показатели САД, ДАД (по данным СМАД) и не влияли на ЧСС и СНС АД. Однако воздействие антигипертензивных препаратов на СНС АД не должно оцениваться однозначно. По данным крупных исследований, посвященных этой проблеме, прием современных антигипертензивных препаратов может оказывать различное [14-16], в том числе «неблагоприятное», воздействие на различные характеристики суточного ритма, в частности, сглаживать суточный профиль АД. Таким образом, отсутствие влияния на СНС АД не может считаться неблагоприятной фармакодинамической характеристикой современных антигипертензивных препаратов.

В представленном исследовании оценивали воздействие иАПФ на КЖ больных стабильной АГ. Длительный прием лизиноприла и эналаприла приводил к улучшению показателей, характеризующих КЖ больных этой группы. Благоприятное воздействие иАПФ на КЖ больных АГ было выявлено во многих исследованиях, в том числе и проводимых в нашем Центре [17-20]. Кроме того, согласно нашим данным, лизиноприл и эналаприл улучшили психологическую составляющую КЖ: лизиноприл - психологические способности, эналаприл - степень выраженности негативного психологического самочувствия больных стабильной АГ. Подобное воздействие иАПФ на психологическую сферу КЖ было отмечено многими авторами [10,17,20,21]. Известны также

Табл. 2. Динамика показателей КЖ (M±m, в баллах) на фоне длительного лечения лизиноприлом (Л) и эналаприлом (Э)

Шкалы	Лизиноприл		Эналаприл	
GWBQ	исходно	в конце курса лечения	исходно	в конце курса лечения
I	13,28±0,92	11,24±0,86***	7,61±0,76	6,05±0,61*
II	13,51±0,41	15,09±0,36***	15,34±0,30	15,86±0,37
III	8,26±0,41	8,87±0,36	7,42±0,30	7,67±0,37
IV	11,26±0,81	9,76±0,88	11,08±0,89	8,50±0,94**
V	14,43±0,60	15,53±0,60*	15,47±0,55	16,22±0,58
VI	8,64±0,45	8,85±0,38	7,53±0,38	7,39±0,38
VII	12,72±0,55	13,89±0,65*	13,95±0,60	14,59±0,58
C	3,76±0,12	3,93±0,12	3,92±0,16	4,14±0,16
H	3,91±0,10	4,11±0,10	4,19±0,17	4,40±0,18

Достоверность различий между показателями до и после лечения в каждой группе (* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001)

C – самочувствие за неделю перед опросом;

H – настроение за неделю перед опросом;

случаи уменьшения выраженности депрессии у больных с маниакально-депрессивными расстройствами при назначении иАПФ [21]. Положительное влияние иАПФ на психологическую сферу, возможно, связано с воздействием препаратов этой группы на уровень ангиотензина II и опиодных пептидов (в частности, бета-эндорфинов) в ЦНС, а также центральную катехоламинергическую функцию [22,23]. Кроме того, согласно нашим данным, благоприятное воздействие на психологичекую сферу больных АГ характерно не только для иАПФ, но и для других препаратов, воздействующих на ренин-ангиотензиновую систему [10,17]. Лизиноприл и эналаприл имели общность в воздействии на КЖ: улучшали физическое самочувствие больных АГ (возможно за счет снижения АГ) и психологическую составляющую КЖ (общегрупповое свойство препаратов). Кроме того, лизиноприл благоприятно воздействовал на работоспособность, способность к социальным контактам больных стабильной АГ. Возможно, что появление новых свойств при воздействии лизиноприла на КЖ больных АГ по сравнению с эналаприлом связано с биохимическими особенностями препарата. Лизиноприл, единственный из препаратов иАПФ имеет высокую гидрофильность.

Выводы

1. По данным СМАД лизиноприл оказывал антигипертензивный эффект, сопоставимый с эффектом эналаприла. Оба препарата не оказывали влияния на суточный ритм АД и амбулаторную ЧСС.
2. Длительная терапия лизиноприлом и эналаприлом благоприятно воздействовала на КЖ больных стабильной АГ: терапия обоими препаратами не ухудшала ни одной составляющей КЖ (показатели либо улучшались, либо оставались неизменными) и имела однонаправленный характер воздействия на КЖ.
3. Лизиноприл оказывал более выраженное благоприятное воздействие на КЖ больных стабильной АГ: длительный прием лизиноприла приводил к улучшению показателей шкал, отражающих физическое самочувствие, работоспособность, психологические способности, способность к социальным контактам больных АГ, в то время как терапия эналаприлом благоприятно воздействовала лишь на физическое самочувствие и степень выраженности негативного психологического самочувствия больных стабильной АГ.

Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 3: 4-8.
2. Collins R., MacMahon S. Blood pressure, antihyhertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. Br Med Bull 1994; 50:272-298.
3. Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.G. Risk of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. Lancet. 2000; 355:865-872.
4. Hansson L., Zanchetti A., Carruters S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and lowe-dose aspirin in patients with hypertension: principal result of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet. 1998;317:1755-1762.
5. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Артериальная гипертония. Информированность, лечение, контроль. Укрепление здоровья и профилактика заболеваний 2001;4:3-7.
6. Леви Л., Андерсон А. Народонаселение, окружающая среда и качество жизни. М; Медицина; 1979.
7. Айвазян Т.А., Зайцев В.П. Исследование качества жизни больных гипертонической болезнью. Кардиология 1989;9:43-45.
8. Crooq S.H., Levine S., Testa M.A. et al. The effect of antihypertensive therapy on the quality of life. The New Engl J Med 1986; 314(26): 1657-1664.
9. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Исайкина О.Ю., Лерман О.В., Воронина В.П. Сравнительная оценка воздействия малых доз эналаприла и телмисартана на качество жизни и гемодинамические показатели больных со стабильной артериальной гипертензией. Российский Кардиологический Журнал 2002;4:36-39.
10. Андреева Г.Ф., Марцевич С.Ю., Горбунов В.М. и др. Оценка действия комбинации бетагистина дигидрохлорида с антигипертензивными препаратами на качество жизни больных со стабильной артериальной гипертензией и головокружением. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 3: 35-39.
11. Siegrist J., Junge A. Conceptual and methodological problems in research on the quality of life in clinical medicine. Soc. Sci. Med 1989; 29(3): 463-468.
12. Metelitsa V.I., Douda S.G., Ostrovskaya T.P. et al. Long – term monotherapy with antihy pertensives and quality of life in patients with mild to moderate arterial hypertension: a multictntre study J Drug Dev Clin Pract, 1996; 8(2): p. 61-76.
13. Zuther P., Witte K., Lemmer B. ABPM-FIT and CV-SORT: an easy-to-use software package for detailed analysis of data from ambulatory blood pressure monitoring. Blood Press Monit 1996;1:347-354.
14. Горбунов В.М., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Сравнительная информативность различных способов анализа результатов суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003;1:17-25.
15. Parati G. Blood pressure reduction at night: sleep and beyond. J Hypertens; 2000: 1725-1729.
16. Mancia G., Omboni S., Ravogli A. et al. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment: additional information from a large data base. Blood Pressure 1995;4:148-156.
17. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Айвазян Т.А. и др. Влияние телмисартана на психологический статус и качество жизни больных со стабильной артериальной гипертензией. Экспериментальная и клиническая фармакология 2004; 67(6):36-40.
18. Crooq S.H., Levine S., Testa M.A. et al. The effect of antihypertensive therapy on the quality of life. The New Engl J Med 1986; 314(26): 1657-1664.
19. Pessano B., La Brocca A., Pozzallo G. et al. Antihypertensive efficacy end effects on quality of life of captopril in mild-to-moderate arterial hypertension. Minerva Med 1989;.80(6):.595 – 598.
20. Testa M.A., Anderson R.B., Nackley J.F. and Hollenberg N.R. Quality of life and antihypertensive therapy in man. New Engl J Med 1993; 328(13): 907-913.
21. Zubenko G.S., Nixon R.A. Mood elevating effect of captopril in depression patients. Am. J Psychiatry 1984; 141: 110-111.
22. Costall B., Kelly M.E., Naylor R.S. and Tomkins D.M. ACE inhibition and cognition. The international symposium on ACE inhibition. London 1989; Feb:14-17.
23. Baranowska D., Brazsko J.J. and Wisniewski K. Effect of angiotensin II and vasopression on acquisition and extinction of conditioned avoidance in rats. Psychopharmacology 1983;81:247-251.

Даприл
ЛИЗИНОПРИЛ

Познавая грани современного ингибитора АПФ

- **Удобен в применении — 1 раз в сутки**
- **Оказывает эффективное гипотензивное действие в течении 24 часов**
- **Хорошо переносится**
- **Безопасен при длительном лечении**
- **Идеален для терапии у пациентов**
  с заболеваниями печени
  с сахарным диабетом и гиперлипидемией
  с избыточной массой тела

Показания к применению:
Артериальная гипертензия,
Хроническая сердечная недостаточность,
Инфаркт миокарда (острый период),
Диабетическая нефропатия.

Производитель:
МЕДОКЕМИ ЛТД., Кипр

Дистрибьютор:
PRO.MED.CS Praha a.s.

Представительство в Москве:
Тел./факс: (495) 679-0703, 679-5605
e-mail: promedcs@sonet.ru

П № 012855/01 - 2001

Кто:

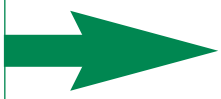
Компании "Столица-Медикл" 8 лет. Наш сектор рынка – доставка лекарств и информационное сотрудничество с врачами и фармацевтическими компаниями. Наша сильная сторона – большой исследовательский ресурс + высокотехнологичное оборудование для проведения достоверных маркетинговых исследований.

Что:

Мы предлагаем

Статистика спроса
Статистика потребления
Сравнительная статистика по:
- целевым группам
- конкурентным предложениям
- временной шкале

Агрессивное продвижение



Вы получаете

Информацию:
- достоверную
- оперативную
- актуальную

Эффективное использование бюджета
Увеличение доли рынка

Мы можем проводить анкетирование звонящих нам клиентов (как в скрытой, так и в открытой форме), формировать исходящую компанию по обзвону клиентов (с фильтром покупок), фиксировать все звонки в службу доставки (ведется аудиозапись каждого звонка). Наличие Базы Данных врачей (более 11’000 постоянно практикующих специалистов), классифицированных по специальностям, месту работы и должности позволяют, как собирать необходимую информацию, так и продвигать лекарство или информацию о нём широкому кругу потребителей.

Почему:

Уникальная информация

Данные, поступающие от врачей и пациентов, являются информацией «из первых рук» и полностью охватывают весь спектр потребителей. "Столица-Медикл" ежедневно доставляет более 1700 заказов в день (и обрабатывает более 4000 звонков в день).

Достоверная информация

Информационное сотрудничество с врачами переводится на договорную основу (уже более 2500 врачей подписали официальный договор об информационном сотрудничестве). Врачи, не подписавшие договор на данный момент, активно участвуют в исследованиях. Суммарное количество врачей и покупателей составляет более 300 000 человек, что позволяет получить достоверную статистику, подтвержденную документально (аудиозаписями и протоколами исследований).
Покупатели в момент обращения принадлежат к целевой аудитории и могут быть мотивированы материально за ответы на вопросы.

Оперативная информация

Имея собственный Call-center, наша компания может себе позволить проводить опросы (как исходящие, так и входящие) по принципу «утром опрос – вечером отчёт».

Эффективность

Эффективность использования Вашего маркетингового бюджета обусловлена широким диапазоном готовности продукта. От первичной информации (звуковые файлы, бумажные анкеты, электронные анкеты) до комплексного исследования с заключением, выкладками и т.п.

ООО «Агентство Медицинской Информации СМ»

Проспект Мира, д. 72
771-30-09, 771-30-17

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОПРОСА ВРАЧЕЙ

Н.С. Оганисян, Н.А. Дмитриева, А.М. Кочетков, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва, Агенство медицинской информации "СМ", Москва

Особенности диагностики и вторичной профилактики артериальной гипертонии по результатам опроса врачей

Н.С. Оганисян, Н.А. Дмитриева, А.М. Кочетков, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Агентство медицинской информации СМ, Москва

Цель. Выявить особенности диагностики и фармакотерапии артериальной гипертонии (АГ) и их соответствие международным и национальным рекомендациям по АГ.

Материал и методы. В апреле - июне 2005 г. был проведен опрос врачей г. Москвы, имеющих постоянную практику лечения больных АГ. Опрос проводился при помощи специально разработанных анкет, включающих 15 вопросов о практике ведения больных АГ. В опросе участвовали 102 врача, из них 65 терапевтов и 37 кардиологов. Среди опрошенных 56 врачей городских участковых поликлиник, 19 врачей клинико-диагностических центров (КДЦ), 14 врачей стационаров, 5 врачей коммерческих медицинских центров, 4 врача из научно-исследовательских институтов и 3 частных врача.

Результаты. 80,4% опрошенных врачей правильно определили основные цели лечения АГ. 16% опрошенных не указали достижение целевых цифр АД менее 140/90 мм рт.ст. как меру вторичной профилактики АГ. Основу терапии АГ составили четыре класса препаратов: ингибиторы АПФ – их доля составляет 35%, в-адреноблокаторы – 28%, диуретики - 26% и антагонисты кальция - 10%. Другие классы антигипертензивных препаратов (антагонисты рецепторов ангиотензина II, препараты центрального действия) составили около 1%. При выборе оригинального препарата из нескольких предложенных всего 22,5% опрошенных верно определили оригинальные препараты. В реальной клинической практике всего 29,4% назначений составляют оригинальные препараты.

Заключение. Реальная практика диагностики и лечения АГ существенно отличается от международных и национальных рекомендаций по АГ, что возможно связано как с недостаточными теоретическими знаниями врачей так и с определенными трудностями, существующими в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: артериальная гипертония, фармакотерапия, анкетирование врачей, международные и национальные рекомендации

РФК 2006; 2: 37–42

Peculiarities of arterial hypertension diagnosis and secondary prevention according to physicians interviewing

N.S. Oganisyan, N.A. Dmitrieva, A.M. Kochetkov, S.Y. Martsevich

State Research Center of Preventive Medicine, Roszdrav, Moscow

Agency of Medical Information SM, Moscow

Aim. To reveal peculiarities of arterial hypertension (AH) diagnosis and therapy and their matching with international and national guidelines on AH.

Material and Methods. An interview among Moscow physicians dealing with hypertensive patients was conducted in April-June 2005. Interview was taken with specially worked out forms containing 15 questions about hypertensive patient management. 102 physicians took part in interviewing, among them 65 internists and 37 cardiologists. Among interviewed physicians 56 ones were from outpatient clinics, 19 - from diagnostic centers, 14 - from hospitals, 5 - from commercial medical centers, 4 - from research center and 3 physicians had private practice.

Results. 80,4% of interviewed physicians correctly determined the main goals of AH therapy. 16% of doctors did not indicate blood pressure level below 140/90 mm Hg as target level of secondary prevention. Mainly antihypertensive therapy was presented by four classes of medicines, their shares were as follow: ACE inhibitors - 35%, beta-blockers – 28%, diuretics – 26% and calcium antagonists – 10%. Other classes of antihypertensive medicines (antagonists of angiotensin-II receptors, central acting medicines) made about 1% of share. When choosing original medicine among several suggested trade marks, only 22% of doctors defined the medicine correctly. Original medicines made only 29,4% prescriptions in real medical practice.

Conclusion. Real practice of AH diagnosis and therapy considerably differs from international and national guidelines on AH. It is possibly related with lack of appropriate knowledge among physicians as well as problems in public health service.

Key words: arterial hypertension, pharmacotherapy, physician interviewing, international and national guidelines.

Rational. Pharmacother. Cardiol. 2006; 2: 37–42

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основными причинами смерти населения развитых стран, в том числе России, где в 2002 г. среди населения в возрасте 25-64 лет ССЗ составляли у мужчин 36%, у женщин 41% всех причин смерти, что в 3-4 раза превышает показатели смертности от ССЗ в странах Европы [1]. Артериальная гипертония (АГ) является самой распространенной болезнью сердечно-сосудистой системы. Распространенность АГ в России составляет 40% среди мужчин и женщин [2]. По данным проспективных наблюдений, АГ увеличивает риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) в 3 раза, а от инсульта в 6 раз [3,4]. Вклад АГ в смертность лиц среднего возраста от ССЗ составляет 40%, а в смертность от мозгового инсульта – 70-80% [2].

Значимость АГ в России как фактора риска состоит в том, что только 37% мужчин с этой патологией знают о наличии у них АГ, 22% из них лечатся и только 5,7% лечатся эффективно. У женщин ситуация несколько лучше, и соответствующие цифры составляют 58, 45,

17,5% [5]. Обращает на себя внимание, что эти показатели в России остаются на уровне 90-х годов прошлого века, тогда как во Франции эффективность лечения составляет 24% [6], а в США эта цифра достигает 34% [7]. В то же время многочисленные контролируемые исследования (ABCD, HDFP, STOP) доказали, что грамотное и последовательное лечение АГ способно не только снизить артериальное давление (АД) до целевого уровня, составляющего менее 140/90 мм рт.ст., но и в значительной степени предотвратить развитие ее осложнений и в конечном счете увеличить продолжительность жизни больных [8-10].

По результатам проведенных исследований созданы многочисленные международные и национальные рекомендации по ведению пациентов с АГ, четко определяющие особенности диагностики и лечения АГ [11,12].

Очевидно, что выявление больных АГ, разработка законодательной, нормативной базы и ресурсное обеспечение профилактических мероприятий является в большей степени социальной проблемой и зависит в основном от государственной политики, но вопросы качественного лечения больного с уже выявленной АГ являются проблемой чисто медицинской и должны решаться на уровне первичного звена здравоохранения (участковый врач, врач общей практики). Поэтому изучение особенностей диагностики и ведения больных АГ терапевтами и кардиологами представляется крайне актуальным.

Однако в ряде исследований было показано, что практические врачи в стратегии и тактике лечения АГ недостаточно четко представляют себе конечные цели терапии АГ (максимальное снижение сердечно-сосудистых заболеваний и смертности), мало знакомы с критериями разделения по категориям риска развития сердечно-сосудистых осложнений и далеко не всегда последовательно добиваются целевых цифр АД.

Одним из методов изучения состояния диагностики и лечения АГ является анкетирование врачей.

Цель исследования

Выявление особенностей диагностики, фармакотерапии и вторичной профилактики больных с АГ и их соответствие международным и национальным рекомендациям по АГ.

Материалы и методы

В апреле - июне 2005 г. был проведен опрос 102 врачей г. Москвы по ряду вопросов диагностики и лечения АГ. Опрос проводили с помощью специально разработанных анкет, включавших 13 вопросов, касающихся особенностей ведения больных АГ. Среди участников было 64% терапевтов, 36% кардиологов. Среди опрошенных 56 врачей городских участковых поликлиник, 19 врачей клинико-диагностических центров (КДЦ), 14 врачей стационаров, 5 врачей коммерческих медицинских центров, 4 врача из научно-исследовательских институтов и 3 врача частной практики. Врачи, участвовавшие в опросе, были отобраны случайно при согласии заполнения анкеты. В анкете (приложение 1) анализировали цели, которые практикующие врачи преследуют при лечении АГ, информированность врачей по вопросам вторичной профилактики АГ. Одним из основных вопросов анкеты была оценка приоритета различных классов антигипертензивных препаратов, используемых врачами в клинической практике, а также способность отличать оригинальные препараты от препаратов - дженериков.

Результаты и обсуждения

В вопросе о целях лечения АГ 80,4% опрошенных врачей правильно определили основные цели лечения АГ: достижения уровня АД менее 140/90 мм рт.ст., влияние на отдаленный прогноз заболевания (развитие фатального/нефатального инфаркта миокарда, внезапная и другая сердечно-сосудистая смерть, цереброваскулярные осложнения), 68% опрошенных к одной из основных целей лечения АГ относят улучшение самочувствия пациента.

Среди мер первичной и вторичной профилактики, обязательных во врачебной практике, 35% ответили положительно на все пункты вопроса (достижение целевого уровня АД менее 140/90 мм рт.ст, коррекция образа жизни, назначение антитромбоцитарных препаратов, гиполипидемической терапии). 24% опрошенных не назначают гиполипидемические препараты, 33% врачей не используют как способ вторичной профилактики АГ назначение антитромбоцитарных препаратов. Наибольшее внимание среди мер вторичной профилактики АГ врачи уделяют коррекции образа жизни - 92% отметили этот пункт как обязательный. Однако 16% опрошенных не указали достижение целевых цифр АД менее 140/90 мм рт.ст как меру вторичной профилактики.

Чем же руководствуются врачи при определении целевого уровня АД? 85% опрошенных врачей ориентируются на наличие факторов риска; 38% – на возраст пациента. Самочувствие пациента при определении целевых цифр учитывают 49%, и лишь 9% руководствуется национальными и международными рекомендациями по лечению АГ.

При выборе тактики лечения АГ при недостаточной эффективности низких и средних доз одного препарата 47% ответили правильно, выбрав добавление малой дозы второго препарата, что в большей степени соответствует рекомендациям ВНОК (второ-

го пересмотра), однако 9% опрошенных не используют эффективные комбинации малых и средних доз антигипертензивных препаратов, предпочитая увеличение дозировки либо замену антигипертенгивного препарата; 11% опрошенных увеличили бы дозировку препарата и добавили малую дозу второго препарата, 17% – поменяли бы препарат и также добавили малую дозу второго препарата.

По данным опроса были изучены основные классы антигипертензивных препаратов, прежде всего, используемых врачами в реальной клинической практике. Основу назначений больным с АГ составили 4 класса препаратов: ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы, диуретики и антагонисты кальция. Наиболее часто используемыми являются ингибиторами АПФ – их доля составляет 35%, доля β-блокаторов – 28%; диуретиков – 26%, антагонистов кальция – 10%, другие классы антигипертензивных препаратов (антагонисты рецепторов ангиотензина II, препараты центрального действия) составили около 1%.

Основными ингибиторами АПФ являются препараты эналаприла доля которых составляет 35%, из них наиболее часто назначаемым является оригинальный эналаприл (ренитек) – 17%. Престариум составляет 23% от всех ингибиторв АПФ, доля моноприла – 17%, аккупро – 10%, диротон – 8%, капотен – 3%.

Вторым по частоте назначений среди опрошенных врачей являлся класс β-блокаторов: препараты метопролола – 34%, бисопролол и атенолол – 22%, локрен – 11%, небиволол – 8%.

Третье место по частоте назначений по данным опроса занимают диуретики. Их основу составили индапамид и гипотиазид, в отношении которых приверженность врачей была примерно одинаковой – 44 и 37% соответственно. Доля калий сберегеющих диуретиков составила 12%. Обращает на себя внимание, что 6% врачей используют для лечения АГ фуросемид, 1% – диакарб.

Антагонисты кальция занимают по приверженности врачей четвертое место. Самыми широко используемыми являются препараты нифедипина короткого действия – 26%, нифедипины пролонгированного действия составляют всего 8%. Препараты амлодипина – 38%, из них 12% – оригинальный амлодипин норваск; плендил – 6%, верапамил – 6%.

Из других групп препаратов, применяемых для лечения больных АГ, по опросам врачей, наибольшую долю занимают гиполипидемические средства – 29% и антагонисты рецепторов ангиотензина II – 27,5%. На препараты центрального действия приходится 16,6%. Доля нитратов составляет 29%. Такие препараты, как пумпан, предуктал, корвалол, валокардин в сумме составили 7%. Также обращает на себя внимание, что 4,9% врачей рекомендуют пациентам с АГ различные биологически активные добавки.

Одной из задач проведенного анкетирования являлась оценка знаний врачами отличий между оригинальными препаратами и дженериками. На вопрос о том, знают ли врачи, чем отличаются оригинальные препараты от дженериков, 89,2% дали положительный ответ. Однако при выборе оригинального препарата из нескольких предложенных всего 22,5 % опрошенных верно определили оригинальные препараты из каждой группы, а именно 83,33% врачей правильно определили оригинальный индапамид – арифон, 72,5% верно определили оригинальый амлодипин – норваск, 67,65% смогли выделить оригинальный эналаприл – ренитек и всего 27,4% врачей определили оригинальный метопролол – беталок.

На вопрос о том, какие препараты, оригинальные или дженерики приходится наиболее часто назначать в реальной клинической практике, выяснилось, что всего 29,4% назначений составляют оригинальные препараты, 60,8% приходится на дженериков, 4,9% в одинаковой степени назначают оригинальные и дженерики, 6% затруднились ответить.

На вопрос, ориентируются ли врачи на иформацию, предоставленную им медицинскими представителями, положительный ответ дали 85,4%, отрицательный -12,7%, 1,96% - не ответили на вопрос.

Необходимо отметить, что полученные в результате опроса данные нельзя считать полностью репрезентативными, т.е. полностью отражающими состояние диагностики и лечения АГ в регионе. Также использованная в данном опросе анкета охватывает далеко не все аспекты диагностики и лечения АГ, что уже отмечалось нами в ранее проведенном исследовании с использованием анкетирования в Волгограде [13]. Тем не менее полученные данные, с нашей точки зрения, вызывают несомненный интерес.

В первую очередь обращает на себя внимание, что 16% опрошенных практических врачей до сих пор не считают обязательным достижение целевых цифр АД у больных АГ (несмотря на то, что достижение целевых цифр АД является обязательным во всех существующих на сегодняшний день рекомендациях по лечению АГ). У больных, не достигающих целевых цифр АД, требования к которым с каждым годом становятся жестче, как известно, сохраняется высокий риск возникновения серьезных осложнений, таких как инфаркт миокарда, цереброваскулярные заболевания и др. Настораживает также тот факт, что 38% врачей все еще учитывают возраст пациента при определении целевого АД. Всего 9% указали, что при определении целевого АД они прежде всего ориентируются на рекомендации по лечению АГ.

Анализ частоты использования различных групп антигипертензивных препаратов в реальной клиниче-

Приложение 1. Опросник по АГ для врачей.

1. Укажите учреждение, в котором Вы работаете _____
2. Укажите вашу специальность _____
3. Какие цели Вы преследуете при лечении АГ? _____
1. Нормализация цифр АД менее 140/90 мм рт.ст ___
2. Влияние на прогноз заболевания (развитие фатального/нефатального инфаркта миокарда, внезапная и другая сердечно-сосудистая смерть, цереброваскулярные осложнения) _____
3. Улучшение самочувствия _____
4. Иное _____

4. Отметьте группы препаратов, которые Вы наиболее часто используете при лечении больных АГ
(укажите не более 3 групп)
Назовите наиболее часто назначаемые препараты из каждой группы
Мочегонные _____
Бета блокаторы _____
Антагонисты кальция _____
Ингибиторы АПФ _____
Блокаторы рецепторов ангиотензина II _____
Препараты центрального действия _____
Гиполипидемические средства _____
Нитраты _____
Другие: валидол, корвалол, баралгин _____
Пищевые добавки _____

5. Какие из перечисленных выше препаратов Вы считаете препаратами первого ряда при АГ?
(перечислить): _____

6. Какие меры вторичной профилактики Вы обязательно используете в своей практике (можно указать несколько пунктов).
1. Достижение целевого уровня АД менее 140/90 мм рт.ст. _____
2. Коррекция образа жизни _____
3. Назначение антитромбоцитарных препаратов ____
4. Назначение гиполипидемической терапии _____
5. Иное _____

7.Знаете ли Вы чем отличаются дженерики от оригинальных препаратов?
1. Да 2. Нет 3. Сомневаюсь

8. Согласны ли Вы с мнением, что если бы позволяли возможности, было бы неплохо лечить только оригинальными препаратами?
1.Да 2.Нет

9. Какие препараты Вам приходится наиболее часто назначать – оригинальные или дженерики в реальной клинической практике?
1. Оригинальные 2. Дженерики

10. Если Вы знаете, что существует более эффективное лечение, но этого препарата нет в льготном списке, Вы:
1. Умолчите о нем _____
2. Оповестите пациента о существовании этого препарата _____
3. Приложите все усилия для того, чтобы пациент получал этот препарат. _____

11. Какая тактика лечения АГ для Вас наиболее предпочтительна при недостаточной эффективности низких и средних доз одного препарата?
1. Увеличить дозировку препарата _____
2. Добавление малой дозы второго препарата _____
3. Поменять препарат _____
4. Иное _____

12.Чем Вы руководствуетесь при определении целевого уровня АД?
1.Возраст пациента _____
2.Исходный уровень АД _____
3.Самочувствие пациента _____
4. Наличие факторов риска _____
5. Иное _____

13. Выберите из нижеперечисленных препаратов те, которые являются оригинальными
1. Нормодипин _____
2. Норваск _____
3. Амлодипин _____
4. Эгилок _____
5. Метопролол _____
6. Беталок _____
7. Эналаприл _____
8. Ренитек _____
9. Арифон _____
10. Индапамид _____

14. Ориентируетесь ли Вы на информацию, предоставленную медицинскими представителями?
15. Медицинские представители каких фирм к Вам ходят наиболее часто.

ской практике показал, что наиболее часто используемыми являются ингибиторы АПФ, в назначении которых отмечается положительная тенденция, по сравнению с данными исследования ПИФАГОР в 2002 г., в котором доля капотена составила 21%, тогда как в 2005 г. врачи наиболее активно использовали новые ингибиторы АПФ; ингибиторы АПФ короткого действия составили 3%. Редко назначаемой группой препаратов оказались антагонисты кальция, несмотря на то, что этот класс препаратов во всем мире занимает первое место по частоте использования при АГ. При этом значительную долю назначений препаратов нифедипина составляют нифедипины короткого действия, несмотря на огромный выбор современных пролонгированных нифедипинов и их невысокую стоимость. Обращает на себя внимание очень ограниченное применение такого современного класса антигипертензивных препаратов как антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Поверхностный опрос по знанию оригинальных препаратов выявил серьезные дефекты. Так, всего 22,5 % опрошенных правильно определили оригинальные препараты из основных групп антигипертензивных препаратов. Такой же интерес представляют данные по реальному назначению оригинальных препаратов и дженериков практикующими врачами, которые свидетельствуют о том, что доля назначений оригинальных препаратов составляет всего 29,4%.

Заключение

Учитывая результаты опроса, можно предположить, что реальная практика диагностики и лечения АГ существенно отличается от международных и национальных рекомендаций, что, возможно, связано как с недостаточными теоретическими знаниями врачей, так и с определенными трудностями практического здравоохранения. На сегодняшний день имеется достаточно научных данных и практического опыта, основанных на принципах доказательной медицины, чтобы положительно влиять на прогноз и продолжительность жизни у пациентов с АГ. Улучшение ситуации в отношении диагностики, лечения и вторичной профилактики АГ возможно путем совместных усилий системы здравоохранения, других государственных и общественных организаций, направленных на систематическое образование всех врачей, участвующих в лечени больных АГ, прежде всего терапевтов и кардиологов.

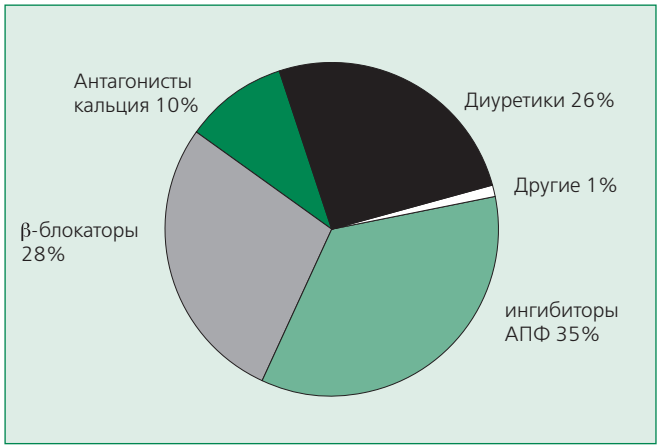


Рис. 1. Число врачей (%), которые рассматривают различные группы препаратов как препараты первого ряда.

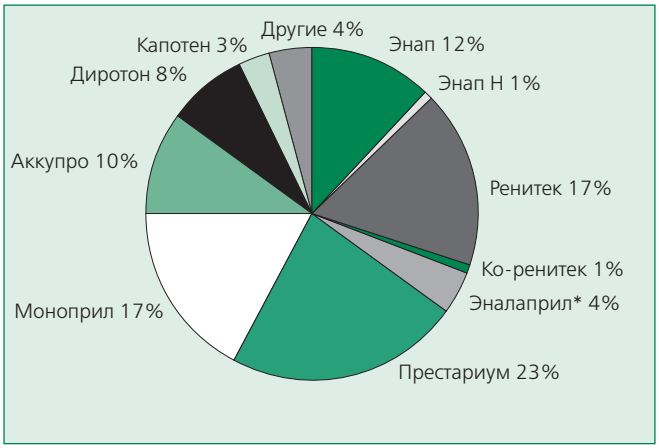


Рис. 2. Число врачей (%), назначающих различные ингибиторы АПФ

*Эналаприл указывался непосредственно врачами в анкетах и мог обозначать как коммерческое, так и непатентованное международное название препарата.

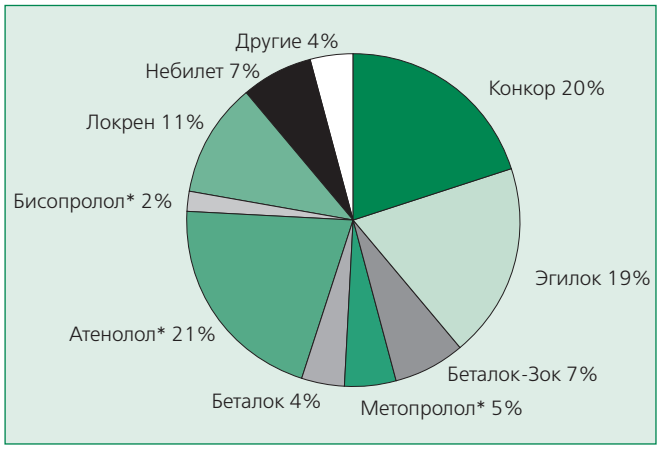


Рис. 3. Число врачей (%), назначающих различные β-блокаторы

* Метопролол, бисопролол, атенолол указывались непосредственно врачами и могли обозначать как коммерческое, так и непатентованное международное название препарата.

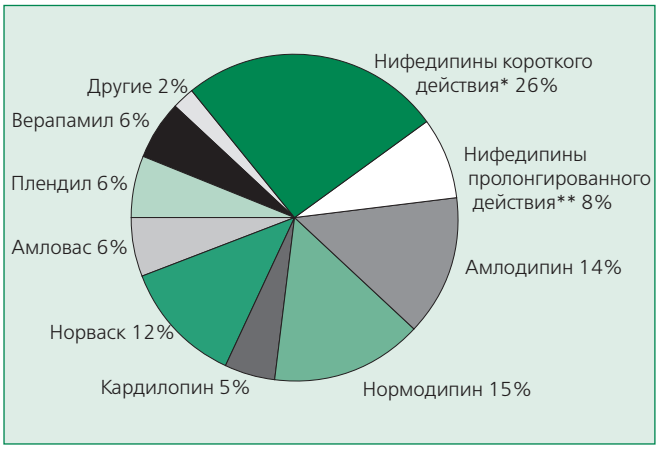


Рис. 4. Число врачей (%), назначающих различные антагонисты кальция

* Среди нифедипинов короткого действия были указаны кордафлекс, коринфар, кордипин, нифекард, нифедипин.** Среди нифедипинов пролонгированного действия были указаны Нифекард XL, Кордипин XL.

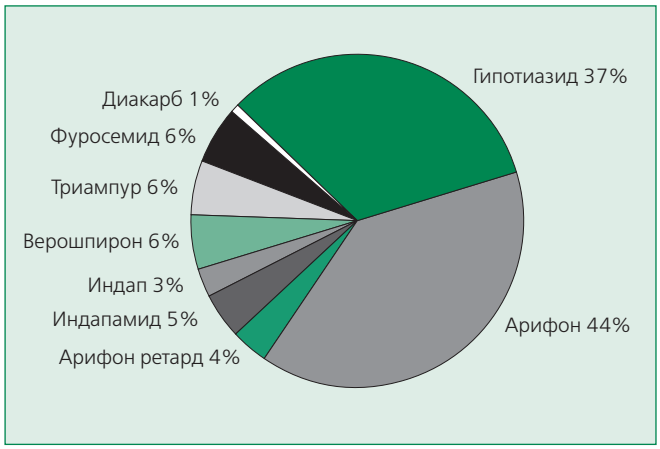


Рис. 5. Число врачей (%), назначающих различные диуретики

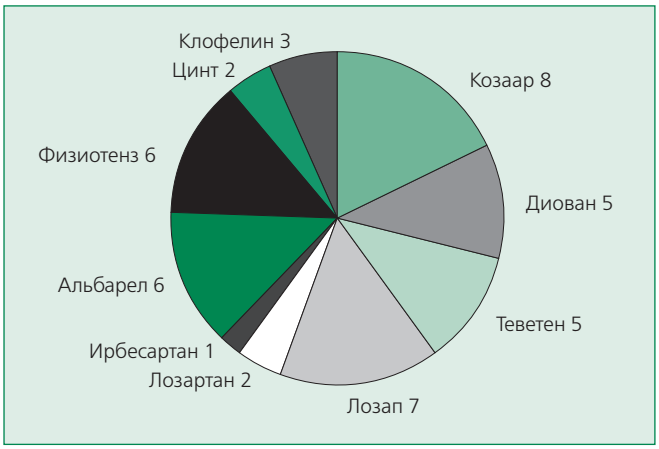


Рис. 6. Число врачей (n), назначающих антагонисты рецепторов ангиотензина II и препараты центрального действия

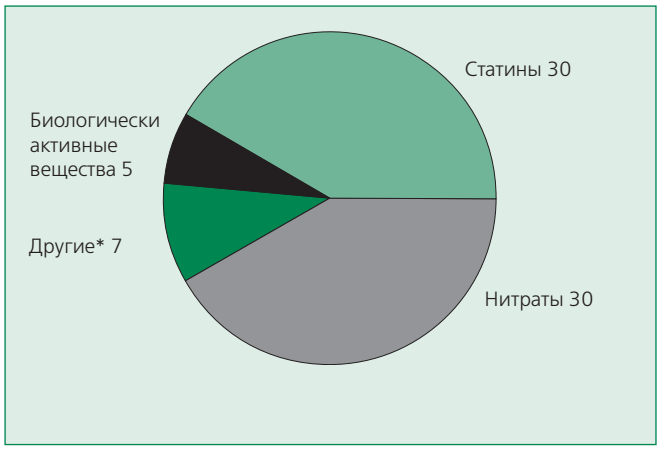


Рис. 7. Число врачей (n), назначающих другие группы препаратов при лечении АГ.

* В группе другие указывались следующие препараты: корвалол, пумпан, предуктал, валокардин, коаксил, транквилизаторы.

Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактики 2002; 3: 4-8.
2. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России. Автореф. дисс докт мед наук. Москва 1999.
3. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А. и др. Артериальная гипертония: эпидемиологическая ситуация в России и других странах. РМЖ 1997; 5(9): 551-8.
4. Kannel WB. Артериальное давление как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. JAMA 1996; 275(24): 1571-6.
5. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболевание и укрепление здоровья 2001; 4(2): 3-7.
6. Chamontin B, Mallion JM, Lang T, et al. Prevalence treatment, control of hypertension in General practice in France. Can J Cardiol 1997; 13 (Suppl B): 1267.
7. The seventh report of the joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC J Report. JAMA 2003; 289 (19): 2560-72.
8. Savage S, Nagel NJ, Estacio RO et al.ABCD Trial (Appopriate Blood Pressure Control in Diabetes). Online J Curr Clin Trials 1993 (doc?3 104).
9. HDFP (Hypertension Detection and Follow – up Program), The HDFP cooperative group. JAMA 1979; 242: 2562-2571.
10. Hansson L, Dahlof B, Ekbom T et al.STOP – Hypertension (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension), a.Cardiovasc Drug Ther 1990; 4: 1253-1256
11. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии. Всероссийское научное общество кардиологов, 2004 г.
12. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов, 2003г. Артериальная гипертония 2004; 10 (2): 65-97.
13. Марцевич С.Ю., Оганисян Н.С., Дмитриева Н.А. и др. Состояние диагностики и лечения артериальной гипертонии по данным опроса врачей г. Волгограда и Волгоградской области. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2005; 2: 32-36.

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРИНДОПРИЛОМ НА СОСТОЯНИЕ ИНОТРОПНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ПОСТИНФАРКТНЫМИ АНЕВРИЗМАМИ

И.Г. Фомина, Н.А. Галанина, З.О. Георгадзе, Н.Е. Гайдамакина

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова
Городская клиническая больница № 61, Москва

Влияние длительной терапии периндоприлом на состояние инотропной функции сердца у больных с хроническими постинфарктными аневризмами

И.Г. Фомина, Н.А. Галанина, З.О. Георгадзе, Н.Е. Гайдамакина
Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова
Городская клиническая больница № 61, Москва

Цель. Изучить влияние длительной терапии периндоприлом на состояние инотропной функции сердца у больных с хроническими постинфарктными аневризмами.

Материал и методы. Наблюдали 21 больного ишемической болезнью сердца с постинфарктным кардиосклерозом и формированием хронической аневризмы левого желудочка и хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA. Всем больным был назначен периндоприл в дозе 2-4 мг/сут. До начала и через 6 мес лечения периндоприлом исследовали сократительную функцию миокарда левого и правого желудочка методом равновесной радиовентрикулографии с посегментарным и фазовым анализом гистограмм.

Результаты. У больных с хроническими постинфарктными аневризмами выявили грубые структурно-функциональные нарушения в виде снижения фракции выброса левого желудочка до 17,8±3,2% и правого желудочка до 22,1±4,4%, значительного расширения их полостей с уменьшением скоростных показателей наполнения и изгнания. После 6 месяцев терапии периндоприлом наряду с улучшением клинического состояния больных наблюдалась тенденция к увеличению общей фракции выброса обоих желудочков с увеличением максимальной скорости наполнения, наполнения за 1/3 диастолы и тенденцией к уменьшению конечных диастолического и систолического объемов обоих желудочков. В левом желудочке зоны нормокинезии были в 35 (21%) сегментах, гипокинезии – в 24 (14%), акинезии – в 92 (55%), дискинезии – в 17 (10%) сегментах. В правом желудочке зоны нормокинезии были представлены 45 (27%) сегментами, гипокинезии - 62 (37%), акинезии - 54 (32%), дискинезии – 7 (4%) сегментами. Через 6 месяцев терапии периндоприлом наблюдалась тенденция к улучшению показателей локальной сократимости.

Заключение. У больных с хроническими постинфарктными аневризмами наблюдалось нарушение показателей общей и локальной сократимости миокарда. При этом не выявлено четкой связи показателей локальной сократимости миокарда левого желудочка с локализацией аневризм. После 6 месяцев терапии периндоприлом отмечена тенденция к улучшению показателей общей и локальной сократимости миокарда обоих желудочков.

Ключевые слова: хронические постинфарктные аневризмы, общая и локальная сократимость миокарда, левый желудочек, правый желудочек, периндоприл.

РФК 2006; 2: 43–48

The influence of long-term therapy with perindopril on the heart inotropic function in patients with chronic postinfarction aneurism

I.G. Fomina, N.A. Galanina, Z.O. Georgadze, N.E. Gaidamakina
Sechenov Moscow Medical Academy,
City Hospital N 61, Moscow

Aim. To study the influence of long-term therapy with perindopril on the heart inotropic function in patients with chronic postinfarction aneurism

Material and methods. 21 patients suffering ischemic heart disease with postinfarction cardiosclerosis, chronic aneurism of left ventricle and chronic heart failure of functional class III-IV according to NYHA were observed. All patients took perindopril, 2-4 mg daily. Before and after 6 months of therapy myocardial contractile function of left and right ventricles was studied by balanced radioventriculography with segmental and phase analysis of histogram.

Results. In patients with chronic postinfarction aneurism significant structural and functional abnormalities were revealed: reduction of left ventricular ejection fraction up to 17,8 ± 3,2 %, the same for right ventricular up to 22,1±4,4 %, their considerable dilation with reduction of filling and expulsion velocity. After 6 months of therapy with perindopril improvement of clinic status of patients, tendency towards increase of both ventricles general ejection fraction, enlargement of maximal filling velocity and filling velocity during 1/3 of diastole as well as tendency to reduction of both ventricles end diastolic and systolic volumes were registered. In left ventricle there were normokinetic zones in 35 (21%) segments, hypokinetic zones in 24 (14%), akinetic zones in 54 (32%) and dyskinetic zones in 17 (10%) segments. In right ventricle there were normokinetic zones in 45 (27%) segments, hypokinetic zones in 62(37%), akinetic zones in 54 (32%) and dyskinetic zones in 7 (4%) segments. After 6 months of therapy with perindopril tendency towards improvement of local myocardial contractility was registered.

Conclusion. In patients with chronic postinfarction aneurism deterioration of general and local myocardial contractility were registered. Accurate link between left ventricle local myocardial contractility and localization of aneurism were not revealed. After 6 months of therapy with perindopril tendency towards improvement of general and local myocardial contractility of both ventricles was registered.

Key words: chronic postinfarction aneurism, general and local myocardial contractility, left ventricle, right ventricle, perindopril.

Rational Pharmacother. Card . 2006; 2: 43–48

Аневризмы левого желудочка (АЛЖ) – одно из наиболее частых и прогностически неблагоприятных осложнений трансмурального инфаркта миокарда. Распространенность аневризм у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, составляет 10-35% [1-3].

Постинфарктная АЛЖ представляет собой один из вариантов постинфарктного ремоделирования сердца, при котором формируется трансмуральный фиброзный рубец с характерной гладкой внутренней поверхностью, лишенной трабекулярного аппарата. Стенка левого желудочка в этой зоне истончена, вовлеченные в процесс сегменты акинетичны или дискинетичны, что ведет к выраженной дилатации и изменению сферической формы ЛЖ с развитием его систолической и диастолической дисфункции и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [4-6].

При истинной аневризме происходит выпячивание стенки ЛЖ, в то время как ложная аневризма представляет собой разрыв стенки левого желудочка, заключенный в окружающий перикард. В 80-90 % случаев аневризма располагается по передне-перегородочно-верхушечной области ЛЖ. Такая доминирующая локализация аневризмы соответствует частоте атеросклеротического поражения и тромбоза передней нисходящей артерии. В единичных случаях аневризмы локализуются по боковой стенке и в 5-10 % случаев – по задней стенке ЛЖ [4, 7-9].

Формирование АЛЖ в постинфарктном периоде значительно ухудшает прогноз ишемической болезни сердца (ИБС). При естественном течении постинфарктных аневризм 5-летняя летальность составляет 40-75% [1-3, 10]. В связи с этим методом лечения больных с хроническими потинфарктными аневризмами является хирургическая коррекция – аневризмэктомия с вентрикулопластикой или трансплантация сердца, позволяющие улучшить прогноз и клиническое течение заболевания [11-12]. Однако далеко не все пациенты в условиях реальной клинической практики подвергаются хирургическому лечению, продолжая получать консервативную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), бета-блокаторами, диуретиками, нитратами, сердечными гликозидами [13].

Цель нашего исследования состояла в изучении влияния длительной терапии периндоприлом на состояние инотропной функции сердца у больных с хроническими постинфарктными аневризмами.

Материалы и методы

В исследование были включены 22 больных (21 мужчина и 1 женщина) ИБС, постинфарктным кардиосклерозом с формированием хронической АЛЖ, диагностированной эхокардиографически во время текущей госпитализации или при обследовании на амбулаторном этапе или во время стационарного лечения. У всех больных диагностирована ХСН III-IV функционального класса (ФК). Диагноз ИБС устанавливали на основании данных анамнеза о ранее перенесенном инфаркте миокарда и изменениях электрокардиограммы (ЭКГ), соответствующих трансмуральному инфаркту миокарда. ФК ХСН оценивали согласно рекомендациям Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). За время наблюдения один больной умер от декомпенсации ХСН и был исключен из исследования. Таким образом, для окончательного анализа использовали данные, полученные при обследовании 21 больного.

Всем больным проводили общеклинические исследования и эхокардиографию (ЭхоКГ). В 14 случаях аневризмы локализовались в передне-перегородочной области ЛЖ, у 7 больных – в задней стенке. У 17 больных имелись электрокариографические признаки хронической АЛЖ в виде персистирующего подъема сегмента ST в соответствующих отведениях – у всех пациентов с аневризмами передне-перегородочной локализации и у 3 больных с аневризмами задней стенки ЛЖ. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Обязательным критерием включения больных в исследование было наличие у них синусового ритма и стабильность состояния в течение последних 2 нед. Критериями исключения служили хронические обструктивные заболевания органов дыхания, гемодинамически значимые пороки сердца, анемия, артери-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	n=21
Возраст, лет	58,3 ±7,5
Инфаркт миокарда в анамнезе	
Один	15 (71,4%)
Два	6 (28,6%)
Наличие АЛЖ	
Передне-перегородочной области	14 (66,7%)
Задней стенки левого желудочка	7 (33,3%)
Стабильная стенокардия по класификации Канадской ассоциации кардиологов	
III ФК	8 (38%)
IV ФК	13 (62%)
Стадии ХСН по Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко	
IIБ	7 (33,3%)
III	14 (66,7%)
ФК ХСН (NYHA)	
III	7 (33,3%)
IV	14 (66,7%)

альная гипотензия с уровнем систолического АД ниже 90 мм рт.ст., явления острой и хронической почечной недостаточности (креатинин >120 мкмоль/л), онкологические заболевания и другие тяжелые прогностически неблагоприятные заболевания.

Все пациенты получали медикаментозную терапию ингибитором АПФ периндоприлом, диуретиками, нитратами, аспирином, при необходимости – кардиоселективными блокаторами β-адренорецепторов, сердечными гликозидами.

Для определения показателей внутрисердечной гемодинамики всем больным проводили равновесную бивентрикулярную радиовентрикулографию (РРВГ) по общепринятой методике после введения пирфотеха и 555мБк Tc-99m (метка in vivo) с посегментарным и фазовым анализом гистограмм. Исследование проводили в утренние часы в горизонтальном положении больного. Информацию регистрировалали с помощью гамма-камеры BASICAM (фирма «Siemens», ФРГ) и отечественной системы сбора и обработки данных фирмы «Рада Голд+». Для оценки систолической и диастолической функции обоих желудочков изучали фракцию выброса (ФВ), максимальную скорость наполнения, максимальную и среднюю скорости изгнания, наполнение за 1/3 диастолы, выброс за 1/3 систолы, конечный систолический объем (КСО), конечный диастолический объем (КДО), ударный объем (УО). Контролем служили показатели 19 практически здоровых лиц в возрасте 17-48 лет.

Состояние локальной сократительной функции миокарда оценивали на основе унифицированной 16-сегментарной модели правого и левого желудочков. При этом сегменты с локальной ФВ более 50% оценивали как нормокинетичные, 25-50% – гипокинетичные, 0-25% – акинетичные, менее 0,25% – дискинетичные. Рассчитывали индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) как отношение суммы баллов во всех сегментах к общему их количеству.

Проводили равновесную радиовентрикулографию (РРВГ) до начала исследования, затем через 6 мес после приема ингибитора АПФ периндоприла (Престариум, Сервье, Франция) в суточной дозе 2-4 мг. Больных наблюдали во время пребывания в стационаре, в последующем амбулаторно. Со всеми пациентами поддерживали телефонную связь. Все больные вели дневник самоконтроля, измеряя артериальное давление. Несмотря на то, что у 16 (76%) больных ранее имелась артериальная гипертензия, но после перенесенных инфарктов, осложненных хроническими аневризмами, у 13 пациентов регистрировалась нормотония, а у 8 – склонность к гипотонии (менее 100/60 мм рт.ст.).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью статистических пакетов программы Microsoft Excel 7 с использованием параметрических методов и критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при значении $p<0,05$. Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений ($M\pm\sigma$).

Результаты и обсуждение

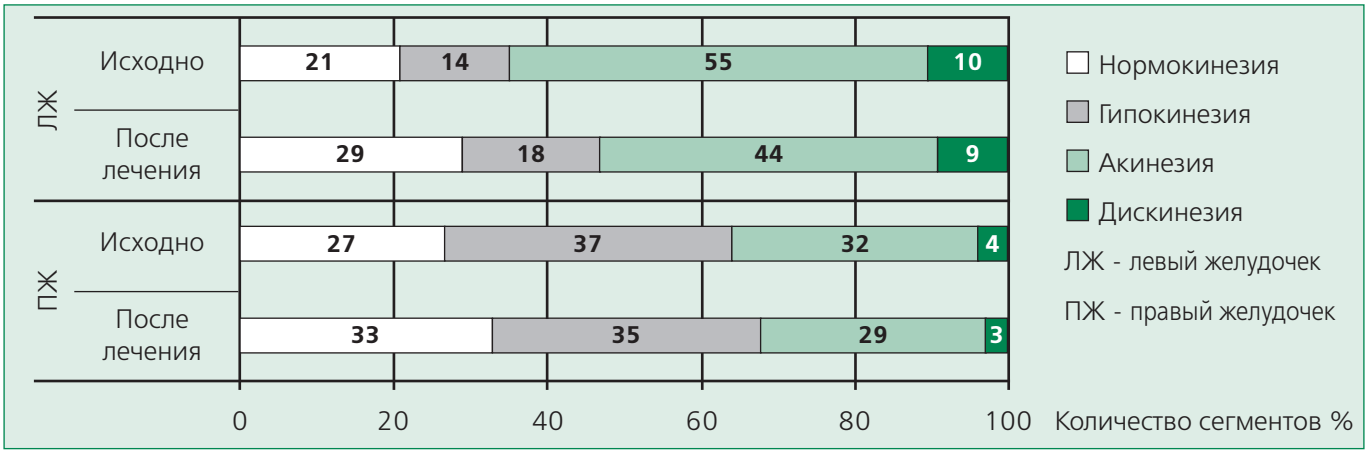
У больных с хроническими постинфарктными аневризмами методом РРВГ выявлены грубые структурно-функциональные нарушения в виде снижения ФВ обоих желудочков, значительного расширения их полостей с уменьшением скоростных показателей наполнения и изгнания (табл. 2).

У больных с хроническими постинфарктными аневризмами наблюдались явления выраженной систолической и диастолической дисфункции обоих желудочков. Наиболее значимым являлось снижение общей фракции выброса левого желудочка менее 20% и правого менее 30%, что объясняет степень тяжести ХСН III-IV ФК NYHA у обследованных больных, является предиктором неблагоприятного прогноза и показанием для хирургического лечения, в том числе трансплантации сердца [14-16].

Образование фиброзной ткани в стенке аневризматического выпячивания привело к усилению жесткости и потери эластичности миокарда («stiff-heart»), что формирует диастолическую дисфункцию, диагностированную по выраженному уменьшению максимальной скорости наполнения и наполнения за 1/3 диастолы обоих желудочков [17]. Процессы постинфарктного ремоделирования с формированием хронических аневризм проявились у наших больных также дилатацией левого и правого желудочков в виде выраженного увеличения КДО и КСО [4, 18].

Нарушение функции правого желудочка обусловлено локализацией аневризм в передне-перегородочной области у 2/3 обследованных больных. Дискинезия межжелудочковой перегородки, обеспечивающей поддержание инотропной функции правого желудочка, привела к снижению общей фракции выброса и нарушению скоростных и объемных систолических и диастолических показателей [19].

Для лечения ХСН в соответствии с «Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН» всем больным был назначен ингибитор АПФ периндоприл (Престариум, Servier, Франция) [20]. При этом больным, получавшим ингибиторы АПФ, ранее назначенные препараты были отменены. После 2 нед приема периндоприла в дозе 2 мг 13 больным суточная доза препарата была увеличена до 4 мг. 8 больным со склонностью к артериальной гипотонии (менее 100/60 мм рт.ст.) дозу периндоприла не уве-



Изменения показателей локальной сократимости левого и правого желудочков у больных с хроническими постинфарктными аневризмами 6 за мес лечения периндоприлом

личивали. Через 6 мес терапии периндоприлом больным проведена повторная РРВГ.

Больные отмечали улучшение самочувствия с первых дней приема периндоприла. Переносимость препарата была хорошей: в среднем через 7-12 дней уменьшались жалобы на одышку, утомляемость, повышалась толерантность к физическим нагрузкам, увеличивался диурез, уменьшались или исчезали приступы пароксизмальной ночной одышки, улучшался сон. Увеличение толерантности к физическим нагрузкам соответствовало изменениям функционального класса ХСН. До начала лечения признаки хронической сердечной недостаточности III ФК диагностировались у 7 (33,3%) больных, IV ФК – у 14 (66,7%) больных. В течение 6 мес исследования один больной 76 лет умер от декомпенсации ХСН. У 20 пациентов на фоне терапии отмечалось улучшение показателей толерантности к физической нагрузке. II ФК был выявлен у 1 (5%) больного, III ФК – у 11 (55%), IV ФК – у 8(40%) больных.

Периндоприл, в отличие от ряда других ингибиторов АПФ, действуя преимущественно на тканевой пул АПФ, не вызывал снижения артериального давления менее 90/60 мм рт.ст. у наших больных с нормотонией или гипотонией, развившейся вследствие синдрома малого выброса [21-22].

После 6 мес терапии ингибитором АПФ периндоприлом, наряду с улучшением клинического состояния у пациентов с хроническими постинфарктными аневризмами и ХСН III-IV ФК наблюдалась тенденция к увеличению общей ФВ обоих желудочков (табл. 2). Увеличение максимальной скорости наполнения и наполнения за 1/3 диастолы на фоне терапии периндоприлом отражает уменьшение степени диастолической дисфункции вследствие уменьшения ремоделирования в «интактных» кардиомиоцитах [23-25]. При сохранении выраженной дилатации полостей обоих желудочков на фоне терапии периндоприлом отмечалась тенденция к уменьшению КДО и КСО обоих желудочков. Полученные данные соответствуют результатам исследования SAVE у больных ХСН III-IV ФК, с фракцией выброса меньше 35%, в котором продемонстрировано, что терапия ингибиторами АПФ в течение одного года предотвращает дальнейшее расширение полости левого желудочка [26]. По данным исследования GISSI-3, даже кратковременная терапия ингибиторами АПФ в течение 6 нед, препятствует увеличению конечного диастолического объема левого желудочка [27].

Для оценки локальной дисфункции у больных с хроническими постинфарктными аневризмами и клиническими явлениями ХСН III-IV ФК сократимость была проанализирована в 336 сегментах левого и правого желудочков. В левом желудочке зоны нормокинезии были в 35 (21%) сегментах, гипокинезии – в 24 (14%), акинезии – в 92 (55%), дискинезии – в 17 (10%) сегментах. В правом желудочке зоны нормокинезии были представлены 45 (27%) сегментами, гипокинезии – 62 (37%), акинезии – 54 (32%), дискинезии – 7 (4%) сегментами. Индекс нарушения локальной сократимости был значительно повышенным, составив 2,63±0,7 для левого и 2,07±0,42 для правого желудочка, демонстрируя значительно выраженную локальную дисфункцию. Характерно, что сегменты с нарушенной локальной сократимостью в виде гипо- и акинезии локализовались не только в зонах аневризм, но и в «интактном» миокарде. Аналогичные результаты получены в работе Е.М. Хурс, где показано отсутствие четкой связи показателей локальной сократимости миокарда ЛЖ с локализацией аневризм [28]. В нашем исследовании наряду с нарушениями локальной сократимости левого желудочка у больных с хроническими постинфарктными аневризмами сердца наблюдалась выраженная локальная дисфункция миокарда правого желудочка. Таким образом, несмотря на сегментар-

Таблица 2. Изменения показателей систолической и диастолической функции правого и левого желудочка у больных с хроническими постинфарктными аневризмами до и после лечения периндоприлом

Показатель	Левый желудочек		Правый желудочек	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения
ЧСС, уд/мин	84,5±20,1	79,0±12,9	84,5±20,1	79,0±12,9
ФВ, %	17,8±3,2	22,6±4,8	22,1±4,4	24,4±13,3
Наполнение за 1/3 диастолы, %/с	5,6 ±1,4	7,6±4,6	7,1±1,9	9,9±3,7
Выброс за 1/3 систолы, %/с	7,4±1,9	8,3±4,3	9,6±2,4	12,4±4,6
Максимальная скорость наполнения, %/с	84,2±12	98,8±17	112±23	117±28
Максимальная скорость изгнания, %/с	90,4±14,9	106,2±12,9	110±19	137±23
КДО, мл	327±42	315,4±38	290±37	278±58
КСО, мл	289±42	255±34	245±39	230±33
УО, мл	52,7±6,1	60,1±7,5	55,2±6,7	58,2±14,3

ность поражения стенки, при постинфарктных аневризмах отмечается глобальное ремоделирование миокарда, в том числе с вовлечением правого желудочка.

При контрольном исследовании показателей локальной сократимости через 6 мес терапии периндоприлом у больных с хроническими постинфарктными аневризмами достоверной динамики показателей не отмечено (см. рисунок).

Через 6 мес терапии периндоприлом у больных с хроническими постинфарктными аневризмами наблюдалась тенденция к улучшению показателей локальной сократимости в виде увеличения зон нормокинезии за счет уменьшения зон акинезии, что было более выражено в миокарде левого желудочка (см. рисунок).

Отмечено недостоверное уменьшение индекса нарушения локальной сократимости (табл. 3).

Таким образом, у больных ИБС и с ХСН II ФК после 6 мес терапии периндоприлом наблюдалась тенденция к улучшению показателей локальной сократимости обоих желудочков, что выражалось увеличением зон нормокинезии, уменьшением зон гипокинезии и уменьшением индекса нарушения локальной сократимости.

Таблица 3. Изменения индекса нарушения локальной сократимости у больных с хроническими постинфарктными аневризмами после 6 мес лечения периндоприлом

Индекс нарушения локальной сократимости	До лечения	После лечения
Левый желудочек	2,63±0,7	2,58±0,6
Правый желудочек	2,07±0,42	1,93±0,4

Литература

1. Morocutti G., Fontanelli A., Bernardi G. et al. Identification of patients at risk of post-infarction heart rupture. Clinical and therapeutic characteristics of 121 consecutive cases and review of the literature. Minerva Cardioangiol. 1995; 43(4): 117-126.
2. Benediktsson R., Eyjolfsson O., Thorgeirsson G. Natural history of chronic left ventricular aneurysm; a population based cohort study. J Clin Epidemiol. 1991;44 (11):1131-9.
3. Hochman J.S., Brooks M.M., Morris M. et al. Prognostic significance of left ventricular aneurysm in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) population. Am Heart J. 1994;127(4 Pt 1): 824-832.
4. Белов Ю.В., Вараксин В.А Современное представление о постинфарктном ремоделировании левого желудочка. Русский медицинский журнал 2002; 10: 469-471.
5. Никитин Н.П., Аляви А.Л., Голоскокова В.Ю. и соавт. Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение. Кардиология 1999; 1: 54-58.
6. Беленков Ю. Н. Особенности внутренней гемодинамики у больных с недостаточностью кровообращения различной этиологии. Дисс. ... доктора мед. наук. М., 1986.
7. Ишемическое ремоделирование левого желудочка (методологические аспекты, вопросы диагностики и лечения)/Под ред. Л.А. Бокерия, Ю.А. Бузиашвили, И.В. Ключникова. М.: Издательство НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2002. 152 с.
8. Roscitano A., Capuano F., Simon C. et al. Left ventricular aneurysm repair: early survival. Ital Heart J. 2005 Feb;6(2):143-149.
9. Бокерия Л.А., Федоров Г.А. Опыт хирургического лечения постинфарктных аневризм левого желудочка сердца и сопутствующих желудочковых тахиаритмий (1981-199). Грудная и сердечно-сосудистая хирургия, 1999; 6: 38-44.
10. Zaliunas R., Babarskiene M.R., Kavoliuniene A. et al. Lethal outcomes in patients with symptomatic heart failure developed after Q-wave myocardial infarction. Medicina. 2004;40(2):141-148.
11. Tonnessen T., Knudsen C.W. Surgical left ventricular remodeling in heart failure. Eur J Heart Fail. 2005 Aug;7(5):704-9.
12. Lundblad R., Abdelnoor M., Svennevig J.L. Repair of left ventricular aneurysm: surgical risk and long-term survival. Ann Thorac Surg. 2003 Sep;76(3):719-725.
13. Cohn J.N., Johnson G., Sabetai R. et al., for the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio and plasma epinephrine as determinants of prognosis in the heart failure. Circulation 1993; 87: Suppl VI: 5-16.
14. D'Amico C.L. Cardiac transplantation: patient selection in the current era. J Cardiovasc Nurs. 2005; 20(5 Suppl): S4-13.
15. Stevenson L., Tillisch J., Hamilton M. et al. Importance of hemodinamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction <20% secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopaty. Amer J Cardiol 1990; 66: 1348-1354.
16. De Groote P., Millaire A., Foucher-Hossein C. et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. J Amer Coll Cardiol 1998; 32: 948-954.
17. Poulsen S.H. , Jensen S.E., Moller J.E. et al. Prognostic value of diastolic function and assotiation with heart variability after a first acute myocardial infarction. Heart 2001; 86: 376-380
18. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 569-582.
19. Flachskampf F.A., Voigt J.U. The interventricular septum is functionally bilayered: a fresh look at a well known structure. Heart. 2005; 91(10): 1260-12611.
20. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН, 2003.
21. Brown B., Hall A.S. Renin-angiotensin system modulation: the weight of evidence. Am J Hypertens. 2005;18 (9 Pt 2):127S-133S.
22. Ferrari R., Pasanisi G., Notarstefano P. et al. Specific properties and effect of perindopril in controlling the renin-angiotensin system.Am J Hypertens. 2005; 18(9 Pt 2): 142S-154S. Review.
23. Pfeffer J.M., Pfeffer M.A., Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. Circ Res 1985; 57: 84-95.
24. Frigerio M., Roubina E. Drugs for left ventricular remodeling in heart failure. Am J Cardiol. 2005; 96(12S1): 10-18.
25. Cioffi G., Tarantini L., De Feo S. et al. Pharmacological left ventricular reverse remodeling in elderly patients receiving optimal therapy for chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2005; 7(6): 1040-1048.
26. Shibata M.C., Nilsson C., Hervas-Malo M. et al. Economic implications of treatment guidelines for congestive heart failure. Can J Cardiol. 2005; 21(14): 1301-1306.
27. de Kam P.J., Nicolosi G.L., Voors A.A. et al. Prediction of 6 months left ventricular dilatation after myocardial infarction in relation to cardiac morbidity and mortality. Application of a new dilatation model to GISSI-3 data. Eur Heart J. 2002; 23(7): 536-542.
28. Хурс Е.М. Механическое ремоделирование как критерий выбора тактики хирургического лечения при постинфарктных аневризмах левого желудочка. Автореф. дисс. канд.мед.наук. М., 1998.

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ВЫВЕДЕНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА ИЗ ТКАНЕЙ. ВОЗМОЖНОСТЬ АКТИВАЦИИ ЕЕ КЛЮЧЕВЫХ ЗВЕНЬЕВ

Н.В. Перова, И.Н. Озерова, В.А. Метельская

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Метаболическая система выведения холестерина из тканей. Возможность активации ее ключевых звеньев
Н.В. Перова, И.Н. Озерова, В.А. Метельская
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Рассматриваются вопросы метаболизма липидов. Подробно представлены пути трансформации холестерина, описаны белки, регулирующие его транспорт. Особое внимание уделено роли липопротеидов высокой плотности, осуществляющих обратный транспорт холестерина из клеток периферических тканей. Обсуждаются возможности фармакологической активации этой системы с целью предупреждения и лечения атеросклероза.

Ключевые слова: липопротеиды высокой плотности, ацил-КоА:холестерин ацилтрансфераза, лецитин-холестерин ацилтрансфераза, белки-переносчики, скавенджер-рецептор, аторвастатин.
РФК 2006; 2: 49–56

Metabolic system of cholesterol elimination from tissues. Possibility of activation its key parts.
N.V. Perova, I.N. Ozerova, V.A. Metelskaya
State Research Center of Preventive Medicine, Roszdrav, Moscow

Lipid metabolism issues are reviewed. Ways of cholesterol transformation are represented thoroughly; proteins regulating its transportation are described. Important place takes the role of high density lipoproteins in backward transportation of cholesterol from peripheral tissues. Possibilities of pharmacological activation of this system, aimed at prevention and treatment of atherosclerosis are discussed.

Key words: high density lipoproteins, acyl-KoA: cholesterol acyltransferase, lecithin-cholesterol acyltransferase, proteins-carriers, scavenger-receptor, atorvastatin.
Rational Pharmacother. Card. 2006; 2: 49–56

В обширных международных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых длительных клинических исследованиях гиполипидемических препаратов было доказано снижение частоты появления первых острых коронарных эпизодов и смертности, как от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так и общей смертности. Это достигается снижением уровня в плазме крови холестерина (ХС), преимущественно за счёт ХС, входящего в состав липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП).

Частицы ЛПНП являются продуктом метаболических превращений липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП), которые синтезируются в печени и секретируются в кровоток (см. рисунок). Здесь под действием липолитических ферментов (периферическая липопротеидлипаза, печеночная липаза) ЛОНП теряют большую часть триглицеридов (ТГ), превращаются в липопротеиды промежуточной плотности (ЛПП) и ЛПНП. В состав частиц всех этих классов липопротеидов входит один и тот же структурный белок

– аполипопротеин (апо) В-100. С участием белка-переносчика эфиров ХС (БПЭХС) апо В-содержащие и первоначально несущие ТГ липопротеидные частицы обогащаются эфирами ХС, становясь в кровотоке основными транспортёрами ХС в периферические ткани, в том числе в интиму артериальной стенки. В связи с этой способностью ЛПНП транспортирующие около 75% всего ХС плазмы крови, часто называют основным атерогенным классом липопротеидов плазмы крови человека. Избыток в крови ЛПНП и/или наличие их физико-химически модифицированных форм способствует захвату этих липопротеидов клетками, прежде всего макрофагами, накоплению в последних эфиров ХС и развитию атеросклеротического повреждения артериальной стенки.

Другая атерогенная система транспорта в ткани ХС, абсорбированного эпителиальными клетками кишечника из его просвета, представлена липопротеидами, основным апобелком которых является апо В-48 (см. рис.). В энтероцитах тонкого кишечника синтезируются самые крупные и богатые триглицеридами липопротеиды – хиломикроны. В их состав входит ХС, преимущественно в виде эфиров, который поступил в кишечник в пищей и с желчью из печени. Хиломикроны из энтероцитов попадают сначала в лимфатическую, а потом в кровеносную систему. Здесь в капиллярах они подвергаются липопротеидлиполизу, в процессе которого часть ТГ распадается, а частицы липопротеидов становятся меньше; они называются остатками, или ремнантами хиломикронов. Эти частицы, с одной стороны, могут взаимодействовать с рецепторными структурами печени и захватываться ею, а с другой – проникать в артериальную стенку и способствовать накоплению в ней ХС и его эфиров как компонентов атероматозной бляшки.

Фрагменты поверхностного слоя липопротеидов, обогащенных ТГ и содержащих апоВ-100 и апоВ-48, состоят преимущественно из молекул фосфолипидов (ФЛ); с участием белка, переносящего ФЛ, они отделяются и вместе с апобелками группы А (апо AI, апо AII) образуют дискообразные частицы пре-бета липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Избыток ХС, синтезированного в периферических тканях или доставленного сюда апо В-содержащими липопротеидами, удаляется из тканей системой так называемого обратного транспорта ХС, которая переносит его в печень, где ХС или реутилизируется на построение липопротеидных частиц, или используется для синтеза желчных кислот, которые выводятся с желчью в кишечник [1].

Обратно пропорциональная зависимость между риском ССЗ и уровнем ХС, входящего в состав ЛПВП, которые осуществляют транспорт ХС из периферических тканей, в том числе из артериальной стенки в печень, позволила называть ЛПВП антиатерогенным классом липопротеидов. К настоящему времени накопились экспериментальные и клинические данные, которые составляют фундаментальный метаболический базис способности ЛПВП осуществлять обратный транспорт ХС. Более того, наряду с широким применением гиполипидемической терапии для коррекции повышенного уровня липопротеидов атерогенных классов в последние годы резко возрос интерес исследователей к изучению способности известных гиполипидемических лекарственных препаратов влиять на отдельные звенья метаболических процессов обратного транспорта ХС, а также к поиску и созданию новых препаратов, селективно активирующих ключевые этапы процесса выведения ХС из организма.

Система обратного транспорта холестерина

Организм человека, как и любого млекопитающего, не имеет ферментов, катаболизирующих ХС во внепеченочных тканях. Синтезированный во внепеченочных тканях или принесенный сюда апо В-содержащими липопротеидами ХС, удаляется из тканей в печень многокомпонентной системой обратного транспорта ХС, активность которой зависит от слаженной работы ее отдельных этапов. Ниже кратко рассмотрены ключевые звенья этой системы.

Ацил-КоА: холестерин ацилтрансфераза (АХАТ)

Избыток ХС в клетке «запасается» в виде эфиров ХС, образование которых катализируется ферментом АХАТ. При сниженной активности АХАТ абсорбция ХС, например, эпителиальными клетками кишечника, и его эстерификация в клетках, в частности в печени, нарушаются [2]. Экспериментально было показано, что накопление эфиров ХС в макрофагах значительно меньше у животных с дефектом гена АХАТ и более низкой активностью этого фермента, чем в контроле. Инкубация ингибитора АХАТ Авасимиба с культивируемыми макрофагами человека приводила к уменьшению связывания ЛПНП с их рецепторами, уменьшению образования эфиров ХС и увеличению выхода свободного ХС из клеток в среду [3]. Поскольку АХАТ является ключевым ферментом, который катализирует внутриклеточную эстерификацию ХС, можно ожидать, что его ингибирование должно вести к замедлению атерогенеза [2]. У кроликов с помощью атерогенной диеты индуцировали экспериментальный атеросклероз и изучали потенциальный эффект Авасимиба на его регрессию. Одну группу животных лечили Авасимибом (10мг/кг), другую – симвастатином (2.5 мг/кг), третью – обоими препаратами, а чет-

вертая группа была контрольной [4]. Симвастатин снизил содержание ХС в аорте кроликов на 32%, Авасимиб – на 26%. Комбинация препаратов привела к снижению ХС в грудной аорте на 50%. При этом количество макрофагов в аорте снизилось на 73% [4].

При направленном поиске ингибиторов АХАТ с целью их использования для коррекции активности этого фермента было показано, что лекарственный препарат Тамоксифен, используемый в профилактике и лечении рака молочной железы, снижает уровень ХС плазмы крови и изменяет содержание ЛПВП [5]. Механизм атеропротективного действия Тамоксифена был исследован на экспериментальных животных и методами молекулярного моделирования. Последний подход позволил выявить, что структура этого препарата гомологична структуре ингибитора АХАТ - вещества 58-035 [2]. Тамоксифен вызывает образование тканевого фактора роста-бета (TGF-β), а тот, в свою очередь, активирует так называемый АТФ-зависимый кассетный транспортёр (ABCA1), ответственный за выход ХС из клетки.

Таким образом, замедление развития атеросклероза под действием Тамоксифена может быть обусловлено угнетением активности внутриклеточного фермента АХАТ и усилением удаления избытка ХС из клеток. Недавно был обнаружен еще один ингибитор АХАТ – вещество МСС-147, который также увеличивает экспрессию транспортёра ABCA1 и, таким образом, способствует выходу молекул ФЛ и ХС из макрофагов и других клеток [6].

Механизмы перехода ХС из клеток в состав ЛПВП

Первым этапом на пути молекул ХС из периферических тканей в печень является переход их с клеточных мембран на внеклеточный акцептор - частицы ЛПВП. В составе частицы ЛПВП этот переход ХС опосредуется основными её компонентами: ФЛ и апо AI.

Известны два различных механизма удаления ХС из клеток к ЛПВП [7]. Фосфолипиды и апо AI в частице ЛПВП действуют как акцепторы молекул ХС, которые спонтанно отделяются от особых «плавающих» в мембране липидных участков (рафтов) и диффундируют через водную среду. Этот процесс протекает пассивно, а его скорость определяется градиентом концентрации ХС между плазматическими мембранами клеток и поверхностным слоем частиц ЛПВП [8]. В то же время это взаимодействие индуцирует второй механизм – взаимодействие апо AI непосредственно с мембраной клетки для обеспечения оттока ХС через процесс «микросолюбилизиции», который является энергозависимым и включает участие транспортёра ABCA1 [9, 10]. Этот процесс более медленный, но он обеспечивает отток большей массы ХС, включая и тот ХС, который образовался в клетке за счет гидролиза его эфиров при участии АХАТ. Дисфункция транспортёра ABCA1 блокирует апо AI-зависимый процесс удаления ФЛ и ХС, что проявляется в низком уровне ЛПВП, например, при Танжерской болезни. Способность стимулировать выход ХС и ФЛ из клеток опосредуется рядом аполипопротеинов (AI, AII, AIV, E, C); при этом апопротеины непосредственно взаимодействуют с мембранными липидами, а не связываются пердварительно со специфическими аполипопротеиновыми рецепторами.

Лецитин-холестерин ацилтрансфераза (ЛХАТ)

Эстерификация вышедших из клеток молекул ХС в плазме катализируется ферментом ЛХАТ. В ЛХАТ-реакции остатки жирных кислот из sn-2 позиции фосфатидилхолина (лецитина) переносятся к 3-бета-гидроксильной группе молекулы ХС. В результате образуются лизофосфатидилхолин и эфир ХС. Как предположил J. Glomset, ЛХАТ реакция играет важную роль в ЛПВП-зависимом транспорте ХС из периферических тканей в печень [11]. Генетические дефекты белков – активаторов ЛХАТ, прежде всего апо AI, приводят к дефициту ЛПВП и таким клиническим проявлениям, как помутнение роговицы, ксантомы, преждевременное развитие атеросклероза артерий [12].

Описан ряд мутаций гена фермента ЛХАТ, сопряжённых с низким уровнем ХС ЛПВП и наличием ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. Снижение активности ЛХАТ и антиоксидантного фермента параоксоназы, транспортируемого в составе ЛПВП, может быть несомненным следствием накопления окисленных ФЛ и обогащения частиц ЛПВП сфингомиелином, что ведёт к ускоренному развитию атеросклеротических повреждений артерий у мышей [13].

Повышенная экспрессия гена ЛХАТ человека у трансгенных мышей приводит к образованию у них частиц ЛПВП с нарушенной функцией и к ускоренному развитию алиментарного экспериментального атеросклероза. Однако действие белка, переносящего эфиры ХС, корригирует проатерогенный эффект повышенной экспрессии ЛХАТ [14].

В спектре частиц ЛПВП наибольшей способностью удалять ХС из периферических клеток обладают частицы, имеющие пре-бета-подвижность при двухмерном электрофорезе [15]. Такие пре-бета ЛПВП представляют собой дискообразные частицы - вновь синтезированные ЛПВП, которые секретируются печенью и тонким кишечником или образуются в кровотоке

при липопротеидлиполизе ТГ-обогащённых частиц (хиломикронов или ЛОНП) в результате отделения от них фрагментов поверхностного слоя при участии белка-переносчика эфиров ХС и белка- переносчика ФЛ (см. рисунок).

Белок-переносчик эфиров холестерина (БПЭХС)

Белок-переносчик эфиров ХС является ключевым фактором, регулирующим распределение плазменного ХС между ЛПВП и апо В-содержащими липопротеидами. Основной функцией БПЭХС является перенос эфиров ХС из ЛПВП к липопротеидам, обогащенным триглицеридами, в обмен на их ТГ, переходящие на частицы ЛПВП и делающие их субстратом для печёночной липазы. Генетические дефекты БПЭХС, сопряжённые с дефицитом этого белка, проявляются увеличением ХС ЛПВП, апо AI и отношения подфракций ЛПВП2/ЛПВП3. Данные литературы о влиянии мутаций БПЭХС на риск ИБС весьма противоречивы (см. обзор [2]).

При лечении статинами больных ИБС с гиперлипидемиями выявляется определённый процент больных, резистентных к такой терапии; обычно у них отмечают низкий уровень ХС ЛПВП. Если уровень ХС ЛПВП не повышается при лечении статинами более чем на 10%, может быть применён новый подход. Поскольку показано, что дефицит БПЭХС приводит к значительному увеличению уровня ХС ЛПВП, то фармакологическое ингибирование БПЭХС может стать новой мишенью для нормализации обратного транспорта ХС и торможения развития атеросклероза. Пока только в экспериментах на животных и в исследованиях на небольших группах добровольцев с гиперхолестеринемией показано, что введение ингибитора БПЭХС JTT-705 и снижение активности БПЭХС приводило к повышению ХС ЛПВП на 34% [16]. Механизмом такого снижения активности БПЭХС является увеличение содержания ФЛ и апо AI в ЛПВП и скорости синтеза ЛПВП.

Недавно был исследован новый ингибитор БПЭХС Торсетрапиб. Показано, что введение Торситрапиба здоровым людям приводит к снижению активности БПЭХС наряду со снижением массы этого белка. Из этих результатов сделан вывод, что под влиянием Торсетрапиба свободный БПЭХС переходит в связанную с ЛПВП форму. При этом уровень ХС ЛПВП увеличивается на 91%, апо AI - на 27%, апо E - на 66 % [17].

В другом исследовании на группе людей со сниженным уровнем ХС ЛПВП (⩽41 мг/дл) одна из подгрупп получала комбинацию Торсетрапиба с аторвастатином [18]. И в этой подгруппе увеличение ХС ЛПВП достигло 61%, тогда как монотерапия Торсетрапибом (120 мг/день, 4 нед) привела к увеличению ХС ЛПВП лишь на 46%.

Белок-переносчик фосфолипидов (БПФЛ)

Белок-переносчик ФЛ – это многофункциональный связанный с ЛПВП липид-переносящий белок. Его основная функция заключается в переносе поверхностных ремнантов, образующихся при липолизе богатых ТГ липопротеидов, на ЛПВП; тем самым он участвует в детерминации уровня ЛПВП. Кроме того, БПФЛ модулирует размер и состав частиц ЛПВП, генерирует образование пре-бета ЛПВП и стимулирует выход ХС и ФЛ из клеточных мембран.

Изучение роли БПФЛ в удалении ХС из клеток было проведено, в основном, на клеточных культурах. Инкубация фибробластов, нагруженных меченым тритием ХС, с БПФЛ усиливала выход ХС из клеток на ЛПВП. Этот процесс осуществляется с участием транспортёра ABCA1, с которым связываются БПФЛ и апо AI [19]. БПФЛ может способствовать выходу клеточного ХС и непрямым механизмом, увеличивая концентрацию в плазме крови пре-бета ЛПВП. Так, плазма крови лиц с резистентностью тканей к инсулину имеет нормальную способность индуцировать выход ХС из клеток благодаря высокой активности БПФЛ и повышенному образованию пре-бета-ЛПВП [20]. Интересно, что избыточная экспрессия гена БПФЛ у мышей, получавших атерогенную диету, была сопряжена с высоким уровнем в плазме крови ХС ЛОНП, ХС ЛПНП и сниженным уровнем ХС ЛПВП; однако несмотря на это, риск развития атеросклероза не возрастал [21]. Генетически обусловленный дефицит БПФЛ влияет на ХС ЛПВП различно в зависимости от генетических особенностей других белков, вовлечённых в транспорт ХС, особенно апо В и апо Е.

SR-B1-скавенджер-рецептор

В последние годы появилось много работ о значении так называемого скавенджер-рецептора (рецептора-уборщика "мусора") класса В типа 1 в метаболизме ЛПВП. Скавенджер-рецептор В1 (SR-B1) опосредует селективный захват эфиров ХС из частиц ЛПВП в клетки печени и других органов, где нужен ХС. Печеночная липаза участвует в захвате эфиров ХС из апо AI-содержащих частиц ЛПВП посредством SR-B1 печени [22].

SR-B1 очень активен, например, в надпочечниках [23], где ХС используется для синтеза стероидных гормонов. У мышей с неэкспрессированным – «выбитым» геном апо AI резко снижен уровень ХС ЛПВП, уменьшены запасы ХС в надпочечниках и нарушен синтез кортикостероидов [23].

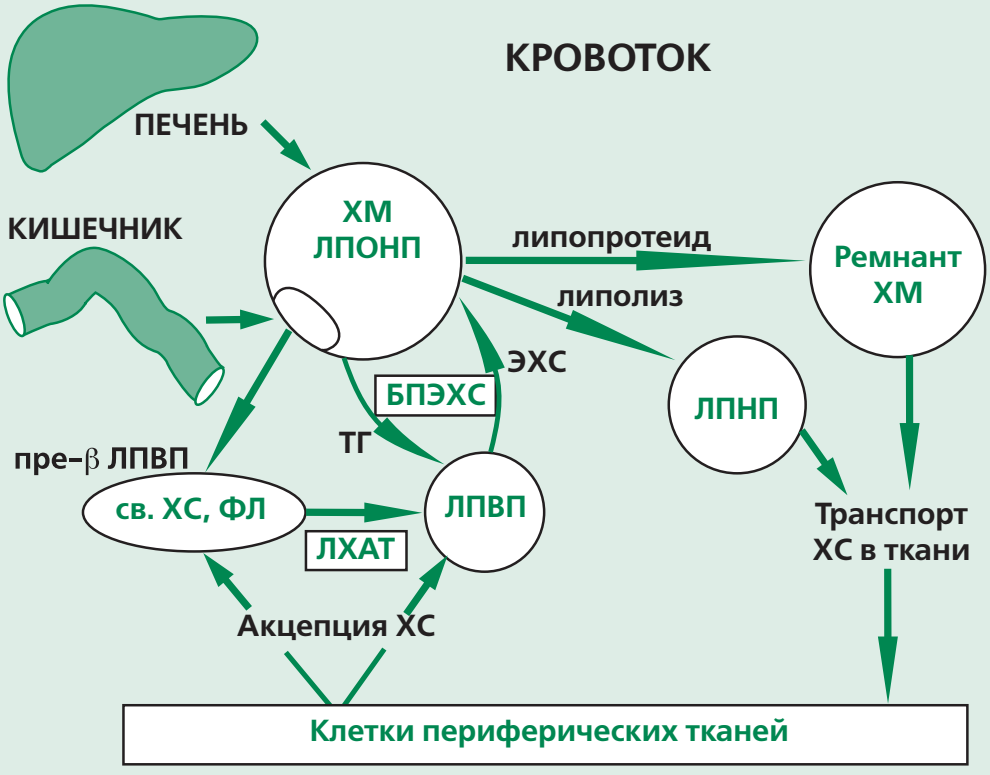
Пути транспорта ХС в печень

После акцепции с мембран свободного ХС дисковидными частицами пре-бета ЛПВП и его эстерификации с участием фермента ЛХАТ образуются эфиры ХС, которые накапливаются в ядре частиц ЛПВП, вследствие чего частицы становятся сферическими. Эти частицы осуществляют обратный транспорт ХС в печень разными путями.

1. Когда частицы ЛПВП достигают значительных размеров и в них располагается несколько молекул апо Е, то эти частицы могут удаляться из кровотока вследствие взаимодействия с печеночными ЛПНП (апо В, Е)-рецепторами.
2. ЛПВП могут присоединяться к поверхности печеночных клеток посредством рецептора, родственного скавенджер-рецепторам SR-BI с последующим селективным захватом молекул ХС и эфиров ХС без расщепления белков ЛПВП [22].
3. У человека эфиры ХС могут переноситься из ЛПВП к обогащенным триглицеридами липопротеидам при участии БПЭХС в обмен на ТГ, после чего обогащённые эфирами ХС остатки богатых ТГ липопротеидов захватываются клетками печени с участием ЛПНП (апоВ, Е)-рецепторов и/или белка, родственного ЛПНП-рецептору, в этом процессе участвуют и протеогликаны клеток печени.

Таким образом, антиатерогенный эффект может быть обусловлен рядом свойств ЛПВП: опосредованием обратного транспорта ХС, антиоксидантным эффектом, способностью ингибировать агрегацию атерогенных липопротеидов. Нарушение ЛПВП-опосредованного обратного транспорта ХС играет немаловажную роль в детерминации высокой атерогенности таких состояний, как инсулинорезистентность и метаболический синдром. Низкий уровень в крови ХС ЛПВП является одной из причин дисфункции эндоте-

Рис. Схема метаболических связей между липопротеидами низких плотностей, осуществляющих транспорт холестерина в ткани из кишечника (начиная с хиломикронов) и печени (начиная с липопротеидов очень низкой плотности) и обратный транспорт холестерина из клеток периферических тканей.



БПЭХС – белок переносчик эфиров холестерина, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, ЛХАТ – лецитин-холестерин ацилтрансфераза, ТГ – триглицериды, ФЛ – фосфолипиды, ХМ – хиломикроны, ХС – холестерин, ЭХС – эфир холестерина

лия, приводящей к нарушенной релаксации сосудистой стенки. ЛПВП восстанавливают эндотелийзависимую вазодилатацию прямой стимуляцией эндотелиальной синтазы окиси азота (NO–синтазы) и увеличением продукции окиси азота. Более того, ЛПВП защищает клетки эндотелия от апоптотической гибели [1].

Таким образом, кроме клеточных рецепторов к апобелкам липопротеидов в организме человека активно функционирует система белков, регулирующих метаболизм и транспорт ХС (АХАТ, ЛХАТ, транспортёр ABCA1, БПЭХС, БПФЛ и скавенджер-рецептор SR-B1). Имеются веские основания полагать, что именно эти белки и являются теми мишенями, через активирование или ингибирование которых можно влиять на атерогенные свойства липопротеидов.

Действительно, было показано, что ингибирование АХАТ снижает абсорбцию ХС, уровень ХС в плазме крови, эстерификацию ХС в аорте. При комбинации со статинами ингибирование АХАТ потенцирует их антиатерогенные свойства, препятствуя отложению эфиров ХС в клетках (макрофагах). В этом отношении большие надежды возлагаются на ингибитор АХАТ Тамоксифен, который стимулирует выход ХС из клеток, опосредованный транспортёром ABCA1. Важна универсальность этого транспортёра ХС из клеток как сосудистой стенки в кровоток (к ЛПВП), так и из энтероцитов в просвет кишечника. Ингибитор БПЭХС Торсетрапиб повышает уровень ХС ЛПВП на 50-100%. Возможность увеличивать скорость обратного транспорта ХС путём использования для лечения нового класса медикаментозных препаратов, регулирующих активность этого процесса, наряду с использованием гиполипидемических средств, может открыть новую эру в профилактике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС).

Параметры ЛПВП-опосредованного обратного транспорта ХС при краткосрочном лечении больных ИБС с гиперлипидемией аторвастатином (Тулип, ЛЕК, Словения)

Во многих крупномасштабных клинических многоцентровых рандомизированных исследованиях было показано, что повышение уровня в плазме крови ХС ЛПВП при лечении различными гиполипидемическими препаратами сопряжено со снижением риска развития и острых осложнений ИБС и других атеросклеротических ССЗ. Это объясняется повышением ЛПВП-зависимого транспорта ХС из артериальной стенки вследствие увеличения количества частиц ЛПВП в плазме крови. Однако представленные в настоящем обзоре материалы о системе регуляторных белков и о разных путях обратного транспорта ХС в печень свидетельствуют о том, что уровень ХС ЛПВП не является единственным показателем активности этого процесса, который может изменяться по-разному при лечении различными препаратами.

Так, хорошо известная высокая эффективность аторвастатина по снижению риска смертельных и несмертельных клинических эпизодов ИБС и других атеросклеротических ССЗ и невысокая его способность повышать ХС ЛПВП, показанная во многих исследованиях [24], не соответствует общепринятому представлению о том, что, чем выше поднимается уровень ХС ЛПВП под влиянием лечения, тем эффективнее противоатеросклеротическая активность препарата.

Можно предложить несколько механизмов действия аторвастатина на ЛПВП-зависимый обратный транспорт ХС на примере детального исследования состава частиц ЛПВП и их способности в условиях in vitro на модели периферических клеток акцептировать меченый тритием ХС из предварительно нагруженных им клеток в клеточной культуре.

В недавнем 6-недельном исследовании по изучению эффективности и безопасности генерика аторвастатина Тулипа (ЛЕК, Словения), в подгруппе из 45 человек, подобранных по полу, возрасту и уровень ХС ЛПНП, был проведен анализ не только уровня атерогенных и неатерогенных липопротеидов по количеству входящего в них ХС, но и ряда параметров состава частиц ЛПВП и их способности акцептировать ХС из клеток в культуре.

Было обнаружено, что при значительном снижении в сыворотке крови уровня общего ХС и ХС ЛПНП

Таблица. Динамика показателей спектра липопротеидов и ЛПВП-зависимого обратного транспорта холестерина при лечении больных ИБС с гиперлипидемией Тулипом (M±m)

Показатель, мг/дл	Тулип (n=45) T_0 исходно	Тулип (n=45) T_2 через 6 нед
ХС	274 ± 5.8	189 ± 4.3**
ХС ЛНП	193 ± 5.6	115 ± 3.8**
ТГ	146 ± 14.0	110 ± 8.2**
ХС ЛВП	51.4 ± 1.38	52.3 ± 1.31
ФЛ ЛВП	135 ± 2.9	132 ± 2.7
Апо AI	141 ± 2.9	140 ± 3.2
ХС ЛВП/ФЛ ЛВП	0.381 ± 0.009	0.399 ± 0.012*
ХС ЛВП/Апо AI	0.363 ± 0.009	0.376 ± 0.009
ХС-акцепция, %	23.0 ± 0.79	24.6 ± 0.72#

*p<0.05; **p<0.001; # 0.05<p<0.1
по сравнению с исходным значением (T_0)

на 31% и 40%, соответственно, а также ТГ на 25% содержание ХС ЛПВП не изменилось. Более того, не изменилось и содержание ФЛ и апо AI, входящих в состав ЛПВП (см. таблицу). Означает ли это, что Тулип действует только на прямой транспорт ХС, снижая его синтез в печени и повышая захват ЛПНП печёночными клетками?

Анализ полученных данных показал, что это предположение неверно, поскольку в опытах с культурой клеток преформированной гепатомы линии Hep G2, моделирующей взаимодействие липопротеидов с периферическими клетками, была обнаружена тенденция к увеличению ХС-акцепторной способности ЛПВП плазмы крови пациентов, получавших лечение Тулипом. Это было сопряжено с повышением показателя загруженности частиц ЛПВП холестерином в расчёте на ФЛ.

В литературе имеются данные о том, что аторвастатин стимулирует экспрессию SR-B1 mRNA [24]. В таком случае ХС, захваченный из периферических клеток преимущественно пре-бета-ЛПВП и этерифицированный в ЛХАТ-реакции, покидает частицы ЛПВП селективно, поэтому повышения ХС ЛПВП под влиянием Тулипа не наблюдается. Поскольку при лечении аторвастатином активность ЛПНП-рецепторов в печёночных клетках резко возрастает как следствие длительного (14-17 часов) ингибирования ключевого фермента синтеза ХС – ГМГ-КоА-редуктазы, то обогащенные эфирами ХС липопротеиды низких плотностей активно удаляют их из кровотока в печень, осуществляя финальный этап обратного транспорта ХС.

Таким образом, под влиянием аторвастатина молекулы ХС попадают в печень ускоренно и, хотя уровень ХС ЛПВП в плазме крови не повышается, физиологический многоступенчатый процесс выведения избытка ХС из тканей, в том числе из артериальной стенки, активен.

Литература

1. Tall AK. An overview of reverse cholesterol transport. Eur Heart J 1998; 19:A31-A35.
2. Stein O, Stein Y. Lipid transfer proteins (LTP) and atherosclerosis. Atherosclerosis 2005; 178: 217-230.
3. Rodriguez A, Usher DC. Anti-atherogenic effects of the acyl-CoA:cholesterol acyltransferase inhibitor, avasimibe (CI-1011), in cultured primary human macrophages. Atherosclerosis 2002; 161(1): 45-54.
4. Bocan TM, Krause BR, Rosebury WS, et al. The combined effect of inhibition both ACAT and HMG-CoA reductase may directly induce atherosclerotic lesion regression. Atherosclerosis 2001; 157 (1): 97-105.
5. de Medina P, Payre BL, Bernard J, et al. Tamoxifen is a potent inhibitor of cholesterol esterification and prevents the formation of foam cells. J Pharmacol Exp Ther. 2004; 3008 (3): 1165-1173.
6. Sugimoto K, Tsujita M, Wu CA, et al. An inhibitor of acyltransferase increases expression of ATP-binding cassette transporter A1 and thereby enhances the Apo-A1-mediated release of cholesterol from macrophages. Biochim Biophys Acta 2004; 1636 (1): 69-76.
7. Yancey PG, Bornick AE, Kellner-Weibel G, et al. Importance of different pathway of cellular cholesterol efflux. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003; 23: 712-719.
8. Mendez AJ. Cholesterol efflux mediated by apolipoproteins is an active cellular process distinct from efflux mediated by passive diffusion. J Lipid Res. 1997; 38: 1807-1821.
9. Chambenoit O, Hamon Y, Marguet D, et al. Specific docking of apolipoprotein A1 at the cell surface requires a functional ABCA1 transporter. J Biol Chem. 2001; 276: 9955-9960.
10. Drobnik W, Borsukova H, Bottcher A, et al. Apo A1/ABCA1-dependent and HDL3-mediated lipid efflux from compositionally distinct cholesterol-based microdomains. Traffic 2002; 3: 268-278.
11. Glomset JA. The plasma lecithins:cholesterol acyltransferase reaction. J Lipid Res. 1968; 9: 155-167.
12. Ikewaki K, Matsunaga A, Han H, et al. A novel two nucleotide deletion in the apolipoprotein AI gene, apo AI Shinbashi, associated with HDL deficiency, corneal opacities, planar xantomas, and premature coronary artery disease. Atherosclerosis 2004; 172: 39-45.
13. Forte TM, Subbanagounder G, Berliner JA, et al. Altered activities of anti-atherogenic enzymes LCAT, paraoxonaze, and platelet-activating factor acetylhydrolase in atherosclerosis-susceptible mice. J Lipid Res. 2002; 43: 477-485.
14. Foger B, Chase M, Amar MJ, et al. Cholesteryl ester transfer protein corrects dysfunctional HDLs and reduces aortic atherosclerosis in LCAT transgenic mice. J Biol Chem. 1999; 274 (52): 36912-36920.
15. Fielding CJ, Fielding PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. J Lipid Res.1995; 36:211-228.
16. Huang Z, Inazu A, Nohara A, et al. Cholesteryl ester transfer protein inhibitor (JTT-705) and the development of atherosclerosis in rabbits with severe hypercholesterolaemia. Clin Sci (Lond) 2002; 103 (6): 587-594.
17. Clark RW, Sutfin TA, Ruggerri RB, et al. Raising HDL in humans through inhibition of cholesteryl ester transfer protein: an initial multidose study of torsetrapib. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004; 24: 1-9.
18. Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. N Engl J Med. 2004; 350: 1505-1515.
19. Oram JF, Wolfbauer G, Vaughan AM, et al. Phospholipid transfer protein interacts with and stabilizes ATP-binding cassette transporter A1 and enhances cholesterol efflux from cells. J Biol Chem. 2003; 278 (52): 52379-52385.
20. Dullaart RP, van Tol A. Role of phospholipid transfer protein and pre-beta HDL in maintaining cholesterol efflux from Fu5AH cells to plasma from insulin-resistant subjects. Scand J Clin Lab Invest. 2001; 61 (1): 69-74.
21. Lie J, De Crom R, van Gent T, et al. Elevation of plasma phospholipid transfer protein increases the risk of atherosclerosis in spite of lowering apolipoprotein B containing lipoproteins. J Lipid Res. 2004; 45 (5): 805-811.
22. Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, et al. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. Science 1996; 271: 518-520.
23. Plump AS, Erickson SK, Weng W, et al. Apo AI is required for cholesterol ester accumulation in steriodogenic celles and for normal adrenal steroid production. J Clin Invest.1996; 97: 2660-2671.
24. Zhao SP, Wu ZH, Hong SC, et al. Effect of atorvastatin on SR-B1 expression and HDL-induced cholesterol efflux in adipocytes of hypercholesterolemic rabbits. Clin Chim Acta 2006; 365 (1-2): 119-124.
25. Семенова Ю.Э., Марцевич С.Ю., Перова Н.В. и др. Оценка эффективности и безопасности дженерика аторвастатина у больных с гиперлипидемией. Рацион Фармакотерап в Кардиол. 2005; 3: 24-28.

Тулип®
аторвастатин

Показания: первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по Фредриксону), комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (тип IIb по Фредриксону), гетерозиготная и гомозиготная семейная гиперхолистеринемия.

Противопоказания: повышенная чувствительность к компо-нентам препарата, заболевания печени в активной фазе, печеночная недостаточность, повышение АЛТ или АСТ более чем в 3 раза, беременность, кормление грудью.

Побочные эффекты: чаще всего (2% и более) встречаются: запоры, метеоризм, диспепсия, тошнота, миалгия, астения, бессонница.

A present to life

ПN 015755/01

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

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

lek
новая компания в составе «Сандоз»

Подлежит обязательной сертификации

СИМВАЛИМИТ®

Симвастатин

Средство для снижения уровня холестерина

✓ ***Предупреждает прогрессирование атеросклероза***

✓ ***Существенно снижает смертность***

Залог активного долголетия!

Представительство АО «Гриндекс» в России:
127422, Москва, ул. Вс. Вишневского, д.4, оф.91
Тел./факс: (495) 771-65-05, e-mail: office@grindeks.ru

Grindex

ПРОБЛЕМА ЛЕЧЕНИЯ СТАТИНАМИ В РОССИИ: ПОМОГУТ ЛИ ДЖЕНЕРИКИ ?

С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Проблема лечения статинами в России: помогут ли дженерики?
С.Ю.Марцевич
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва.

В статье подчеркивается необходимость использования статинов у больных с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф. Отмечается, что в нашей стране эти препараты используются недопустимо редко. Рассматривается проблема эквивалентности дженериков-статинов оригинальным препаратам.

Ключевые слова: статины, реальная клиническая практика, дженерики.
РФК 2006; 2: 57–60

Problem of treatment with statins in Russia: will generics help?
S.Y. Martsevich
State Research Center of Preventive Medicine, Roszdrav, Moscow

The article underlines necessity of statins treatment for patients with high risk of cardio-vascular events. It is noted that in our country these drugs are used extremely seldom. The problem of generic-statins equivalence to original drugs is considered.

Key words: statins, real clinical practice, generics
Rational Pharmacother. Card. 2006; 2: 57–60

Болезни сердечно-сосудистой системы стойко занимают первое место в структуре смертности в развитых странах. Значительный вклад в развитие этих болезней и их осложнений вносит атеросклероз. Его роль особенно велика в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваний. Именно атеросклероз может явиться главной причиной смертельных осложнений таких заболеваний как артериальная гипертония и сахарный диабет.

В Российской Федерации, как известно, показатели смертности значительно превышают таковые в странах Запада. На долю сердечно-сосудистых заболеваний в нашей стране приходится более 55% всех смертей [1]. Все это свидетельствует о том, что профилактика и лечение болезней, связанных с атеросклерозом, является первостепенной задачей отечественного здравоохранения.

Профилактика атеросклероза является комплексной задачей, включающей изменение образа жизни (диета, повышение физической активности), борьбу с другими факторами риска (курением, нарушенной толерантностью к углеводам). Однако в тех случаях, когда признаки заболевания стали очевидными и риск осложнений значительно увеличился, борьба с факторами риска, безусловно, остается важной, но уже не может радикально улучшить прогноз жизни больного. Достижением современной медицины является создание препаратов, способных снижать уровень холестерина в крови и за счет этого препятствовать возникновению осложнений атеросклероза.

Необходимо отметить, что препараты, способные снижать уровень холестерина, известны достаточно давно. Неоднократно предпринимались попытки с помощью этих препаратов (никотиновая кислота, фибраты, секвестранты жирных кислот, эстрогены) улучшить прогноз жизни больных, однако ни в одном случае не удавалось добиться снижения показателей общей смертности. Ситуация изменилась лишь с появлением статинов.

Статины – препараты, снижающие смертность среди больных высокого риска

В многочисленных крупных контролируемых рандомизированных исследованиях была продемонстрирована способность этих препаратов влиять на так называемые «жесткие конечные точки», в первую очередь общую смертность больных. Первым таким исследованием было исследование 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), в котором симвастатин назначали больным с доказанной ИБС и умеренным повышением уровня холестерина в крови в течение 5 лет. Было показано, что лечение симвастатином (в дозе 20-40 мг в сутки) сопровождалось снижением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности в среднем на 35%, одновременно регистрировали уменьшение общей смертности на 30% и риска главных коронарных событий на 34% [2].

Весьма впечатлили результаты относительно небольшого исследования AVERT (Atorvastatin Versus

Revascularization Treatments), в котором было продемонстрировано, что назначение аторвастатина в дозе до 80 мг в сутки было более эффективным в предупреждении осложнений ИБС, чем первичное проведение коронарной ангиопластики [3] .

В последнее время было показано, что назначение статинов способно существенно улучшить прогноз жизни больных артериальной гипертонией. Так, в исследовании AS-COT (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) было показано, что назначение аторвастатина в дозе 10 мг в течение 3,5 лет способствовало снижению частоты фатальной ИБС и нефатального инфаркта миокарда на 36% [4].

Результаты приведенных выше и других многочисленных исследований с применением статинов нашли отражение в современных рекомендациях по лечению различных сердечно-сосудистых заболеваний. В многочисленных рекомендациях отмечается, что назначение этих препаратов является обязательным во всех случаях, когда уже имеются явные признаки атеросклероза (например, при развившейся ишемической болезни сердца, когда больной перенес инфаркт миокарда или у него появились признаки стенокардии). Весьма активной в отношении назначения гиполипидемической терапии должна быть тактика врача у больных с отсутствием явных признаков атеросклеротических заболеваний, но с высокой вероятностью их развития. Напомним, что именно показатель общего сердечно-сосудистого риска является определяющим в решении вопроса о необходимости медикаментозного лечения у лиц с бессимптомным течением болезни.

Реальная клиническая практика

К сожалению, огромные возможности, предоставляемые современной медицинской наукой для профилактики и лечения атеросклероза, далеко не всегда реализуются в реальной жизни. В специальном исследовании EUROASPIRE, проводившемся в ряде стран Европы в конце 90-х гг. (Россия в этом исследовании не участвовала), было показано, что после перенесенного инфаркта миокарда, операции аорто-коронарного шунтирования и процедуры баллонной ангиопластики, т.е. тогда, когда существуют абсолютные показания к назначению статинов, последние назначались лишь в 32% случаев [5].

В нашей стране ситуация с назначением статинов намного хуже, чем в странах Запада. Объясняется это, с нашей точки зрения, в первую очередь плохой информированностью населения об атеросклерозе как заболевании, приводящем к сердечно-сосудистым катастрофам. Так, например, проведенный нами опрос больных артериальной гипертонией, находящихся под регулярным наблюдением врачей-кардиологов в Центре профилактической медицины, показал, что даже среди этих далеко не рядовых пациентов, знают свой уровень холестерина менее одной четверти [6].

Оставляют желать лучшего и знания врачей в области гиполипидемических препаратов. Так, проведенный нами совсем недавно опрос выборки врачей г. Москвы (кардиологи, эндокринологи, сосудистые хирурги, терапевты) показал, что лишь 17% правильно ответили на вопрос, почему именно статинам принадлежит решающая роль в профилактике сердечно-сосудистых катастроф, при этом лишь 22% смогли правильно назвать все имеющиеся препараты из группы статинов.

Проблема дженериков

Как уже отмечалось, несмотря на очевидную необходимость внедрения статинов в широкую клиническую практику, этот процесс в нашей стране происходит очень медленно. Еще одной причиной этого является высокая стоимость оригинальных препаратов-статинов. Напомним, что под оригинальным препаратом понимают лекарство, произведенное фирмой-разработчиком по собственной технологии, защищенное патентом. По истечении срока патента другие фирмы имеют право воспроизводить это лекарство, именно такие копии препаратов называются дженериками.

Следует упомянуть о том, что все крупные исследования, оценивающие влияние препарата на прогноз жизни и заболевания, в огромном большинстве используют оригинальные лекарственные препараты. Иными словами, оригинальные препараты – это препараты, обладающие самой высокой степенью доказанности эффекта. Поэтому крайне важен вопрос, насколько полно дженерики копируют оригинальные лекарства и соответственно насколько данные об эффективности оригинального препарата, в первую очередь в отношении влияния на «жесткие конечные точки», могут быть перенесены на дженерики. Не менее важен вопрос и о том, всегда ли дженерики так же безопасны, как оригинальные лекарственные препараты.

Как известно, для регистрации дженерика клинические испытания не являются обязательными, для этого фирме-разработчику достаточно представить данные фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности дженерика и оригинального препарата [7]. Однако данные даже этих неклинических исследований редко становятся доступными практическим врачам, хотя в ряде случаев они могли бы быть весьма ценными для клинициста [8, 9]. Немногочисленные клинические исследования, сравнивающие эффективность и переносимость оригинального пре-

парата и дженерика (при кратковременном применении), давали неоднозначные результаты: в некоторых из них соответствие было довольно полным [10], в других, напротив, были выявлены достаточно существенные различия в терапевтическом действии и частоте побочных эффектов между оригинальным препаратом и дженериком [11, 12, 13].

В отношении статинов проблема соответствия дженериков оригинальным препаратам стоит достаточно остро хотя бы потому, что количество дженериков растет лавинообразно. Так, на сегодняшний день в России зарегистрировано более 25 дженериков симвастатина и более 5 дженериков аторвастатина (интересно, что в США по данным на март 2006 г еще не было зарегистрировано ни одного дженерика симвастатина и аторвастатина).

Весьма интересны данные некоторых клинических исследований, в которых сравнивали эффективность статинов, назначаемых в виде оригинальных препаратов и в виде дженериков. В ряде таких исследований было показано, что некоторые дженерики статинов, снижая уровень общего холестерина почти так же, как и оригинальный препарат, в меньшей степени, чем оригинальный препарат, влияют на уровень холестерина липоротеидов высокой плотности и соответственно в меньшей степени, чем оригинальный препарат, снижают индекс атерогенности. Так, например, в исследовании Л.И.Ольбинской и Ю.А.Данилогорской было продемонстрировано, что оригинальный препарат (Зокор) в дозе 20 мг снижал индекс атерогенности на 62%, а дженерик (Вазилип), назначаемый в такой же дозе, – на 50% [14]. Аналогичные данные были получены Д.М.Ароновым и др. при сравнении оригинального симвастатина и дженерика (Симло) [15]. Возникает вопрос, можно ли рассчитывать на то, что такие дженерик-статины при длительном применении будут в такой же степени снижать вероятность сердечно-сосудистых катастроф, как это было зарегистрировано при применении оригинального препарата.

Каким дженерикам отдавать предпочтение?

Отсутствие объективной информации о качестве существующих дженериков, а также неоднозначные результаты некоторых клинических сравнительных исследований оригинальных препаратов и дженериков, привели многих клиницистов и клинических фармакологов к мысли о необходимости проведения ограниченных, но строгих по протоколу сравнительных клинических испытаний оригинального препарата и дженерика [16-18]. Далеко не все из цитируемых выше исследований использовали такие протоколы. Так, например, в ряде упоминавшихся выше исследований вообще отсутствовала рандомизация [14], в других она использовалась, но ее качество вызывает большие сомнения [11, 13].

В качестве примера строго спланированного и предельно грамотно выполненного исследования приведем результаты сравнения оригинального симвастатина и дженерика (Симвалимита). Исследование проводилось в клинике «Линэзерс» (Рига, Латвия) под руководством доктора Яниса Скардса с соблюдением всех требований GCP (Good Clinical Practice, т.е. качественной клинической практики). В исследовании был использован контролируемый, открытый, рандомизированный метод параллельных групп. В него были включены 60 больных с гиперлипидемией IIa или IIb типа (по классификации Фридрексона), уровнем общего холестерина плазмы крови ⩾ 5,5 ммоль/л, а холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ⩾ 3,2 ммоль/л. После контрольного периода больные с помощью рандомизации были разделены на 2 группы (по 30 человек): одна из них получала в течение 8 недель оригинальный симвастатин (Зокор) в дозе 40 мг в день, другая – дженерик симвастатина (Симвалимит) в такой же дозе в течение такого же срока. Обе группы не различались существенно по возрасту, полу, тяжести заболевания, исходным показателям уровня липидов.

Исследование показало, что оба препарата статистически достоверно снижали уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП, причем существенных различий в этом действии между ними выявлено не было (рисунок). Одинаковым было влияние обоих препаратов на уровень липопротеинов высокой плотности, уровень триглицеридов, содержание печеночных ферментов, креатинфосфокиназы. Частота по-

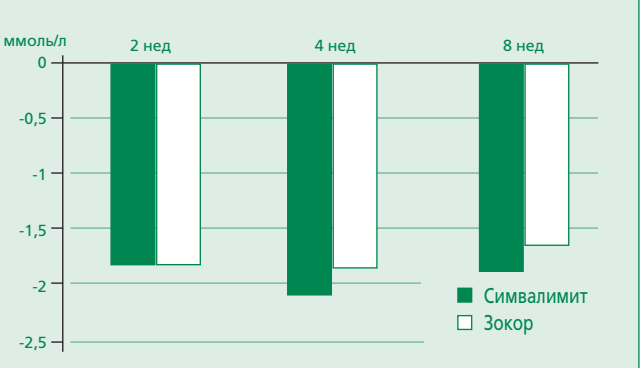


Рисунок. Влияние 8-недельной терапии оригинальным симвастатином (Зокором) и дженериком симвастатина (Симвалимитом) на уровень холестерина ЛПНП.

бочных действий в двух группах больных была практически одинаковой (у 18 больных при применении зокора и у 16 больных при применении симвалимита). Результаты исследования позволили авторам сделать вывод об одинаковой клинической эффективности оригинального препарата и дженерика.

Таким образом, применение статинов способно существенно снизить вероятность сердечно-сосудистых катастроф у больных высокого риска. Столь же очевидно и то, что эти препараты в нашей стране назначаются недопустимо редко. Использование статинов-дженериков, отчасти, может способствовать решению проблемы, однако в качестве таких дженериков должны использоваться только препараты, доказавшие свою клиническую эквивалентность оригинальным.

Литература

1. Демографический ежегодник России 2004. М., 2005.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet, 1994 ; 344: 1383-1389.
3. Pitt B., Waters D., Brown W. et al. Aggresive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. N.Engl.J.Med. 1999;341:70-76.
4. Sever P., Dahlof B., Poulter N. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol con-centrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (AS-COT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2003; 361: 1149-1158.
5. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Eur. Heart J. 2001;22:554-572.
6. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Марцевич С.Ю. Оценка уровня информированности о своем заболевании больных со стабильной артериальной гипертензией. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2005;1:9-12.
7. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечениии. Фарматека 2003; 3:103-104.
8. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолипецкая В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 4: 77-82.
9. Марцевич С.Ю., Суханов Я.В., Белолипецкая В.Г. и др. Проблема выбора лекарственного препарата в кардиологии: значение биоэквивалентности для доказательства идентичности оригинального препарата и препарата-генерика. Артериальная гипертензия 2005;11, №3:164-166.
10. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Как практическому врачу разобраться в многообразии дженериков? Российский кардиол. журн. 2005;1:67-69.
11. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ангиотензинпревращающего фермента эналаприла (ренитека, энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. Артериальная гипертензия 2000;1:52-55.
12. Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Якусевич В.В. и др. Сравнительное изучение эффективности двух препаратов эналаприла малеата у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003; 2: 33-37.
13. Поздняков Ю.М. Клинико-экономический анализ эффективности различных индапамидов у больных артериальной гипертонией I и II степени (ВОЗ/МОАГ, 1999 г.). Южно-Российский мед. журн. 2004;4:
14. Ольбинская Л.И., Данилогорская Ю.А. Эффективность, безопасность и фармакоэкономические аспекты лечения дислипидемий оригинальными и генерическими статинами. Тер.архив 2003;12:47-50.
15. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Никитин Ю.П. и др. Эффективность и безопасность применения симло (симвастатина) у больных коронарной болезнью сердца с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). Русский мед. журн. 2003;11:1088-1092.
16. Якусевич В.В. Оценка качества препаратов-дженериков в кардиологии: реалии и возможности. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2005;1:13-18.
17. Белоусов Ю.Б. Дженерики – мифы и реалии. Ремедиум 2003; июль-август: 4-9.
18. Дроздецкий С.И. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии с позиций клинической практики. Клин. фармакол. и терапия 2005; 14 (3): 48-53.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ОЦЕНКЕ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ И ПРОГНОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ю.А. Васюк, Е.Н. Ющук, Е.Ю. Шупенина, М.К. Серова
Московский государственный медико-стоматологический университет

Вариабельность сердечного ритма в оценке клинико-функционального состояния и прогноза при хронической сердечной недостаточности
Ю.А. Васюк, Е.Ю. Шупенина, Е.Н. Ющук, М.К. Серова
Московский государственный медико-стоматологический университет

Представлена методика оценки вариабельности сердечного ритма у здоровых людей и больных хронической сердечной недостаточностью. Показано прогностическое значение показателей временного и спектрального анализа. Описано влияние основных препаратов, применяемых для лечения хронической сердечной недостаточности, на вариабельность сердечного ритма.
Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, вариабельность сердечного ритма, прогноз
РФК 2006; 2: 61–66

Heart rate variability in assessment of clinical status, functional conditions and prognosis in heart failure
Y.A. Vasyuk, E.Y. Shupenina, E.N. Yuschuk, M.K. Serova
Moscow State University of Medicine and Stomatology

Data about heart rate variability analysis in healthy people and patients with chronic heart failure are reviewed. Prognostic value of time-domain and spectral measures is mentioned. Influence of standard therapy on heart rate variability is described.
Key words: chronic heart failure, heart rate variability, prognosis
Rational Pharmacother. Cardiol. 2006; 2: 61–66

В настоящее время по данным статистики распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) среди населения большинства стран мира составляет 1-3 % у лиц до 70 лет и увеличивается до 10% у лиц старше 70 лет. Ежегодно диагностируется около 1 млн. новых случаев ХСН [1]. Исследования, проведенные в различных странах мира, показали, что приблизительно 6,5 млн. человек в Европе, 5 млн. в США и 2,4 млн. в Японии страдают ХСН [2]. В России не менее 3-3,5 млн. человек имеют сниженную насосную функцию левого желудочка (ЛЖ) и явные симптомы декомпенсации [3].

По данным статистики 35-40% больных ХСН погибает в первый год с момента постановки диагноза, через 5 лет смертность достигает 75%. Несмотря на современные методы лечения, ХСН продолжает распространяться, ухудшая социально-экономические аспекты жизни пациентов, ограничивая их физические возможности, снижая их эмоциональное восприятие жизни. Таким образом, выработка эффективных подходов к диагностике, лечению и прогнозированию развития ХСН является одним из самых актуальных вопросов современной кардиологии [4].

Современная модель патогенеза ХСН рассматривает данное состояние прежде всего как патологию нейрогуморальных механизмов регуляции кровообращения. Принято считать, что нарушение насосной функции сердца при ХСН и уменьшение сердечного выброса, приводящее к снижению артериального давления (АД), вызывает активацию симпатической нервной системы (СНС), в результате чего развиваются тахикардия и периферическая вазоконстрикция [5]. Первоначальное повышение активности СНС при ХСН имеет компенсаторный характер, поскольку оно способствует повышению сердечного выброса и перераспределяет регионарный кровоток в сторону сердца и скелетной мускулатуры. При этом почечная вазоконстрикция приводит к задержке натрия и воды, что улучшает перфузию жизненно важных органов. Однако дальнейшее повышение активности СНС характеризуется целым комплексом неблагоприятных последствий в виде повышения потребности миокарда в кислороде, усиления ишемии и нарушений ритма сердца, а также прямых эффектов на кардиомиоциты (ремоделирование, гипертрофия, апоптоз и некроз кардиомиоцитов) [6].

Наиболее простым показателем влияния вегетативной нервной системы (ВНС) на сердечную деятельность является частота сердечных сокращений (ЧСС) в течение суток. Для оценки циркадной динамики ЧСС используется несколько методов, в том числе расчет циркадного индекса (ЦИ) как отношения средней дневной ЧСС к средней ночной [7].

В исследованиях H. Molgnart и J. Staessen [8], в ко-

торые были включены, соответственно, 140 и 6975 здоровых человек, ЦИ составил 1,24-1,42. Для больных с кардиоваскулярной патологией характерно снижение ЦИ. При этом самые низкие значения ЦИ отмечаются у больных ХСН.

По данным исследования G. Casolo [9] и соавт., ЦИ больных III функциональным классом (ФК) ХСН, погибших от прогрессирования заболевания, в сравнении с выжившими составил в среднем 1,03 против 1,09 в аналогичном исследовании T. Iliou и соавт. [7] 1,05 против 1,19. Полученные данные свидетельствуют о поражении интракардиального нервного аппарата и прогрессировании вегетативной денервации сердца.

Более полное представление о влиянии ВНС на сердечную деятельность дает методика определения вариабельности сердечного ритма (ВСР). Под термином «вариабельность сердечного ритма» принято понимать изменчивость длительности нормальных интервалов RR [10].

Существует несколько уровней регуляции сердечного ритма. Первый уровень (внутрисистемный) обеспечивает гомеостаз в кардиореспираторной системе (систему кровообращения и дыхания можно рассматривать как единую функциональную систему). Ведущую роль здесь играют вазомоторный и дыхательный центры, оказывающие стимулирующее или угнетающее влияние на сердце через волокна симпатических и парасимпатических нервов. Именно на этом уровне происходит регуляция колебаний длительности нормальных RR интервалов, связанных с дыханием - так называемой дыхательной аритмии [11].

Второй уровень (межсистемный) обеспечивает равновесие различных систем организма между собой под контролем высших вегетативных центров, в том числе гипоталамо-гипофизарной системы. Третий (центральный) уровень регуляции обеспечивает организацию взаимодействия организма с внешней средой (адаптацию организма к внешним воздействиям). К нему относится центральная нервная система, включая корковые механизмы регуляции. На втором и третьем уровнях осуществляется регуляция недыхательной синусовой аритмии, которая представляет собой колебания сердечного ритма с периодами выше 6-7 с. Различают медленные (недыхательные) волны 1-го, 2-го и более высоких порядков. Медленные волны 1-го порядка коррелируют с аналогичными волнами АД. Назначение недыхательных волн более высокого порядка до конца не изучено [12].

Таким образом, ВСР отражает сложную картину разнообразных управляющих влияний на систему кровообращения с интерференцией периодических компонентов разной частоты и амплитуды, с нелинейным характером взаимодействия разных уровней управления [13].

Для количественной оценки колебаний длительности интервалов RR используется временной и спектральный (частотный) метод анализа ВСР. В основе временного анализа лежат статистические программы обсчета значений выделенного количества RR интервалов с последующей физиологической и клинической интерпретацией полученных данных. Показатели SDNN и SDANN отражают следующие друг за другом (последовательные) интервалы RR на основании вычисления стандартного отклонения значений интервалов [10].

Сущность показателей rMSSD и pNN50 состоит в оценке степени различия соседних интервалов RR. При отсутствии колебаний соседних интервалов (так называемый «вкопанный» ритм, возможный при вегетативной денервации сердца) эти показатели стремятся к нулю. Оба показателя отражают влияние парасимпатической нервной системы. Увеличение параметров временного анализа ВСР связано с усилением парасимпатических влияний на сердце, а снижение с активацией симпатического тонуса [13].

По данным исследования K. Umetani, K. Singer и соавт. [14], у 102 здоровых человек в возрасте от 30 до 60 лет показатель SDNN составил в среднем 120-150 мс, SDANN 115-140 мс, rMSSD 25-40 мс, pNN50 7-18%. Верхние и нижние границы значений показателей временного анализа ВСР у здоровых людей 30 лет в этом же исследовании составили SDNN 86-237мс, SDANN 73-223мс, rMSSD 18-74мс, pNN50 2-68%.

Для больных ХСН характерно снижение показателей временного анализа[7]. Так, в исследование UK-Heart [15] были включены 433 пациента с ХСН I-III ФК, средний возраст 62±9,6 лет, средняя фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составила 41±17%. Отмечалось снижение показателя SDNN в зависимости от степени тяжести ХСН, кроме того, с уменьшением значения SDNN возрастал риск смерти от прогрессирования заболевания. Среди больных, имевших SDNN <100 мс, за 1-й год наблюдения умерли 5,5%, при SDNN от 50 до 100 мс умерли 12,7% больных, в группе больных, имевших SDNN<50 мс, умерли 51,4%. У выживших больных SDNN составил 116,6±39,3 мс, тогда как у умерших – 93,4±48,1мс. Показатель rMSSD у выживших больных составил 22±12 мс, у умерших – 19±8мс, что свидетельствовало о снижении парасимпатического влияния на сердце по мере прогрессирования ХСН.

В исследовании M. Galiner [16] была проанализирована выживаемость 190 пациентов с ХСН II-IV ФК (ФВ ЛЖ<45). Было установлено, что у пациентов с SDNN<67 мс 3 летняя смертность составила 55,9%, а

у пациентов с SDNN>67 мс – 30,6%.

Математический анализ ритма сердца позволяет не только определить значения статистических показателей ВСР, но и представить их в графическом виде, с построением определенных графиков и фигур. На этом принципе основаны геометрические методы анализа ритма сердца, относящиеся к методам временного анализа [12].

Основным методом геометрического анализа является построение и анализ гистограммы сердечного ритма. Принцип ее построения заключается в объединении в отдельных разрядах (полигонах) всех одинаковых RR интервалов в анализируемой выборке и представлении полученных данных в графическом виде. По графику гистограммы можно определить наиболее часто встречающуюся длительность интервала RR (моду), значение максимальных и минимальных интервалов RR, разницу между ними [7]. В отечественной литературе разница между максимальным и минимальным значением интервала RR обозначается как вариационный размах и отражает активность парасимпатической нервной системы [12]. В зарубежной литературе термину «вариационный размах» соответствует показатель триангулярной интерполяции NN интервалов (TINN). По графику гистограммы вычисляется триангулярный индекс (HRVti), равный отношению общего числа интервалов RR к количеству интервалов модального полигона [17].

По данным T. Farrell и соавт. [18], триангулярный индекс ВСР коррелирует с показателем SDNN (r= 0,84) и характеризует общую ВСР, тогда как TINN коррелирует с показателями rMSSD и pNN50 (r=0,76) и отражает активность парасимпатического звена ВНС.

Одним из наиболее наглядных геометрических методов оценки ВСР является корреляционная ритмография (в зарубежной литературе построение скатерограммы). По данным исследования D. Ramaekers и соавт. [19], в которое было включено 276 здоровых человек в возрасте от 30 до 60 лет, кометовидная форма скатерограммы встречается в 96% случаев и считается нормальной.

В исследование D. Bonaduce, M. Petretta [20] было включено 97 пациентов с ФВ<40%, средний возраст 55±13 лет. У 57(59%) пациентов ХСН была вызвана ишемической болезнью сердца (ИБС), у 40(41%) – идиопатической дилатационной кардиомиопатией. 56 (58%) пациентов имели ХСН II ФК, 41 (42%) пациентов имели ХСН III-IV ФК. У пациентов с ХСН II ФК средние значения SDNN, rMSSD и pNN50 составили, соответственно, 124±38мс, 65±31мс и 14±13мс, в 75% случаев скатерограмма имела патологическую (complex) форму. У пациентов с ХСН III-IV ФК средние значения SDNN, rMSSD и pNN50 составили, соответственно, 98±38 мс, 45±27мс и 10±4мс, патологическая форма скатерограммы встречалась в 80% случаев. Среди умерших больных (33%) патологическая скатерограмма встречалась в 81% случаев, тогда как у выживших – в 55% случаев.

При обследовании 21 пациента с ХСН III ФК J. Woo и соавт. [21] выявили корреляцию между количеством патологических (complex) форм скатерограммы и уровнем норадреналина (НА) в плазме крови (r=0,67). Полученные данные свидетельствовали о том, что изменение формы скатерограммы зависит от активности СНС.

В настоящее время широкое распространение получили спектральные методы анализа ВСР. Анализ спектральной плотности мощности колебаний дает информацию о распределении мощности в зависимости от частоты колебаний. Применение спектрального анализа позволяет количественно оценить различные частотные составляющие колебаний ритма сердца и наглядно графически представить соотношения разных компонентов сердечного ритма, отражающих активность определенных звеньев регуляторного механизма [11].

Высокочастотный (дыхательный) компонент спектра (HF) отражает активность парасимпатического звена ВНС. При проведении вагусных проб мощность высокочастотного диапазона повышается [7].

В основе низкочастотного (вазомоторного) компонента спектра (LF) лежит активность вазомоторного центра и СНС. Мощность низкочастотного диапазона увеличивается у здоровых людей при умеренной физической нагрузке, умственном напряжении [12].

В исследовании D. Bonaduce, M. Petretta [20] 97 больным ХСН II-IV ФК было проведено суточное мониторирование ЭКГ с оценкой ВСР и вычислением корреляций между показателями спектрального и временного методов анализа. Корреляция между HF и rMSSD составила 0,72, между HF и pNN50- 0,68, LF и SDNN- 0,85 (p<0,01).

Баланс симпатического и парасимпатического звеньев ВНС оценивается с помощью отношения низкочастотного компонента к высокочастотному (LF/HF) [10].

Физиологическое значение колебаний в очень низкочастотном диапазоне (VLF) изучено недостаточно. Некоторые зарубежные авторы считают, что в основе VLF компонента лежит активность СНС, однако в данном случае речь идет о более сложных влияниях со стороны надсегментарного уровня регуляции, поскольку амплитуда VLF тесно связана с психоэмоциональным напряжением и функциональным состоянием коры головного мозга [17].

В исследовании А.Н. Флейшмана [22] при прове-

дении функциональных проб (гипервентиляция, счет в уме и др.) отмечалось изменение мощности в VLF диапазоне, что по мнению автора, является чувствительным индикатором наличия энергодефицитного состояния в организме (гипоксия, метаболические нарушения) и отражает связь автономных (сегментарных) уровней регуляции кровообращения с надсегментарными, в том числе гипоталамо-гипофизарным и корковым уровнем.

В исследовании A. Mortara, P. Sleight [23] у больных ХСН II-IV ФК отмечалась связь между показателем мощности VLF и степенью одышки.

В исследование J.P. Saul было включено 25 больных с ХСН III-IV ФК, в контрольную группу - 21 здоровый человек. У больных ХСН III-IV ФК отмечалось снижение всех спектральных показателей по сравнению с контрольной группой, особенно в диапазоне >0,04 Гц (VLF диапазон), вплоть до исчезновения данного компонента спектра, что объяснялось автором как уменьшение влияния ВНС на сердце у этой категории больных.

В последние годы большое внимание уделяется прогностическому значению показателей ВСР. Так, в исследование M. Galinier, A. Pathak [16] и соавт. были включены 190 больных с ХСН, средний возраст 61±12 лет; из них 109 (57,4%) с ХСН II ФК, 81 (42,6%) с ХСН III-IV ФК. Всем больным проводили суточное мониторирование ЭКГ с оценкой ВСР. За 3 года наблюдения умерли 55 пациентов, из них 21 - внезапно. Смертность за 3 года составила 38,9%. При сравнении показателей ВСР выживших и умерших больных отмечалось достоверное снижение SDNN с 91,3±36,1 мс до 69,3±31,7 мс; снижение SDANN с 81,1±33,9 мс до 61±27 мс ($p<0,001$); уменьшение общей мощности спектра, особенно в ночной период с 6,3±1,2 до 5,7±1,3 ($p<0,0015$); а также уменьшение низкочастотного компонента спектра (LF), особенно в ночное время с 4,1±1,2 до 3,7±1,2 ($p<0,0016$). Наиболее информативными для оценки прогноза течения ХСН оказались показатели SDNN, SDANN, TP и LF в ночное время. Так, среди больных, имевших SDNN<67 мс, смертность за 3 года составила 55,9% в сравнении с 30,6% у больных, имевших SDNN>67мс ($p<0,0001$), причем снижение SDNN было связано с повышением риска внезапной сердечной смерти. Среди больных с LF в ночное время < 3,3 смертность за 3 года составила 33% в сравнении с 14,6% среди больных с LF>3,3 ($p<0,007$). Снижение LF в ночное время было связано с повышением риска смерти от прогрессирования ХСН и, по мнению авторов, свидетельствовало о снижении вегетативного влияния на сердце.

Прогностическое значение SDNN подтверждается в исследовании P. Ponikowski и соавт. [24], в которое было включено 102 пациента с ИБС и ХСН. Снижение SDNN<100 мс стало независимым предиктором смерти от прогрессирования ХСН.

В исследовании D. Bonaduce, M. Petretta [20] при анализе ВСР у 32 больных, умерших от прогрессирования ХСН, по сравнению с 65 выжившими больными отмечалось достоверное снижение всех спектральных показателей, особенно LF/HF с 1,85±0,53 до 1,3±0,2 ($p<0,01$), что объяснялось снижением влияния СНС на сердечную деятельность. Кроме того, отмечалась связь LF/HF с конечным систолическим объемом (КСО) ЛЖ ($r=0,52$; $p<0,0001$).

В последние годы изучается связь между показателями ВСР и видами смерти при ХСН. Так, в исследование St. Guzzeti, M.T. La Rovere и соавт. [25] было включено 330 больных ХСН, средний возраст 54±5 лет. За 3 года наблюдения умерли 108 пациентов, из них 79 (24%) – от прогрессирования ХСН, 29 (9%) – внезапно. Снижение мощности в VLF диапазоне <509 мс в ночное время наряду со сниженной ФВ ЛЖ (<24%) и повышенным давлением в легочной артерии (ЛА) (>18 мм.рт.ст.) стало прогностически значимым показателем ВСР в отношении смерти от прогрессирующей ХСН. При этом за 3 года смертность среди больных, не имевших ни одного фактора риска, составила 7%, среди больных, имевших 1 фактор риска, – 20%, 2 фактора – 32% и 3 фактора риска – 44%. Снижение мощности в LF диапазоне в ночное время <20 мс, наряду с увеличением КСО ЛЖ >61мм, оказалось прогностически значимым показателем ВСР в отношении внезапной сердечной смерти. Так, за 3 года смертность среди больных с 2 факторами риска составила 21%, в сравнении с 8% среди больных, не имевших ни одного фактора риска. Полученные данные свидетельствовали о снижении симпатического влияния на сердце на поздних стадиях ХСН.

В последние годы во многих исследованиях оценивали изменения показателей ВСР под влиянием основных препаратов, применяемых для лечения ХСН, в том числе в-блокаторов.

В работе Ю.Н. Беленкова и В.Ю. Мареева [26] отмечено достоверное увеличение SDNN с 98,3±39,1 до 119±51,6 мс у пациентов с ХСН II-III ФК, принимавших карведилол в течение 6 мес. Увеличение SDNN на 40% от исходного уровня, по мнению авторов, свидетельствует о положительном влиянии препарата на общую ВСР.

В исследовании E.C. Keeley и соавт. [27] участвовало 43 пациента с постинфарктным кардиосклерозом 28 из них принимали метопролол в течение года. В группе метопролола отмечалось достоверное увеличение rMSSD с 20±11 до 24±9 мс и pNN50 с 3,6±6 до 5,5±6%, что свидетельствует о повышении

активности парасимпатической нервной системы (ПНС) под влиянием данного препарата.

Данные о влиянии ингибиторов АПФ на ВСР противоречивы. В исследовании Y.H. Zhang и соавт. [28] у 12 пациентов с начальной и умеренной ХСН, принимавших эналаприл в течение 6 мес, отмечалось увеличение SDNN с 119±13 до 148±15 мс, rMSSD с 17±8 до 21±8 мс и pNN50 с 1,1±2,1 до 2,8±2,9%. По мнению авторов, эналаприл положительно влияет на общую ВСР за счет воздействия на ПНС.

Однако в работе Ю.Н. Беленкова и В.Ю. Мареева [26] у пациентов с ХСН II-III ФК, принимавших эналаприл в течение 6 мес, показатели общей ВСР, такие как SDNN и SDANN, практически не изменились. Прирост SDNN к концу лечения составил всего 3,5% от исходного уровня, значения SDANN остались прежними.

Данные немногочисленных исследований свидетельствуют об отсутствии какого-либо значительного влияния тиазидных и петлевых диуретиков, а также сердечных гликозидов на временные и спектральные показатели ВСР.

Исследования последних лет свидетельствуют о наличии метаболических нарушений в кардиомиоцитах при ХСН. Для оптимизации энергетических процессов и предотвращения неблагоприятных воздействий на функции кардиомиоцитов применяют миокардиальные цитопротекторы, в частности триметазидин (предуктал МВ).

Влияние предуктала МВ на ВСР у больных с ХСН изучено недостаточно. Так, в исследовании M.S. Ulgen и др. [29] наблюдался 31 пациент после Q-образующего инфаркта миокарда (ИМ) на фоне стандартного лечения с добавлением предуктала. При этом отмечалось увеличение показателей, отражающих парасимпатическую активность (rMSSD, pNN50) и снижение показателя LF/HF.

В работе И. Давиташвили, Ж.Д. Кобалавы и др. [30] оценивалось действие предуктала МВ на параметры ВСР у больных острым ИМ. Отмечалось повышение показателей ВСР в группе больных, получавших предуктал МВ. В частности, увеличились значения SDNN и HRVti, отражающие общую ВСР, и значения rMSSD, pNN50, HF, отражающие влияние ПНС. Также отмечалось снижение показателя LF/HF, что указывает на снижение симпатической активации по отношению к парасимпатической. Это, в свою очередь, снижает вероятность таких осложнений, как внезапная смерть и угрожающие жизни аритмии. Кроме того, между группами больных, получавших и не получавших предуктал МВ, прослеживалось явное отличие в клиническом течении заболевания. В группе предуктала МВ умерло 2% пациентов, по сравнению с 12% в группе контроля. В группе предуктала МВ у 16% больных развилась угрожающая аритмия, для купирования которой понадобилось неотложное медикаментозное вмешательство, по сравнению с 32% в контрольной группе. Исходя из этого, авторы делают вывод, что включение предуктала МВ в лечение больных острым ИМ улучшает параметры ВСР, достоверно снижает смертность и вероятность развития угрожающих жизни аритмий.

Таким образом, между тяжестью ХСН и ВСР существует выраженная взаимосвязь. Так, для больных ХСН I-II ФК (mild heart failure) характерно умеренное снижение общей ВСР за счет угнетения парасимпатического звена ВНС и повышения активности СНС. Для больных ХСН III-IV ФК (severe heart failure) характерно выраженное снижение общей ВСР за счет развития вегетативной денервации сердца, что проявляется значительным уменьшением всех показателей ВСР и нормализацией вагосимпатического баланса. Нарушение влияния ВНС на сердечную деятельность подтверждается снижением циркадного индекса и отсутствием колебаний ЧСС в течение суток. Однако остается недостаточно изученным значение циркадной динамики временных и спектральных показателей ВСР, их прогностическое значение при оценке течения заболевания и различных причин смертности при ХСН. Данные различных исследований свидетельствуют о положительном влиянии в-блокаторов и миокардиального цитопротектора предуктала МВ на общую ВСР за счет повышения активности ПНС, тогда как влияние других препаратов, применяемых при ХСН (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, сердечные гликозиды), изучено недостаточно.

Литература

1. Breithardt G. Foreword. Eur. Heart J. 2002;4:1-2
2. McMurray J.J.V., Stewart S. Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure. Heart. 2000;83:596-602
3. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т. и соавт. Эпидемиология и прогноз хронической сердечной недостаточности. Русский медицинский журнал 1999;2:51-56
4. Беленков Ю.Н. Классификация хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность 2001;6:249-251
5. Лопатин Ю.М. Симпатико-адреналовая система при сердечной недостаточности: роль в патогенезе, возможности коррекции. Сердечная недостаточность 2002;1:20-21
6. Ferrari R., Ceconi C. Neuroendocrine activation in left ventricular dysfunction. Eur.Heart J. 1998;19:1423-1424
7. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. М.: Медпрактика-М, 2003:65-115
8. Staessen L., Bieniaszewski L. Nosturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. Hypertension. 1997;1:30-39
9. Casolo G., Balli E., Taddei T. Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. Amer. J.Cardiol. 1989;15:1162-1167
10. Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович П. Суточное мониторирование ЭКГ. М.: Медпрактика, 1998:208с.
11. Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма. «Современная электрокардиография: новые возможности и области применения в клинике» Сб. науч. трудов. М., 2000:24-27
12. Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: Метод. рек. М., 2002:487-513
13. Михайлов В.М. Вариабельность сердечного ритма. Опыт практического применения. Иваново, 2000:200с.
14. Umetani K., Singer D. 24 hour time domain heart rate variability and heart rate: relation to age and gender over nine decades. JACC. 1999;31:593-601
15. Nolan J., Batin P.D., Andrews R. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure. Circulation. 1998;98: 1510-1516
16. Galinier M., Pathak A., Fourcade J. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. Eur.Heart J. 2000;6:475-482
17. Bigger T.J., Fleiss J.L., Steinman R.C. Heart rate variability in healthy middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. Circulation 1995; 21: 245-311
18. Goldberg J., Kadish A. Influence of sympathetic and parasympathetic maneuvers on heart rate variability. In: Noninvasive Electrocardiology. Clinical Aspects of Holter Monitoring. Moss A., Stern S. 1997: 207-223
19. Ramaekers D., Ector H., Aubert A. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Eur. Heart J. 1998;19:1334-1341
20. Bonaduce D., Petretta M., Marciano F. Independent and incremental prognostic value of heart rate variability in patients with heart failure. Amer. Heart J. 1999;8:138-145
21. Woo M.A., Stevenson W.G. Patterns of beat-to-beat heart rate variability in advanced heart failure. Amer. J. Cardiol. 1992;123:704-710
22. Флейшман А.Н. Медленные колебания гемодинамики. Новосибирск,1999:264 с.
23. Mortara A., Sleight P., Pinna G.D. Abnormal awake respiratory patterns are common in chronic heart failure and may prevent evaluation of autonomic tone by measures of heart rate variability. Circulation. 1997;96:246-252
24. Ponikowski P., Anker S.D., Chua T.P. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. JACC. 1997;79:1645-1650
25. Guzzetti S., La Rovere M.T., Pinna G.D. Different spectral components of 24 h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure. Eur.Heart J. 2004;26:357-362
26. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. Эналаприл против карведилола. Сравнительное рандомизированное исследование у больных с хронической сердечной недостаточностью (ЭКСТАЗ). Сердечная недостаточность 2001;2:23-25
27. Keeley E.C., Page R.L., Lange R.A. Influence of metoprolol on heart rate variability in survivors of remote myocardial infarction. Am.J.Cardiol. 1996;77:557-560
28. Zhang Y.H., Song Y.C., Zhu J. Effects of enalapril on heart rate variability in patients with congestive heart failure. Am. J. Cardiol. 1995;76:1045-1048
29. Ulgen M.S., Akdemir O., Toprac N. The effects of trimetazidine on heart rate variability and signal average electrocardiography in early period of acute myocardial infarction. Int. J. Cardiol. 2001;7:255-262
30. Давиташвили И.М., Кобалава Ж.Д., Климиашвили А. Действие препарата предуктал на параметры вариабельности ритма сердца у больных с инфарктом миокарда. Материалы Всероссийского научно-практического семинара «Современные возможности холтеровского мониторирования». Санкт-Петербург , 25-29 мая 2000 г. 12с.

КОММЕНТАРИИ К РЕКОМЕНДАЦИЯМ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (2005)

В.В. Якусевич

Ярославская государственная медицинская академия

Объёмный документ «Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности» (2005) является четвёртым пересмотром мнения ведущих европейских специалистов по данному вопросу.

Следует отметить, что фундаментальные положения предыдущих рекомендаций сохранены в новой редакции. В то же время они дополнены рядом новых данных, полученных в клинических исследованиях последних лет.

Подчёркивается значимость проблемы хронической сердечной недостаточности (не менее 10 млн. больных в Европе), представлены основные эпидемиологические, этиопатогенетические и классификационные аспекты патологии. Сохранена общая концепция хронической сердечной недостаточности (ХСН) как дисбаланса нейрогормонов. Документ, рассчитанный на широкий круг интернистов, даёт чёткое представление о методах выявления, лечения и контроля ХСН; предлагает простые алгоритмы диагностических и лечебных процедур в зависимости от тяжести проявления заболевания. Следует подчеркнуть, что традиционное ориентирование российских врачей на показатель фракции сердечного выброса как ведущий стигмат ХСН не вполне оправдан – именно диастолической дисфункции и сердечной недостаточности с нормальной фракцией выброса рекомендации уделяют особое внимание.

К сожалению, в очередной раз не сформулировано простое и объективное определение ХСН, что эксперты объясняют «...отсутствием чётких критериев дисфункции сердца или желудочков или объёмов камер сердца, которые позволяли бы надёжно идентифицировать больных сердечной недостаточностью». Вместе с тем предлагается практическое решение установления диагноза ХСН путём интерпретации основных симптомов (одышки, утомляемости, отёков ног) и объективно установленных признаков дисфункции сердца в покое. Совокупность указанных критериев может быть дополнена позитивным ответом на лечение ХСН, особенно в случаях, когда диагноз вызывает сомнение то есть не утрачивает значения терапия ex juvantibus. Отметим, что такие симптомы ХСН как тахикардия, регистрация III тона и влажные хрипы в лёгких отнесены к малоинформативным диагностическим признакам в виду высокой их вариабельности. Подчёркивается, что периферические отёки и гепатомегалия приобретают диагностическую значимость только в сочетании с измерением давления в югулярных венах.

Рекомендации не устанавливают отчётливой корреляции между тяжестью дисфункции сердца и симптомами ХСН. Однако признается прогностическое значение симптомов, особенно при сохранении их на фоне лечения. Напомним, что при формулировании диагноза сердечной недостаточности в России наряду с общепринятым определением функционального класса ХСН традиционно устанавливается стадия процесса. В реальной клинической практике последняя определяется как раз по симптомам и подразумевает необратимость процесса декомпенсации, что с позиции современных терапевтических (и немедикаментозных) возможностей представляется не очень убедительным.

Представлен перечень широко используемых методов исследования устанавливающих, подтверждающих или исключающих диагноз ХСН.

Раздел, посвящённый лечению ХСН, особо подчёркивает важность не только купирования симптомов, но и профилактики прогрессирования ХСН, то есть предупреждения явных нарушений кровообращения у больных с бессимптомной дисфункцией сердца, появления новых симптомов, функциональных ограничений и смерти. Обращается внимание на то, что эффекты новых профилактических методов лечения становятся очевидными только со временем (в отличие от симптоматических средств, которые часто оказывают быстрое действие). По-прежнему важной задачей признаётся своевременное и активное лечение заболеваний, наиболее часто являющихся причиной формирования и прогрессирования ХСН, в первую очередь коронарной болезни сердца и артериальной гипертонии.

Рекомендации предлагают выделять ближайшие и долгосрочные цели лечения, подчёркивая, что кроме регрессии симптомов, улучшения качества жизни и снижения смертности, следует добиваться торможения процессов ремоделирования сердца, подавлять активность нейрогормональных систем, стремиться к улучшению функции почек. С учётом сложности патогенетических механизмов сердечной недостаточности возможно использование нескольких стратегий лечения, направленных на коррекцию различных звеньев формирования и прогрессирования ХСН.

Уделено внимание немедикаментозным методам лечения, подчёркивается важность диетических и режимных мероприятий.

Что касается фармакотерапии ХСН, то существенных изменений в арсенале лекарственных средств со времени предыдущих рекомендаций не произошло. По-прежнему ведущими препаратами в длительной терапии признаются **ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (блокаторы рецепторов ангиотензина II), диуретики, β-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона и сердечные гликозиды.** При этом безусловный приоритет отдаётся **ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ),** которые признаются средствами первой линии у всех больных с фракцией выброса левого желудочка менее 45-40% и должны сочетаться с диуретиками при наличии отёков. Подтверждается польза терапии этой группой препаратов для больных инфарктом миокарда, имеющих даже преходящие симптомы сердечной недостаточности. Обращается внимание на необходимость титрования ингибиторов АПФ до максимально переносимых доз, что подтверждается крупными рандомозированными контролируемыми испытаниями. Подчёркивается польза терапии ингибиторами АПФ для больных с бессимптомной дисфункцией левого желудочка и абсолютная польза для больных ХСН высоких функциональных классов. Указывается, что умеренные гипотония и нарушение функции почек не являются противопоказаниями для назначения этих препаратов. В рекомендациях фигурируют только 5 представителей из многочисленных ингибиторов АПФ, зарегистрированных для лечения ХСН в Европе (каптоприл, эналаприл, рамиприл, трандолаприл и лизиноприл) и, таким образом, популярная в России дискуссия о наличии (или отсутствии) у этой группы лекарственных средств так называемого «класс-эффекта» не находит отражения. Мы придерживаемся мнения, что популярные в нашей стране спираприл, фозиноприл и периндоприл также могут использоваться, во всяком случае, у пациентов с сопутствующей артериальной гипертонией, тем более, что свою состоятельность у пациентов с ХСН они подтверждают в национальных исследовательских проектах.

Более скромно представлены рекомендации по использованию **блокаторов рецепторов ангиотензина II.** Отмечено, что эти препараты не имеют существенных преимуществ перед ингибиторами АПФ и их назначение правомерно в первую очередь при непереносимости последних.

Значимым классом лекарственных средств представлены **β-адреноблокаторы**. За последние 3 десятилетия взгляд на их применение при ХСН эволюционировал от абсолютного противопоказания до безусловной целесообразности использования в этой группе больных, начиная со II функционального класса. При этом к рекомендованным ранее бисопрололу, метопрололу сукцинату и карведилолу добавлен ещё один препарат – небиволол. Понятно стремление авторов рекомендаций включать в список только препараты с высоким уровнем доказанности по эффективности. Однако возникает вопрос по последнему препарату, на который трудно экстраполировать уровень доказанности А, учитывая, что исследование SENIORS является по сути единственным изучением небиволола при ХСН в сравнительно небольшой выборке и только у пациентов старших возрастных групп. Вместе с тем, на наш взгляд, требует уточнения возможность применения у больных ХСН ретардных форм метопролола тартрата (форма медленного высвобождения действующего вещества), во всяком случае, у больных после инфаркта миокарда. Метопролол тартрат изучен в большом количестве исследований, подтвердивших его позитивное влияние на смертность

и частоту кардиоваскулярных осложнений. Отметим, что давняя дискуссия о правомерности совместного назначения в-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ утратила смысл после ряда клинических исследований, подтвердивших их аддитивный (синергичный) эффект. Вместе с тем представляется целесообразным последовательное их назначение у пациентов с нестабильным кардиоваскулярным состоянием (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, ухудшение течения артериальной гипертонии) с титрованием каждого препарата до оптимальной дозы. При этом дополнительные показания могут свидетельствовать в пользу первоочередного назначения препарата каждого из классов.

Применение **диуретиков** при ХСН является традиционным. Принципиально новых положений по их использованию рекомендации не содержат (предлагается назначать тиазиды при умеренной задержке жидкости и петлевые диуретики при выраженных отёках). Вместе с тем следует обратить внимание практикующих врачей на возможности торасемида, сравнительно недавно появившегося на российском рынке. Этот препарат обладает более длительным периодом полувыведения по сравнению с фуросемидом и особенно показан при скоплении жидкости в серозных полостях. Следует подчеркнуть, что **калийсберегающие диуретики** предлагается использовать только в ситуациях, когда гипокалиемия сохраняется, несмотря на терапию ингибиторами АПФ. Последнее положение не относится к спиронолактону – препарату, который в низких дозах не относится к калийсберегающим, однако сохраняет способность ограничивать негативные эффекты альдостерона.

Препараты из группы **антагонистов альдостерона** рекомендуется сочетать с лечением в-адреноблокаторами и ингибиторами АПФ при сердечной недостаточности у больных с инфарктом миокарда и систолической дисфункцией левого желудочка или сахарным диабетом для улучшения выживаемости и уменьшения числа госпитализаций. Интерес к препаратам-антагонистам альдостерона мотивирован той ролью этого гормона, которая активно изучалась в последние годы. Установлено, что альдостерон вызывает фиброз сосудов и миокарда, активирует симпатоадреналовую систему, вызывает дисфункцию барорецепторов и электролитный дисбаланс (гипокалиемию, гипомагниемию), подавляет парасимпатические реакции. Назначение спиронолактона и эплеренона показано, прежде всего, больным ХСН высоких функциональных классов, в лечении которых получены убедительные доказательства эффективности и безопасности этих лекарственных средств. Предпочтительным является использование эплеренона, к сожалению пока не зарегистрированного в России. Этот препарат селективно блокирует минералокортикоидные рецепторы и мало влияет на глюкокортикоидные, что делает его более безопасным.

Сердечные гликозиды (дигоксин), хотя и сохраняют некоторые позиции в терапии сердечной недостаточности, используются, прежде всего, не как инотропные средства, а как препараты с отрицательным дромотропным эффектом на уровне a-v узла, т.е. при фибрилляции предсердий. При тяжёлой сердечной недостаточности дигоксин может выступать в качестве препарата 3-4 ряда, дополняя терапию ингибиторами АПФ, в-адреноблокаторами и антагонистами альдостерона, Доказано, что при этом снижается частота госпитализаций по поводу декомпенсации и улучшается качество жизни тяжёлых больных.

В свою очередь **негликозидные инотропные лекарственные средства** применять при ХСН не рекомендуется, так как они повышают смертность больных при повторном и длительном применении. За этими препаратами признаётся возможность использования в качестве внутривенной инфузии у пациентов с тяжёлой декомпенсацией для коррекции гемодинамических нарушений, с оговоркой, что их эффективность в контролируемых исследованиях изучена недостаточно.

Применение у больных ХСН **вазодилататоров, антитромбических и антиаритмических средств** регламентируется дополнительными показаниями. На наш взгляд подробное освещение этих групп препаратов в рекомендациях по лечению сердечной недостаточности перегружает последние, превращая их, по сути, в пособие по терапии сердечно-сосудистого континуума. Понятны плюсы назначения нитратов и аспирина пациентам с ИБС, антитромбических препаратов при тромбозах и антиаритмических при тех или иных нарушениях ритма. Однако прямого отношения к коррекции синдрома ХСН они не имеют и их описание в большей степени уместно в соответствующих разделах кардиологии. ХСН с присущими ей изменениями гемодинамики на макро- и микроуровне циркуляции, дисфункцией важнейших систем организма, безусловно, диктует особенности применения многих классов лекарств, а не только кардиотропных средств. Однако описание этих особенностей в документе, предназначенном для широкого использования и практического руководства, представляется нецелесообразным.

Рекомендации завершаются разделом, в котором представлены алгоритмы выбора лекарствен-

ных средств и их комбинаций в конкретной клинической ситуации. К сожалению по-прежнему много вопросов вызывает тактика ведения больных с диастолической дисфункцией – исчерпывающих рекомендаций по их лечению новая редакция не содержит.

В заключение следует отметить, что за истекшие с момента публикации предыдущих рекомендаций четыре года концептуально этот документ не изменился. Внесённые дополнения и уточнения не меняют общего подхода к терапии, хотя и эффективной, но не позволяющей совершить значимого прорыва в лечении ХСН и мотивируют дальнейшие изыскания в этой области. Судя по периодической печати последних лет можно выделить следующие направления, которые возможно повлекут улучшение ситуации. Это возможно более ранняя и агрессивная терапия основных причин ХСН, требующая кроме использования достижений медицины реализации образовательных программ среди пациентов, изучение возможностей принципиально новых лекарственных средств и своевременная и адекватная хирургическая коррекция дефектов сердечно-сосудистой системы.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (2005)

Рабочая группа Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности

Авторы/члены рабочей группы: K.Swedberg (председатель), J.Cleland, H.Dargie, H.Drexler, F.Follath, M.Komajda, L.Tavazzi, O.Smiseth

Другие участники: A.Gavazzi, A.Haverich, A.Hoes, T.Jaarsma, J.Korewicki, S.Levy, C.Linde, J.-L. Lopes-Sendon, M.Neiminen, L.Pierard, W.Remme

Контакты: Karl Swedberg, Department of Medicine, Sahlgrenska University Hospital/Ostra, Sahlgrenska Academy at Goteborg University, SE-416 85 Goteborg, Sweden

Оригинальный текст был подготовлен Рабочей группой Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности и его сокращенный вариант был опубликован в European Heart Journal 2005;26:1115-1140

© 2005 Европейское общество кардиологов. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов.

Введение

Практические рекомендации помогают врачу оценить пользу и риск того или иного диагностического или лечебного вмешательства на основании всей имеющейся информации и принять взвешенное решение.

В последние годы различными организациями и обществами, в том числе Европейским обществом кардиологов, было выпущено большое число рекомендаций. Качество практических рекомендаций может быть гарантировано только в том случае, если не вызывает никаких вопросов сам процесс их разработки. По этой причине Европейское общество кардиологов и другие организации опубликовали руководства по подготовке рекомендаций.

Хотя существуют стандарты разработки клинических рекомендаций, тем не менее, при анализе документов, опубликованных в рецензируемых журналах в 1985-1998 гг., были выявлены методологические нарушения. Очень важно, чтобы формат рекомендаций обеспечивал их легкую интерпретацию. После выхода рекомендаций необходимо осуществлять программу их внедрения в клиническую практику. Предпринимались попытки выяснить, позволяют ли рекомендации повысить качество лечебной помощи и эффективность затрат.

Комитет по клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов контролирует и координирует подготовку новых рекомендаций и заключений экспертов различными рабочими и экспертными группами. Членам рабочих групп предлагается предоставить информацию о возможном конфликте интересов. Эти формы храняется в European Heart House, который является штаб-квартирой Европейского общества кардиологов. Кроме того, комитет утверждает эти документы.

В таблицах приведены классы рекомендаций и уровни доказательств, на основании которых члены рабочей группы оценивали пользу и эффективность различных вмешательств.

Классы рекомендаций	
Класс I	Польза и эффективность диагностического метода или лечебного вмешательства доказаны и/или общепризнаны
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности метода лечения
Класс IIa	Имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного вмешательства
Класс IIb	Польза/эффективность менее убедительны
Класс III*	Имеющиеся данные или общее мнение свидетельствуют о том, что лечение бесполезно/не эффективно и в некоторых случаях может быть вредным

* Применение класса III Европейским обществом кардиологов не рекомендуется

Уровни доказательств	
A	Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализа
B	Результаты одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Общее мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Диагноз хронической сердечной недостаточности

Введение

Методология

Основой для настоящих рекомендаций послужили руководства по диагностике и лечению сердечной недостаточности, опубликованные в 1995, 1997 и 2001 гг. [1-3] и объединенные в один документ. При наличии новой информации вносились соответствующие изменения, в то время как другие части предыдущих рекомендаций оставлены в прежнем виде или пересмотрены незначительно.

В данном руководстве приводятся современные рекомендации по диагностике, оценке тяжести и лечению сердечной недостаточности, которые могут применяться в клинической практике, а также в эпидемиологических и клинических исследованиях. Особое внимание было уделено диастолической функции и сердечной недостаточности с нормальной фракцией выброса левого желудочка. В настоящий документ был включен предыдущий отчет рабочей группы [4].

Данные рекомендации предназначены для практических врачей и других медицинских работников, занимающихся лечением больных сердечной недостаточностью. При их разработке использовали результаты исследований, в которых изучались методы диагностики сердечной недостаточности, а также эффективность и безопасность различных методов ее лечения. Рекомендации Европейского общества кардиологов планируется использовать во всех 49 странах, входящих в Европейский Союз и отличающихся по уровню экономического развития, поэтому при подготовке руководства не учитывались результаты анализа эффективности затрат. Очевидно, что определенные дорогостоящие вмешательства в некоторых странах могут оказаться недоступными для части больных, которым они показаны. Рекомендации, содержащиеся в настоящем документы, должны адаптироваться к местным условиям и требованиям официальных инстанций.

Черновой вариант рекомендаций был подготовлен рабочей группой, назначенной комитетом по практическим рекомендациям Европейского общества кардиологов. В последующем он был рассмотрен и одобрен членами комитета. В European Heart Journal опубликовано также резюме рекомендаций. Рекомендации были подготовлены с учетом требований медицины, основанной на доказательствах, и включают в себя их классификацию. Однако при обсуждении методов диагностики учитывалось в основном мнение экспертов в связи с недостаточной доказательной базой. В версии 2001 года в этой части рекомендаций было решено не указывать класс рекомендаций. Такой же подход применен и в настоящем документе.

В тексте документа выделены основные положения и рекомендации.

Эпидемиология

- Сегодня многое известно об эпидемиологии сердечной недостаточности в Европе, хотя клиническая картина и этиология ее неоднородны, а сведения об особенностях эпидемиологии этого состояния в разных странах ограничены.

Частота встречаемости сердечной недостаточности в общей европейской популяции составляет от 0,4 до 2% [5]. Она быстро увеличивается с возрастом [6]. Средний возраст пациентов с сердечной недостаточностью составляет 74 года. Постарение населения частично объясняет увеличение частоты встречаемости сердечной недостаточности [7-10]. В отличие от других распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, смертность от сердечной недостаточности, скорректированная по возрасту, также повышается. В странах Европы проживает более 900 млн человек. Соответственно, число больных сердечной недостаточностью составляет по крайней мере 10 млн. У многих пациентов отмечаются симптомы сердечной недостаточности при нормальной фракции выброса левого желудочка [11]. У части больных имеется систолическая дисфункция левого желудочка, не сопровождающаяся клиническими симптомами. Бессимптомная дисфункция левого желудочка встречается примерно с той же частотой, что и явная сердечная недостаточность [5,12]. Если не удается установить причину сердечной недостаточности, то прогноз неблагоприятный. Около половины больных с этим диагнозом умирают в течение 4 лет, а среди пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью летальность в течение 1 года превышает 50% [7,9]. Неблагоприятный отдаленный прогноз был подтвержден в клинических исследованиях [13-15]. Недавно в Шотландии были опубликованы результаты изучения выживаемости больных сердечной недостаточ-

ностью с 1986 по 1995 г., которые указывают на тенденцию к улучшению прогноза [16]. Сходные данные были получены в Швеции [17] и Великобритании [18].

Точность диагноза, основывающегося только на клинических данных, часто невысокая [19,20], особенно у женщин, пожилых людей и пациентов с ожирением. Для адекватного изучения эпидемиологии и прогноза и оптимизации методов лечения сердечной недостаточности необходимо свести к минимуму или полностью устранить неточность диагностики.

Терминология

Острая и хроническая сердечная недостаточность

Термин "острая сердечная недостаточность" (ОСН) обычно используют для обозначения острого нарушения кровообращения или декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН), которые проявляются признаками застоя крови в малом или большом круге, включая отек легких и/или периферические отеки, сочетающиеся или не сочетающиеся с симптомами гипоперфузии периферических тканей. Другие формы ОСН включают в себя сердечную недостаточность при артериальной гипертонии, отек легких, кардиогенный шок, сердечную недостаточность с высоким сердечным выбросом и правожелудочковую недостаточность. В отделениях интенсивной терапии при выборе метода лечения или в клинических исследованиях используются и другие классификации ОСН [21].

ХСН – это наиболее распространенная форма сердечной недостаточности. Ее определение приводится ниже.

В данном документе основное внимание уделено ХСН и не рассматривается ОСН [21]. Соответственно, если используется термин сердечная недостаточность, то имеется ввиду ХСН.

Систолическая и диастолическая сердечная недостаточность

В большинстве индустриально развитых стран мира главной причиной сердечной недостаточности является ишемическая болезнь сердца, поэтому ХСН обычно сопровождается систолической дисфункцией левого желудочка, хотя обычно (если не всегда) одновременно имеются и нарушения диастолической функции в покое. Диастолическую сердечную недостаточность часто диагностируют при появлении симптомов сердечной недостаточности у пациентов с нормальной фракцией выброса левого желудочка в покое. Преобладание диастолической дисфункции относительно нечасто встречается у молодых людей, однако ее значение увеличивается в пожилом возрасте. Нормальную фракцию выброса левого желудочка чаще обнаруживают у женщин, у которых важную роль в нарушении функции сердца играют систолическая гипертония и гипертрофия миокарда с фиброзом [11,22].

Сохранную фракцию выброса левого желудочка выявляют у значительной части больных ХСН [11,23]. Она может оказаться нормальной у пациентов с отеком легких [24]. Патогенез сердечной недостаточности у пациентов с нормальной фракцией выброса левого желудочка, по-видимому, неоднородный. В большинстве случаев сердечная недостаточность является следствием в основном диастолической дисфункции, однако в некоторых случаях отмечают и признаки легких нарушений систолической функции. В других случаях описано увеличение жесткости артерий [25]. Кроме того, у большинства, если не у всех больных с систолической дисфункцией одновременно нарушается и диастолическая функция миокарда. В связи с этим в большинстве случаев диастолическую и систолическую формы сердечной недостаточности не следует считать отдельными патофизиологическими состояниями. У некоторых больных доминирует диастолическая дисфункция, которая может оказаться более чувствительным маркером поражения сердца, чем фракция выброса левого желудочка. Основными причинами являются артериальная гипертония и/или коронарная болезнь сердца; реже гипертрофическая кардиомиопатия [11,22].

Другие термины

Термины "право- и левожелудочковая недостаточность" используют для обозначения застоя крови в большом или малом кругах кровообращения. Эти термины не обязательно отражают наличие более тяжелого поражения того или иного желудочка. Кроме того, в клинической практике используются и другие термины, в том числе сердечная недостаточность с высоким и низким сердечным выбросом, сердечная недостаточность с застоем крови и снижением перфузии периферических тканей, явная, леченная и застойная сердечная недостаточность. Эти термины являются описательными и не содержат этиологическую информацию; соответственно, они имеют небольшое значение для выбора лечения. В зависимости от тяжести состояния больных выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую сердечную недостаточность: легкая – одышка или утомляемость существенно не ограничивают физическую активность; тяжелая – выраженные симптомы и частое обращение за медицинской помощью; среднетяжелая – остальные пациенты.

Определение ХСН

Существуют многочисленные определения ХСН

[26-29], однако они предполагают выделение лишь отдельных признаков этого сложного синдрома. Ни одно определение нельзя признать полностью удовлетворительным. Предложить простое и объективное определение ХСН в настоящее время невозможно в связи с отсутствием четких критериев дисфункции сердца или желудочков или изменений кровотока, давления, размеров или объемов камер сердца, которые бы позволяли надежно идентифицировать больных сердечной недостаточностью. Соответственно, диагноз сердечной недостаточности основывается на результатах анализа анамнеза, данных физического и дополнительных методов исследований.

На практике члены рабочей группы считают целесообразным диагностировать сердечную недостаточность при наличии следующих критериев: симптомы сердечной недостаточности, прежде всего одышка и утомляемость, возникающие в покое или при физической нагрузке, отеки ног и объективные признаки дисфункции сердца в покое (табл. 1). Клиническая эффективность соответствующего лечения сама по себе недостаточна для установления диагноза, хотя пациент должен демонстрировать по крайней мере некоторый ответ на лекарственные средства, оказывающие быстрое симптоматическое действие (например, диуретики). Лечение может затруднить установление диагноза сердечной недостаточности за счет купирования симптомов.

На рис. 1 разграничены дисфункция сердца, персистирующая сердечная недостаточность, а также бессимптомная сердечная недостаточность у леченных больных и преходящая сердечная недостаточность. Следует подчеркнуть, что дисфункция желудочков, индуцированная физической нагрузкой и обычно связанная с ишемией миокарда, может вызвать увеличение давления заполнения желудочков, снижение сердечного выброса и появление симптомов сердечной недостаточности (например, одышки) при отсутствии признаков дисфункции сердца в покое. В подобных случаях не следует диагностировать ХСН, так как патогенез и подходы к лечению этого состояния отличаются.

Таблица 1. Определение сердечной недостаточности

I.	Симптомы сердечной недостаточности (в покое или при нагрузке)
	и
II.	Объективные признаки (предпочтительно эхокардиографические) дисфункции сердца (систолической и/или диастолической) (в покое)
	и
III.	Наличие ответа на лечение, предназначенное для больных сердечной недостаточностью, в тех случаях, когда диагноз вызывает сомнение

Первые два критерия должны присутствовать во всех случаях

Бессимптомная систолическая дисфункция левого желудочка предшествует развитию сердечной недостаточности и сама по себе ассоциируется с достаточно высокой смертностью и заболеваемостью [30]. В настоящее время существуют средства, способные улучшить прогноз у больных с бессимптомной систолической дисфункцией левого желудочка, поэтому данное состояние обсуждается в настоящих рекомендациях.

Этиология сердечной недостаточности в Европе

- Сердечная недостаточность не может быть единственным диагнозом.

Во всех случаях сердечной недостаточности необходимо выявлять этиологию и другие факторы или заболевания, которые оказывают влияние на ее течение и должны учитываться при выборе лечения. Активность диагностического поиска зависит от доступности тех или иных методов исследования, а также возможного влияния предполагаемого диагноза на лечение больного.

ХСН может быть следствием нарушения функция миокарда, поражения клапанов сердца или перикарда и нарушений ритма сердца. Острая ишемия миокарда, анемия, поражение почек или щитовидной железы, лекарственные средства, обладающие отрицательной инотропной активностью, могут вызвать нарастание или реже развитие сердечной недостаточности. Отек легких и кардиогенный шок имеют сходную этиологию, хотя первый чаще развивается на фоне гипертонического криза и не сопровождается изменениями систолической функции левого желудочка. Более подробный перечень причин сердечной недостаточности можно найти в учебных руководствах по кардиологии (см. также табл. 23). В Европе самой частой причиной сердечной недостаточности у больных в возрасте моложе 75 лет является дисфункция миокарда, связанная с коронарной болезнью сердца, обычно инфарктом миокарда [31]. У таких пациентов, как правило, обнаруживают четкие признаки нарушения систолической функции сердца. Важное значение в развитии сердечной недостаточности имеет также сопутствующая артериальная гипертония [32]. У пожилых людей, которым часто проводят менее тщательное обследование, установить точный диагноз и выяснить этиологию сердечной недостаточности бывает труднее [33]. В пожилом возрасте более важное значение могут иметь систолическая гипертония и гипертрофия сердца, а также ги-

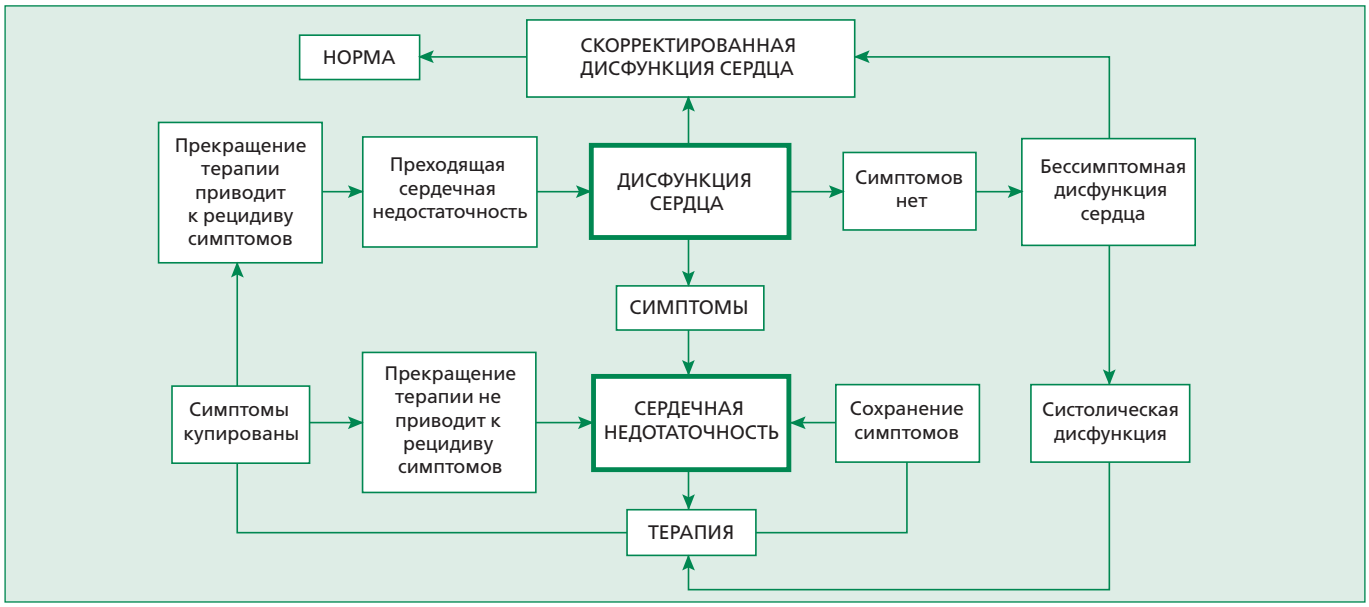


Рис. 1. Связь между дисфункцией сердца, сердечной недостаточностью и леченной сердечной недостаточностью

бель клеток и фиброз. В таких случаях выше вероятность преобладания нарушений диастолической функции.

Важность идентификации потенциально обратимых факторов, способствующих развитию сердечной недостаточности

У больных с дисфункцией сердца причинами появления или нарастания симптомов ХСН могут быть низкая приверженность к лечению, ишемия миокарда, артериальная гипертония, тахи- и брадиаритмии, нарастание клапанной недостаточности, тромбоэмболия легочной артерии, расслоение стенки аорты, инфекции, нарушение функции почек, побочные эффекты лекарственных средств, прием большого количества жидкости или натрия. Выявление подобных обратимых факторов имеет важное значение для выбора оптимального лечения.

Патофизиология симптомов сердечной недостаточности

Патогенез симптомов сердечной недостаточности до конца не выяснен. Увеличение давления в легочных капиллярах, несомненно, приводит к отеку легких, однако исследования у больных ХСН, выполненные при физической нагрузке, продемонстрировали слабую корреляцию между капиллярным давлением и толерантностью к нагрузке [34,34]. Это свидетельствует о том, что повышенное давление в легочных капиллярах не является единственной причиной одышки при физической нагрузке. Определенное значение могут иметь изменения степени динамической митральной регургитации. Следует всегда исключать также нарушения диффузии газов через стенку альвеол, изменения функции поперечно-полосатых мышц [36] и некардиогенные причины одышки, такие как ожирение или заболевания легких [37,38]. Периферические отеки слабо коррелируют с давлением в правых камерах сердца. Определенную роль в их развитии может играть повышение проницаемости капилляров для жидкости и небольших белков. Необходимо также исключить венозную недостаточность и роль лекарственных препаратов, например, антагонистов кальция.

Хотя нарушение функции сердца имеет ключевое значение в патогенезе сердечной недостаточности, тем не менее, для нее типичны и изменения периферического кровотока, особенно в почках и скелетных мышцах, которые могут оказаться важным патогенетическим фактором [39]. Кроме того, для сердечной недостаточность характерна активация ряда нейроэндокринных систем [40,41]. Связующим звеном между вазомоторными и нейроэндокринными расстройствами может быть нарушение барорецепторной функции [42]. Если в прошлом основой патогенеза ХСН считали изменения гемодинамики, то сегодня мы пришли к пониманию роли нейроэндокринных нарушений, которые имеют важное значение для прогрессирования этого состояния и выбора метода лечения [43]. Определенный вклад в развитие дисфункции сердца и клинических проявлений, особенно на более поздних стадиях, может вносить и активация различных воспалительных путей [44].

Возможные методы диагностики сердечной недостаточности в клинической практике

Роль симптомов в диагностике

- Симптомы имеют важное значение, так как они позволяют заподозрить наличие сердечной не-

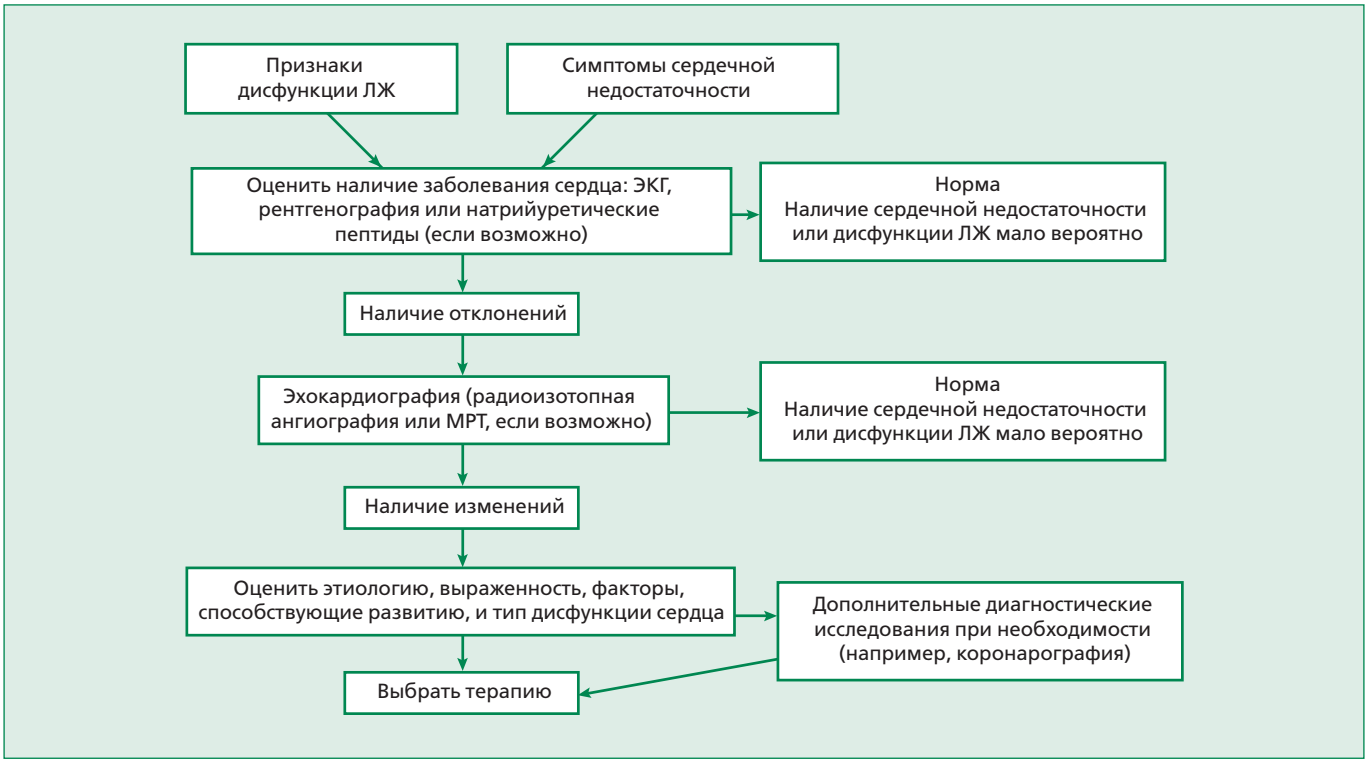


Рис. 2. Алгоритм диагностики сердечной недостаточности и дисфункции левого желудочка

достаточности. Однако диагноз необходимо подтвердить с помощью более объективных методов, в первую очередь позволяющих оценить функцию сердца (рис. 2).

Характерными симптомами сердечной недостаточности являются одышка, отеки ног и утомляемость. Интерпретировать их бывает трудно, особенно у пожилых людей, больных ожирением и женщин. Оценивать симптомы следует осторожно в различных условиях (например, при нагрузке и ночью) [38].

К числу ключевых проявления сердечной недостаточности относится утомляемость. Причины ее сложные и включают в себя снижение сердечного выброса, гипоперфузию периферических тканей, а также декондиционирование поперечно-полосатых мышц. Количественная оценка этого симптома представляет собой трудную задачу [45]. В клинической практике часто встречаются несердечные отеки, не связанные с сердечной недостаточностью.

Судить о наличии или отсутствии симптомов сердечной недостаточности бывает сложно [46], особенно в первые дни после инфаркта миокарда. В настоящее время не существует стандартного вопросника, предназначенного для диагностики сердечной недостаточности. Хотя для клинических и эпидемиологических исследований предложены несколько вопросников, однако они пока не валидированы и не могут быть рекомендованы для обычной практики [47].

Характерными признаками застоя крови в большом круге кровообращения являются периферические отеки, повышение венозного давления и увеличение печени [48,49]. Клинические симптомы сердечной недостаточности целесообразно оценивать путем тщательного физического обследования, включая осмотр, пальпацию и аускультацию. К сожалению, физическое обследование часто заменяется различными дополнительными методами, что приводит к снижению уровня искусства врача у постели больного. Периферические отеки и гепатомегалия имеют низкое диагностическое значение без измерения давления в югулярных венах. Периферические отеки обычно отсутствуют у больных адекватно леченной сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка, в том числе тяжелой [49]. Хотя результаты оценки повышенного венозного давления кардиологами характеризуются высокой воспроизводимостью, однако она ниже, если исследование проводится неспециалистами [48]. Более того, у многих больных даже с доказанной сердечной недостаточностью, включая тяжелую, отсутствует повышенное давление в югулярных венах [49]. Тахикардия является неспецифичным симптомом и может отсутствовать даже при тяжелой сердечной недостаточности, особенно при лечении бета-адреноблокаторами [49]. Для выявления других симптомов сердечной недостаточности требуется большой опыт. Считается, что третий тон обычно выслушивается у больных тяжелой сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка [49], однако он не специфичен для этого состояния [50] и мо-

жет исчезнуть под влиянием фармакотерапии. Хотя кардиологи могут достаточно точно оценить наличие третьего тона в условиях клинического исследования [48], тем не менее, межиндивидуальная вариабельность результатов оценки этого признака выше 50%, если осмотр производится неспециалистами [51], и может оказаться еще выше в клинической практике. Влажные хрипы в легких также имеют низкую диагностическую ценность, а межиндивидуальная вариабельность результатов оценки их наличия достаточно высокая [52]. Если выслушиваются шумы в сердце, то необходимо оценить их причину и роль в развитии клинических симптомов. Достаточно часто определяется митральная регургитация, которая может быть динамической и способствуют возникновению симптомов при физической нагрузке.

При наличии характерных жалоб и клинических признаков сердечной недостаточности, включая смещение верхушечного толчка, отеки, повышение венозного давления, усиление II тона на легочной артерии, наличие III тона, диагноз не вызывает больших сомнений, тем не менее, подобные критерии не позволяют идентифицировать многих пациентов, у которых можно добиться определенного эффекта с помощью лекарственных средств. Субъективность результатов клинического обследования и невозможность постоянной прямой их регистрации являются дополнительными ограничениями диагноза, установленного на основании только клинических симптомов.

Симптомы и тяжесть сердечной недостаточности

- Существует низкая корреляция между симптомами и тяжестью дисфункции сердца [20,47]. Однако симптомы могут иметь прогностическое значение, особенно если они сохраняются на фоне лечения [53].

Если установлен диагноз сердечной недостаточности, то симптомы могут быть использованы для оценки ее тяжести и мониторирования результатов лечения [54]. Однако, как указано ниже, симптомы не позволяют подобрать оптимальные дозы блокаторов нейрогуморальных систем. В настоящее время широко используется классификации нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) (табл. 2) [53]. При оценке функционального класса целесообразно выяснять, сколько метров или лестничных пролетов пациент может пройти. Кроме того, можно выделять легкие, умеренно выраженные и выраженные симптомы. У больных с I функциональным классом по NYHA сердечную недостаточность диагностируют, если имеются объективные признаки дисфункции сердца, симптомы сердечной недостаточности в анамнезе и проводится терапия по поводу этого состояния.

У больных острым инфарктом миокарда для оценки симптомов используют классификацию Killip [55,56]. Польза вопросников, предназначенных для анализа качества жизни, в контексте изучения тяжести сердечной недостаточности подвергается сомнению. К ним относятся Minnesota Living with Heart Failure [57], SF 36 [58] и Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [59]. Следует учитывать частое несоответствие между выраженностью симптомов и дисфункции сердца. Клинические проявления обычно сходные у пациентов с различными значениями фракции выброса [60]. Выраженность симптомов в значительной степени зависит от эффективности терапии, ожиданий больного и интерпретации врачом. Наличие легко выраженных симптомов не следует расценивать как отражение небольшой дисфункции сердца.

Таблица 2. Классификация сердечной недостаточности NYHA

Класс I	Физическая активность не ограничена: нагрузки не вызывают утомление, одышку или сердцебиение
Класс II	Небольшое ограничение физической активности: больной хорошо себя чувствует в покое, однако обычная активность вызывает утомление, сердцебиение или одышку
Класс III	Значительное ограничение физической активности: больной не предъявляет жалоб в покое, но даже небольшая физическая активность вызывает появление симптомов
Класс IV	Любая физическая активность вызывает дискомфорт: симптомы сердечной недостаточности сохраняются даже в покое и усиливаются при физической нагрузке

Электрокардиограмма

- Нормальная ЭКГ свидетельствует о том, что необходимо еще раз убедиться в наличии ХСН.

У больных сердечной недостаточностью часто обнаруживают изменения на ЭКГ. Отсутствие их позволяет исключить систолическую дисфункцию левого желудочка с точностью более 90% [61-63]. С другой стороны, наличие зубцов Q в передних грудных отведениях или блокады левой ножки пучка Гиса у больных с ишемической болезнью сердца позволяет предсказать снижение фракции выброса [19]. Электрокардиографические признаки перегрузки левого предсердия или гипертрофии левого желудочка могут ассоциироваться с систолической, а также изолированной диастолической дисфункцией, однако они

характеризуются низким предсказательным значением. Увеличение интервала QRS более 120 мс указывает на наличие асинхронии сокращений камер сердца, которая может быть скорректирована с помощью специальных методов лечения. ЭКГ имеет ключевое значение в диагностике фибрилляции или трепетания предсердий и желудочковых аритмий, которые могут быть причиной сердечной недостаточности или способствуют ее развитию. Диагностическое значение изменений на ЭКГ существенно возрастает при наличии клинических симптомов сердечной недостаточности. Если состояние больного не меняется, то необходимость в повторной регистрации ЭКГ отсутствует.

Рентгенография грудной клетки

- У больных сердечной недостаточностью рентгенография грудной клетки должна быть частью диагностического обследования.

Рентгенологические данные высоко информативны только в контексте клинических проявлений и изменений на ЭКГ [62]. Рентгенография позволяет выявить застой крови в малом круге, а также признаки заболеваний легких, которые могут вносить вклад в развитие одышки или являются ее непосредственной причиной [64-67]. Кардиомегалия часто отсутствует у больных не только с ОСН, но и с диастолической или систолической дисфункцией сердца [68]. Однако у больных ХСН увеличение сердца (кардиоторакальный индекс >0,50) в сочетании с застоем крови в легких указывают на снижение фракции выброса и/или повышение давления заполнения желудочков [69]. Часто определяется плевральный выпот. Надежным признаком тяжелой дисфункции левого желудочка является интерстициальный и альвеолярный отек легких [70]. У некоторых больных рентгенологические изменения сами по себе не позволяют надежно оценить давление в легочных капиллярах и, следовательно, не могут быть единственным основанием для решения вопроса о лечении [71]. Результаты интерпретации рентгенограмм грудной клетки могут оказаться вариабельными [72,73]. Связь между рентгенологическими данными и гемодинамическими изменениями зависит от длительности и тяжести дисфункции сердца [74].

Общий и биохимический анализы крови

- Всем больным ХСН рекомендуется проводить следующие лабораторные тесты: развернутый анализ крови (гемоглобин, лейкоциты и тромбоциты), сывороточные уровни электролитов, креатинина, глюкозы, печеночных ферментов и общий анализ мочи.

Дополнительные тесты могут включать в себя С-реактивный белок, тиреотропный гормон (ТТГ), мочевую кислоту и мочевину. В острых ситуациях необходимо исключить инфаркт миокарда на основании маркеров повреждения мышцы сердца.

Анемия может привести к декомпенсации сердечной недостаточности и ассоциируется с увеличением риска смерти и развития осложнений [75]. Увеличение гематокрита свидетельствует о том, что одышка может быть связана с заболеванием легких, цианотическим врожденным пороком сердца или аномалиями сосудов легких.

Повышение сывороточного уровня креатинина может быть следствием первичного заболевания почек, которое может привести к появлению всех симптомов сердечной недостаточности за счет перегрузки объемом. Сердечная недостаточность и дисфункция почек часто сочетаются друг с другом, так как они могут быть обусловлены одними и теми же заболеваниями, такими как сахарный диабет или артериальная гипертония. Ухудшение функции почек может быть следствием снижения сердечного выброса при прогрессировании сердечной недостаточности. Лечение диуретиками и/или ингибиторами АПФ, особенно в сочетании с калийсберегающими диуретиками, является еще одной причиной увеличения сывороточного уровня креатинина. Кроме того, клиренс креатинина снижается с возрастом. Формулы, использующиеся для расчета клиренса креатинина, приведены в табл. 3. Сочетанное применение ингибиторов АПФ и калийсберегающих диуретиков может привести к гиперкалиемии. Нелеченная сердечная недостаточность редко сопровождается значительными электролитными нарушениями, однако они достаточно часто встречаются у больных, получающих лечение диуретиками. Активность печеночных ферментов повышается при ухудшении перфузии печени.

Таблица 3. Расчет клиренса креатинина

Cockroft and Gault [331]
Клиренс креатинина (мл/мин) = (140 – возраст) x масса тела (кг) x 1,22/сывороточный креатинин (мкмоль/л)
У женщин от показателя следует отнять 15%
sMDRD [329]
Клиренс креатинина (мл/мин)/1,73 м^2 = 186,3 x сывороточный креатинин (мкмоль/л) $^{-1,154}$ x возраст $^{-0,203}$
Женщины: x 0,742 (т.е. отнять 25%)

Анализ мочи позволяет выявить протеинурию и глюкозурию и заподозрить наличие патологии почек или сахарного диабета, которые способствуют разви-

тию сердечной недостаточности или осложняют ее. Гипонатриемия и дисфункция почек у больных сердечной недостаточностью являются неблагоприятными прогностическими признаками.

Сердечная недостаточность при тиреотоксикозе часто сопровождается тахисистолической формой фибрилляции предсердий. Последняя может быть первым симптомом гипертиреоза у пожилых людей. Гипотиреоз также может проявляться сердечной недостаточностью.

Натрийуретические пептиды

- Концентрации некоторых натрийуретических пептидов и их предшественников в плазме, особенно BNP и NT-proBNP, помогают в диагностике сердечной недостаточности.
- У нелеченного больного с низкими концентрациями натрийуретических пептидов диагноз сердечной недостаточности мало вероятен.
- Уровни BNP и NT-proBNP имеют важное прогностическое значение, хотя целесообразность их мониторирования для контроля эффективности терапии не доказана.

В нескольких клинических и эпидемиологических исследованиях продемонстрирована прямая связь между повышением концентраций натрийуретических пептидов в плазме и снижением функции сердца (обычно левого желудочка) [76-78]. Лучше всего изучена роль предсердных натрийуретических пептидов, в том числе В-типа (BNP) и его предшественника NT-proBNP, которые могут быть измерены с помощью коммерческих методов.

Диагностическое значение этих показателей было убедительно доказано в адекватно спланированных клинических исследованиях. У пациентов, госпитализированных с сердечной недостаточностью, уровень BNP коррелировал с мнением трех кардиологов, которые оценивали наличие сердечной недостаточности на основании всей имеющейся информации. Особо следует отметить высокое отрицательное предсказательное значение (т.е. возможность исключения диагноза), которое составило 97%. Положительное предсказательное значение также было высоким – 75% [15,79]. Полученные данные указывают на высокую информативность определения уровней BNP и NT-proBNP в первичной клинической практике, где только у трети больных с предполагаемым диагнозом сердечной недостаточности он подтверждается при последующем обследовании [80].

Крупное американское исследование недавно подтвердило, что уровень BNP позволяет дифференцировать острую одышку, связанную с заболеванием сердца или легких, в условиях отделения неотложной помощи. По информативности в диагностике сердечной недостаточности уровень BNP был сопоставим с другими клиническими показателями, включая рентгенографию грудной клетки, или имел преимущество перед ними [81].

Хотя диагностическое значение натрийуретических пептидов у больных с нормальной систолической функцией менее изучено, тем не менее, накапливаются данные о том, что повышение их уровней может указывать на диастолическую дисфункцию [82,83]. Другие заболевания сердца, сопровождающиеся увеличением концентраций натрийуретических пептидов, включают в себя гипертрофию левого желудочка, пороки клапанов сердца, острую и хроническую ишемию миокарда, артериальную гипертонию [84] и тромбоэмболию легочной артерии [85].

Реже высокий уровень BNP отражает наличие заболеваний других органов, прежде всего нарушения функции почек.

Необходимо учитывать, что женский пол и пожилой возраст также ассоциируются с увеличением уровней натрийуретических пептидов в плазме. Это следует принимать во внимание при выборе нормативных значений [86]. Целесообразно также подчеркнуть, что результаты исследования зависят от использованного метода.

Нормальные уровни BNP и NT-proBNP не позволяют полностью исключить заболевание сердца, однако их нормальные или низкие концентрации позволяют сделать вывод о том, что причиной симптомов, скорее всего, не является сердечная недостаточность. Тем не менее, нормальные значения ассоциируются с прекрасным прогнозом и указывают на необходимость поиска других причин клинических проявлений. Важно учитывать, что повышенные уровни натрийуретических пептидов являются мощными предикторами смерти и сердечно-сосудистых осложнений [87]. Соответственно, они свидетельствуют о высоком риске и необходимости в дополнительном обследовании для выяснения причины выявленных изменений. В первую очередь следует провести ЭКГ, которая иногда помогает дать объяснение и выработать план лечения.

В клинической практике BNP и NT-proBNP обычно используют для исключения серьезных заболеваний сердца. В общей практике, а также в условиях стационара (например, в приемном отделении) высокая затратная эффективность теста позволяет сделать вывод о том, что нормальные результаты исключают необходимость в дополнительных дорогостоящих кардиологических исследованиях, таких как эхокардиография.

Эхокардиография

- Эхокардиография – это метод выбора в диагностике дисфункции сердца в покое.
- Самым важным показателем функции левого желудочка является фракция выброса, которая позволяет дифференцировать пациентов с систолической дисфункцией сердца и сохранной систолической функцией.

Эхокардиографию целесообразно шире использовать для диагностики сердечной недостаточности. Трансторакальная допплер-эхокардиография – это быстрый, безопасный и доступный метод исследования. С помощью этого неинвазивного метода определяют размеры и форму камер сердца, толщину их стенок, показатели региональной и глобальной систолической и диастолической функции. Эхокардиография обеспечивает также возможность быстрого полуколичественного анализа функции клапанов, особенно при стенозе и недостаточности митрального, трикуспидального и аортального клапанов, используется для оценки степени митральной недостаточности, а также для измерения скорости потока регургитации через трикуспидальное отверстие при оценке систолического давления в легочной артерии.

Хотя разрешающая способность М-эхокардиографии повышает точность измерений, однако она недостаточна при сферической форме желудочков и региональной дисфункции миокарда. Надежным подходом является метод Симпсона, предполагающий суммирование изображений, полученных из апикальной проекции [88], хотя для этого необходимо четкое выделение границы эндокарда. Хотя количественный визуальный анализ позволяет выявить снижение фракции выброса с высокой чувствительностью и специфичностью, результаты исследования информативны только, если его проводит опытный специалист. Кроме того, можно определять фракцию укорочения левого желудочка, индекс сферичности, индекс функции миокарда [89] и индекс нарушения сократимости стенки левого желудочка [91,92]. Интерпретация фракции выброса с помощью любого метода более проблематична вскоре после острого инфаркта миокарда или при наличии митральной регургитации.

Межиндивидуальная воспроизводимость результатов измерения фракции выброса низкая, даже если используется один метод.

Оценка диастолической функции левого желудочка

Оценка диастолической функции может оказаться полезной в следующих случаях: (1) выявление нарушений диастолы у больных с ХСН и нормальной фракцией выброса; (2) оценка прогноза у больных сердечной недостаточностью; (3) неинвазивная оценка диастолического давления в полости левого желудочка; (4) диагностика констриктивного перикардита и рестриктивной кардиомиопатии.

Критерии диагностики диастолической дисфункции

В соответствии с рекомендациями рабочей группы по функции миокарда Европейского общества кардиологов, диагноз диастолической сердечной недостаточности может быть установлен при одновременном наличии трех критериев: (1) симптомы ХСН; (2) нормальная или незначительно сниженная систолическая функция левого желудочка (фракция выброса ?45-50%); (3) признаки нарушения расслабления, снижения растяжимости или увеличения жесткости стенки левого желудочка [4]. Третий критерий выполнить труднее, учитывая ограничения существующих диагностических методов. Кроме того, необходимо исключить заболевание легких [38].

Основными признаками диастолической дисфункции левого желудочка являются нарушение расслабления и снижение податливости стенки. Для количественного анализа этих показателей необходимы инвазивные методы, которые нечасто применяются в клинической практике. Альтернативой может служить определение показателей наполнения левого желудочка в диастолу с помощью эхокардиографии. Эти показатели косвенно отражают диастолическую функцию, и являются маркерами ее нарушения [93]. Наиболее информативным считают измерение скорости кровотока через митральное отверстие и в легочной вене с помощью импульсной допплерэхокардиографии [94-96]. Пиковая скорость трансмитрального кровотока в начале диастолы (E) прямо отражает градиент давления в области митрального отвестия и давление в левом предсердии и, соответственно, в значительной степени зависит от степени перегрузки сердца [95,96]. Максимальная скорость кровотока в начале диастолы (E'), которую измеряют с помощью тканевого допплеровского метода, в меньшей степени зависит от перегрузки давлением и отражает скорость расслабления левого желудочка [97-99].

Кроме того, следует обращать внимание на изменения структуры сердца, которые характерны для диастолической дисфункции, в том числе увеличение левого предсердия и гипертрофию левого желудочка.

Типы нарушения диастолической функции

У больных с заболеваниями сердца выделяют 3 типа диастолической дисфункции левого желудочка [100]. На ранней стадии ее отмечается нарушение расслабление миокарда, которое характеризуется снижением скорости кровотока через митральное от-

верстие в начале диастолы (E), компенсаторным увеличением скорости кровотока в систолу предсердий (A) и, соответственно, снижением коэффициента E/A.

У больных с далеко зашедшими заболеваниями сердца могут наблюдаться "рестриктивные" нарушения диастолической функции, сопровождающиеся увеличением скорости кровотока E, быстрым ее снижением и значительным увеличением коэффициента E/A. Увеличение пика E отражает увеличение давления в левом предсердии, которое вызывает повышение градиента давления через митральное отверстие в начале диастолы [95]. Быстрое спадение пика E связано со снижением податливости камеры левого желудочка, которое приводит к быстрому уменьшению скорости трансмитрального кровотока [101,102].

У больных с промежуточным типом диастолической дисфункции коэффициент E/A и время спадения пика E могут быть нормальными – т.н. "псевдонормальный тип наполнения левого желудочка". Этот вариант можно дифференцировать от нормального заполнения левого желудочка на основании снижения величины E' [97] и с помощью некоторых других методов [103,104].

Перечисленные три варианта – нарушение расслабления, псевдонормальное заполнение и рестриктивный тип – отражают наличие легкой, умеренно выраженной и выраженной диастолической дисфункции соответственно [97]. Таким образом, на основании изучения скорости кровотока через митральное отверстие и в области кольца митрального клапана стала возможной оценка стадии диастолической дисфункции при обычном эхокардиографическом исследовании (рис. 3). Однако у конкретного больного тип нарушения может со временем меняться в результате изменений функции миокарда или под влиянием лекарственных средств, влияющих на нагрузку левого желудочка. Следует подчеркнуть, что значение E' зависит от используемого оборудования и его установок. Кроме того, скорость кровотока через митральное отверстие меняется с возрастом, поэтому зафиксированные показатели следует сравнивать со стандартными значениями с поправкой на возраст. Возможность использования показателей диастолической функции для улучшения результатов лечения больных сердечной недостаточности в клинических исследованиях не доказана.

Оценка диастолического давления в полости левого желудочка

Высокая зависимость скорости заполнения левого желудочка от его преднагрузки ограничивает возможность применения допплеровского метода для изучения диастолической функции. Однако одновременно она позволяет оценить диастолическое давление в полости левого желудочка на основании допплеровских показателей его заполнения [105-108].

Одним из наиболее информативных подходов является сравнение длительности антеградного кровотока через митральное отверстие и ретроградного тока в легочных венах во время систолы предсердий [98]. Длительность волны A в легочной вене, превышающая длительность пика A в области митрального отверстия более чем на 30 мс, является признаком

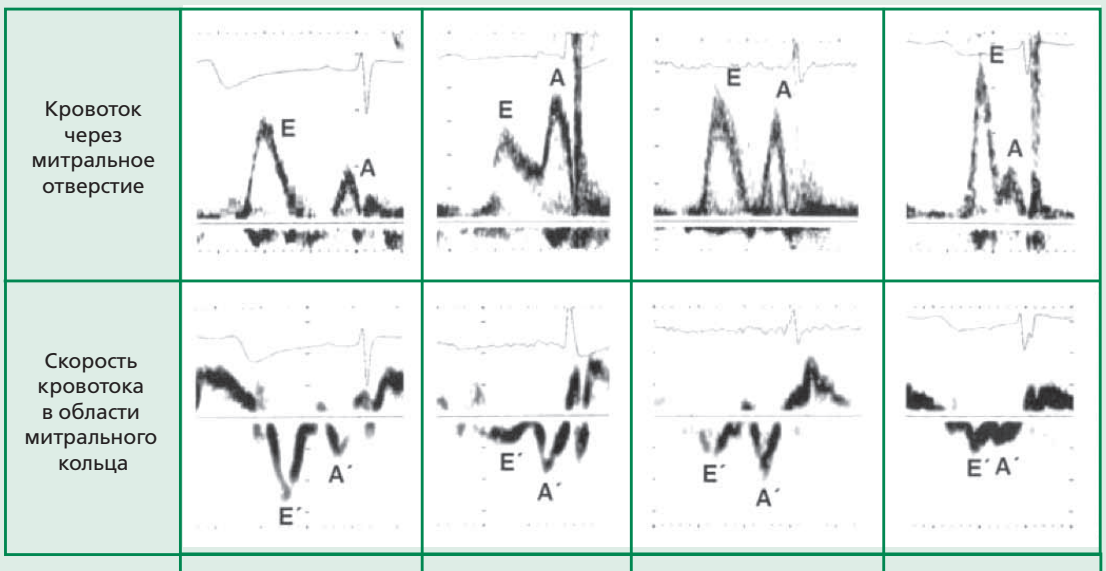


Рис. 3. Три типа диастолической дисфункции (легкая, умеренная и тяжелая): «нарушение расслабления», «псевдонормальное наполнение» и «рестриктивный тип»

увеличения конечного диастолического давления в полости левого желудочка [107]. Значение E' в области кольца митрального клапана в меньшей степени зависит от преднагрузки, поэтому коэффициент E/E' можно использовать для расчета давления заполнения левого желудочка [107].

Сохранение рестриктивного типа диастолической дисфункции левого желудочка после лечения ассоциируется с повышением смертности [109,110].

Чреспищеводную эхокардиографию рекомендуется проводить только у больных с неадекватным эхо "окном", сложными клапанными пороками, подозрением на дисфункцию механического протеза митрального клапана или тромб в ушке предсердия.

Повторную эхокардиографию в динамике целесообразно проводить в случае значительного изменения клинического состояния больного, указывающего на выраженное улучшение или ухудшение функции сердца.

Дополнительные неинвазивные методы

Если эхокардиография в покое не позволяет получить достаточную информацию, а также при наличии коронарной болезни сердца (например, сопровождающейся тяжелой или рефрактерной ХСН) могут быть выполнены дополнительные неинвазивные исследования.

Стресс-эхокардиография

Стресс-эхокардиография при нагрузке или с использованием лекарственных средств позволяет выявить ишемию как причину обратимой или стойкой дисфункции миокарда и оценить жизнеспособность акинетичной мышцы сердца [111]. Для определения сократительного резерва проводят инфузию добутамина [112]. У больных с оглушенным миокардом или нетрансмуральным инфарктом возможно стойкое улучшение сократимости сердца, указывающее на адекватность резервного кровотока. Двухфазный ответ свидетельствует о снижении резерва и гибернации миокарда. В нескольких неконтролируемых исследованиях реваскуляризация улучшала региональную функцию левого желудочка, клиническое состояние и выживаемость больных с достаточно распространенной гибернацией миокарда [113,114], тем не менее, пока нет оснований рекомендовать систематическую оценку жизнеспособности миокарда у больных с коронарной болезнью сердца, сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка.

Радионуклидные методы

Радионуклидная ангиография позволяет достаточно точно измерить фракцию выброса левого желудочка и в меньшей степени правого желудочка, а также размеры камер сердца. Кроме того, с ее помощью можно анализировать характер заполнения левого желудочка в диастолу. Результаты исследования мало информативны при наличии фибрилляции предсердий. Могут быть выполнены планарная сцинтиграфия миокарда или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT) в покое или при нагрузке с использованием различных радионуклидных агентов, таких как таллий-201 или 99m-технеций. С помощью этих методов оценивают наличие и распространенность ишемии миокарда. Хотя результаты подобных исследований имеют определенное диагностическое и прогностическое значение, тем не менее, их широкое применение не рекомендуется.

Как и в случае эхокардиографии, результаты измерения фракции выброса зависит от выбранного метода. Однако воспроизводимость полученных данных выше, чем при ультразвуковом исследовании.

Магнитнорезонансная томография сердца

- Магнитнорезонансная томография (МРТ) – это современный, надежный и воспроизводимый метод исследования, который применяют для изучения размеров левого и правого желудочков, насосной функции, региональной сократимости стенки сердца, толщины миокарда, степени его утолщения в систолу, массы миокарда и клапанов сердца [115,116]. Метод может использоваться для диагностики врожденных пороков, образований и опухолей в сердце, пороков клапанов и поражения перикарда.

Дополнительную информацию можно получить при одновременном введении парамагнитных контрастных агентов. Инфузию гадолиния хелата в виде болюса проводят для оценки перфузии миокарда в покое и во время фармакологических проб. Если одновременно оценивать региональные утолщение и экскурсию стенки желудочка, то можно диагностировать ишемию миокарда и новый инфаркт [117]. Через 10-20 минут после введения гадолиния можно идентифицировать участки повышенной плотности, отражающие наличие острого инфаркта или рубцовых изменений [118]. Этот подход позволяет дифференцировать сократительную дисфункцию, связанную с гибелью миокарда, и оглушение или гибернацию мышцы сердца [119]. Значительное истончение миокарда также указывает на наличие распространенных рубцовых изменений.

С помощью магнитнорезонансной ангиографии, сочетающейся или не сочетающейся с введением контрастных веществ, можно визуализировать различные сосуды, в том числе аорту, сонные, легочные, почечные и периферические артерии, и избежать ин-

вазивного исследования и применения потенциально нефротоксичных рентгеноконтрастных веществ.

Существуют немногочисленные абсолютные противопоказания к исследованию, такие как наличие металлических предметов в глазу или головном мозге (скобы или инородные тела) и кохлеарные импланты. После стентирования проведение МРТ в большинстве случаев возможно [120]. Водители ритма, дефибрилляторы и другие имплантируемые медицинские устройства обычно считают противопоказанием к МРТ, хотя в отдельных случаях было возможным безопасное и эффективное выполнение этого исследования [121]. Препятствием к МРТ чаще всего является клаустрофобия. Ее можно устранить путем использования новых технологий и лечения тревожности.

Длительность сканирования в типичных случаях составляет около 30 мин. При введении гадолиния или проведении фармакологических проб она увеличивается до 60 минут. Новые ультрабыстрые методы позволяют снизить время исследования до 2-3 мин.

МРТ имеет несколько преимуществ перед другими методами исследования. При изучении объемов камер сердца, массы миокарда и сократимости стенки ее считают золотым стандартом точности и воспроизводимости [115]. По сравнению с эхокардиографией результаты исследования меньше зависят от опыта оператора, а хорошее изображение может быть получено и в тех случаях, когда при ультразвуковом исследовании оно оказывается субоптимальным. По разрешающей способности МРТ превосходит стандартные радионуклидные методы. Исследование не предполагает облучение больного или введение нефротоксичных контрастных веществ. По информативности в неинвазивной диагностике поражения коронарных артерий МРТ может уступать электронно-лучевой компьютерной томографии. МРТ остается дорогим методом и используется относительно редко. С практической точки зрения у большинства больных сердечной недостаточностью она не имеет преимуществ перед эхокардиографией.

Функция легких

- Измерение функции легких имеет небольшое значение в диагностике ХСН. Однако оно необходимо для исключения легочных причин одышки. Спирометрия позволяет оценить выраженность бронхиальной обструкции, которая часто наблюдается у больных сердечной недостаточностью.

Эпидемиологические исследования продемонстрировали тесную ассоциацию между хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца, которая является одной из главных причин сердечной недостаточности [122]. Пиковая объемная скорость выдоха и объем форсированного выдоха за 1 с снижаются при ХСН, но в меньшей степени, чем при обструктивной болезни легких [123]. Диффузия газов через стенку альвеол связана с толерантностью к физической нагрузке, которая может иметь прогностическое значение [124,125]. Другие параметры не имеют значения в диагностике или оценке прогрессирования заболевания у больных ХСН [126].

Одышка и утомляемость представляют собой две главные причины ограничения физической активности у больных ХСН. Определенную роль может играть также дисфункция дыхательных мышц [127].

Проба с нагрузкой

- В клинической практике проба с нагрузкой имеет небольшое значение в диагностике сердечной недостаточности. Однако нормальный результат пробы с физической нагрузкой у больного, не получающего лечения по поводу сердечной недостаточности, позволяет исключить этот диагноз. Пробу с физической нагрузкой у больных сердечной недостаточностью чаще всего проводят для оценки их функционального состояния, эффективности лечения и прогноза.

Рекомендации по проведению пробы с физической нагрузкой у больных сердечной недостаточностью были предложены рабочей группой по реабилитации и физиологии физической нагрузки и рабочей группой по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов [128].

В последние годы было показано, что результаты пробы с физической нагрузкой в сочетании с измерением показателей газообмена имеют важное значение для оценки риска у больных ХСН. Пиковые значения $VO_2 < 10$ и > 18 мл/кг позволяют идентифицировать пациентов высокого и низкого риска соответственно. Значения показателя, находящиеся в указанном диапазоне, отражают наличие среднего риска. Независимым прогностическим фактором при ХСН является ответ вентиляционных показателей на физическую нагрузку, который оценивают по наклону кривой зависимости между минутной вентиляцией легких и образованием оксида углерода при нагрузке. В последних исследованиях по прогностической значимости этот параметр превосходил пиковый VO_2 [129]. До настоящего времени не были описаны какие-либо серьезные осложнения пробы с нагрузкой у больных ХСН [128]. В клинических исследованиях широко использовалась проба с 6-минутной ходьбой [130,131]. Результаты пробы имеют прогностическое значение, если пройденная дистанция составляет ме-

нее 300 м. Однако польза пробы с 6-минутной ходьбой в клинической практике не ясна.

Инвазивные исследования

- Инвазивные исследования обычно не требуются для установления диагноза ХСН, однако могут иметь важное значение для уточнения ее причины и прогноза.

При ХСН в различных ситуациях используют 3 метода: коронарную ангиографию, мониторирование гемодинамики и биопсию миокарда. Не один из них не предназначен для широкого применения.

Катетеризация сердца

Целесообразность коронарной ангиографии следует обсуждать у больных с ОСН или острой декомпенсацией ХСН, а также у больных тяжелой сердечной недостаточностью (шок или острый отек легких), не отвечающих на начальную терапию. Коронарная ангиография показана также больным со стенокардией или любыми другими признаками ишемии миокарда в случае неэффективности адекватной антиангинальной терапии. Однако в контролируемых исследованиях реваскуляризация у больных ХСН, страдающих гибернацией или ишемией миокарда, не приводила к улучшению исходов [132]. Ангиография может быть использована для исключения коронарной болезни сердца у пациентов с предполагаемым диагнозом идиопатической дилатационной кардиомиопатии. Она показана больным с рефрактерной сердечной недостаточностью неизвестной этиологии и тяжелыми митральной регургитацией или аортальным пороком сердца.

Мониторирование давления в легочной артерии с помощью катетера проводят больным кардиогенным шоком и пациентам с ХСН, у которых не удается добиться быстрого ответа на адекватное лечение [21]. Катетеризацию правых камер сердца не следует широко использовать для подбора поддерживающей терапии.

Биопсия миокарда обоснована у части больных ХСН неясной этиологии (после исключения ишемии миокарда). Кроме того, она помогает дифференцировать констриктивный перикардит и рестриктивные поражения миокарда.

Нейроэндокринные исследования кроме натрийуретических пептидов

- Оценивать активность нейрогуморальных систем с диагностическими или прогностическими целями у конкретных пациентов не рекомендуется.

Хотя важность нейроэндокринных механизмов в развитии сердечной недостаточности не вызывает сомнения, диагностическое значение нейроэндокринных факторов менее изучено. В крупных когортах больных уровни циркулирующих норадреналина, ренина, ангиотензина II, альдостерона, вазопрессина, эндотелина 1 и адреномедуллина тесно ассоциировались с тяжестью сердечной недостаточности и прогнозом, однако у конкретных пациентов те же предикторы были мало информативными, а интерпретировать их сложно. Диуретики, вазодилататоры, ингибиторы АПФ и бета-адреноблокаторы оказывают сложное влияние на концентрации гормонов в плазме, что снижает их диагностическую ценность. Уровень норадреналина в плазме увеличивается с возрастом. У здоровых людей в возрасте старше 75 лет концентрации его в плазме могут быть сходными с таковыми у больных сердечной недостаточностью [133].

Холтеровское мониторирование ЭКГ: амбулаторное мониторирование ЭКГ и длительная регистрация ЭКГ

- Стандартное мониторирование ЭКГ не имеет значения в диагностике ХСН, но позволяет выявить и оценить количественно характер, частоту и длительность предсердных и желудочковых аритмий, которые могут быть причиной симптомов сердечной недостаточности или способствуют их возникновению. Длительная регистрация ЭКГ показана только больным ХСН, у которых имеются симптомы нарушения ритма сердца.

Высокая частота встречаемости желудочковой экстрасистолии и тахикардии хорошо известна, однако остается неясным, позволяют ли желудочковые аритмии идентифицировать высокий риск внезапной смерти. В исследовании GESICA у больных нестойкой желудочковой тахикардией отмечались более тяжелая сердечная недостаточность, повышенная общая смертность и более высокая частота внезапной смерти [134]. Однако при многофакторном анализе результатов исследований CHF-STAT и PROMISE было показано, что желудочковые аритмии являются неспецифическими предикторами смертельного исхода. Таким образом, амбулаторное мониторирование ЭКГ само по себе не позволяет получить дополнительную прогностическую информацию [135]. Кроме того, наличие бессимптомной нестойкой желудочковой аритмии при длительной регистрации ЭКГ не является основанием для антиаритмической терапии или имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Вариабельность ритма сердца

Вариабельность частоты сердечных сокращений отражает функцию вегетативной нервной системы. У

больных сердечной недостаточностью наблюдаются активация симпатической нервной системы и снижение активности парасимпатической системы. В последние годы активно изучалось диагностическое и прогностическое значение подобных изменений [136-138]. Существует корреляция между временными и частотными показателями вариабельности ритма сердца и клиническими и гемодинамическими параметрами [139,140], а временные показатели позволяют предсказать прогноз независимо от клинических и гемодинамических данных [135,136,141, 142]. Однако пользу этого метода для клинической практики еще предстоит выяснить.

Требования к диагнозу сердечной недостаточности в клинической практике

- Диагноз сердечной недостаточности может быть установлен на основании клинических симптомов и объективных признаков нарушения функции сердца (см. табл. 1). Адекватно оценить функцию сердца с помощью клинических критериев невозможно. Для этого следует использовать объективные методы.

Эхокардиография является наиболее важным методом, который широко используется в клинической практике. Другие заболевания могут имитировать или вызывают симптомы сердечной недостаточности, поэтому их необходимо исключить (табл. 4). Стандартный алгоритм диагностики сердечной недостаточности изображен на рис. 2. Дополнительные тесты (табл. 5) следует использовать, если диагноз вызывает сомнение или предполагаются обратимые причины сердечной недостаточности. Частой и не всегда диагностируемой причиной сердечной недостаточности является коронарная болезнь сердца. Если имеются основания ожидать эффекта от реваскуляризации миокарда, то целесообразно провести ангиографию и другие необходимые исследования.

На рис. 2 изображен упрощенный план обследования больного с подозрением на сердечную недостаточность или систолическую дисфункцию левого желудочка. В табл. 6 перечислены мероприятия, входящие в план обследования.

Симптомы сердечной недостаточности, связанной с систолической и диастолической дисфунцией левого желудочка сходные [60,143]. Соответственно, оба состояния диагностируют на основании одних и тех же критериев с учетом результатов изучения функции миокарда левого желудочка.

Таблица 4. Методы исследования, которые широко используемые для установления диагноза сердечной недостаточности и ее вероятной причины (+ некоторое значение, +++ большое значение)

Методы	Диагноз сердечной недостаточности			Позволяют выявить альтернативные причины или сопутствующие заболевания
	Необходимы для диагноза	Подтверждают диагноз	Исключают диагноз	
Соответствующие симптомы	+++		+++ (если отсутствуют)	
Соответствующие признаки		+++	+ (если отсутствует)	
Дисфункция сердца (обычно выявляют при эхокардиографии)	+++		+++ (если отсутствуют)	
Симптоматический ответ на лечение		+++	+++ (если отсутствует)	
ЭКГ			+++ (если норма)	
Рентгенография грудной клетки		Застой в легких или кардиомегалия	+ (если норма)	Заболевания легких
Общий анализ крови				Анемия/вторичная полицитемия
Биохимия и анализ мочи				Болезни почек и печени/диабет
Концентрации натрийуретических пептидов в плазме у нелеченных больных		+ (если повышены)	+++ (если норма)	Могут быть нормальными у леченных больных

Таблица 5. Дополнительные методы, которые могут быть использованы для подтверждения диагноза или исключения других причин симптомов (+ некоторое значение, +++ большое значение)

Методы	Диагноз сердечной недостаточности		Позволяют выявить альтернативные причины или сопутствующие заболевания
	Подтверждают диагноз	Исключают диагноз	
Проба с нагрузкой	+ (при наличии отклонений)	+++ (если норма)	
Функция легких			Заболевания легких
Функция щитовидной железы			Заболевания щитовидной железы
Инвазивные исследования и ангиография			Коронарная болезнь сердца, ишемия миокарда
Сердечный выброс	+++ (если снижен в покое)	+++ (если нормальный; особенно при нагрузке)	
Давление в левом предсердий (давление заклинивания легочных капилляров)	+++ (если повышено в покое)	+++ (если нормальное без лечения)	

Таблица 6. План ведения больных

Установить диагноз сердечной недостаточности (в соответствии с определением)
Оценить имеющиеся симптомы: отек легких, одышка при физической нагрузке, утомляемость, периферические отеки)
Оценить выраженность симптомов
Определить этиологию сердечной недостаточности
Идентифицировать факторы, способствующие развитию сердечной недостаточности
Исключить сопутствующие заболевания, которые оказывают влияние на ведение больных сердечной недостаточностью
Оценить прогноз
Исключить факторы, ухудшающие прогноз (например, нарушение функции почек, артрит)
Дать рекомендации пациенту и его родственникам
Выбрать адекватное лечение
Контролировать течение болезни и соответствующим образом корригировать тактику ведения пациента

Оценка прогноза

Прогноз

- Оценить прогноз при сердечной недостаточности сложно по многим причинам: неоднородность этиологии, частые сопутствующие заболевания, невозможность адекватного изучения паракринных патофизиологических систем, вариабельность скорости прогрессирования, исходов (внезапная смерть или смерть от прогрессирующей сердечной недостаточности) и эффективности лечения. Независимые прогностические факторы перечислены в табл. 7.

Неточность диагноза ХСН создает дополнительные проблемы при оценке прогноза. Проблему еще более осложняют трудности, возникающие при диагностике сердечной недостаточности с сохранной систолической функцией левого желудочка [144]. Анализ прогноза проводился преимущественно на основании результатов клинических исследований, в которые включали больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка, поэтому сегодня существует недостаточно данных о подходах к стратификации риска у пациентов с диастолической сердечной недостаточностью [145]. По этой причине данные, приведенные в табл. 7, касаются в основном больных с доказанной систолической дисфункцией левого желудочка.

Возможности изучения функциональных изменений многих биологических систем организма ограничены. Помимо визуализирующих методов с этой целью может быть использована только кровь. Соответственно, мы не можем определить уровни всех короткоживущих паракринных медиаторов, которые поступают в кровь в небольших количествах, не отражающих активность тех или иных специфических систем.

Хотя сердечная недостаточность является хроническим синдромом, она не всегда характеризуется постепенным прогрессированием. Периоды относительной стабильности могут сменяться эпизодами острой декомпенсации. Следовательно, оценивать прогноз следует с учетом целей лечения. В острую нестабильную фазу необходимо добиваться быстрого эффекта и немедленно принимать решения. В стабильную фазу преследуются более далеко идущие цели, предполагающие профилактику последующей дестабилизации состояния больного и смерти в средние и отдаленные сроки. Кроме того, активация биологических систем, принимающих участие в патогенезе

сердечной недостаточности, может наблюдаться в различные сроки после развития этого синдрома. Соответственно, прогностическое значение определенных показателей может меняться по мере эволюции сердечной недостаточности.

Около половины больных сердечной недостаточностью умирают внезапно. Причиной внезапной смерти часто, но не всегда являются нарушения ритма сердца [147]. Внезапная смерть может развиться на любой стадии сердечной недостаточности у пациентов с различным профилем риска.

Использование новых методов лечения может изменить прогностическое значение одного и того же показателя. Например, бета-блокаторы улучшают функцию левого желудочка в большей степени, чем толерантность к физической нагрузке [148,149]. Следовательно, прогностическое значение этих 2 факторов может отличаться у больных, получающих и не получающих бета-блокаторы [150].

Сравнительно низкое прогностическое значение многих факторов объясняется также методологическими проблемами, включая небольшие размеры выборок, короткую длительность наблюдения, отсутствие результатов измерений в динамике, выборочное включение в многофакторный анализ отдельных факторов, что не позволяет идентифицировать независимые прогностические показатели.

Предложены многочисленные алгоритмы оценки прогноза. Среди независимых прогностических факторов чаще всего учитывают клинические показатели, результаты рентгенографии грудной клетки, ЭКГ и эхокардиографические параметры. Использование определенных показателей, которые могут быть измерены с помощью сложных и/или инвазивных методов, рекомендуется только в определенных ситуациях, в которых они помогали выбрать подходы к лечению, позволяющие сохранить жизнь больному, или решить вопрос о трансплантации сердца. Опуб-

Таблица 7. Факторы риска у больных ХСН

Демографические и анамнестические	Клинические	Электрофизиологические	Функциональные	Кровь	Центральная гемодинамика
Пожилой возраст* [159.332.333]	Высокая частота сердечных сокращений [346]	Широкий QRS [297,335]	VO_2 max* <10-14 мл/кг [128,168,169]	Высокий сывороточный BNP* [84,336]	Низкая фракция выброса левого желудочка* [155,332,337,338]
Коронарная болезнь сердца [146,159]	Стойкое снижение АД* [159]	Низкая вариабельность ритма сердца [339,340]	Высокий коэффициент МВЛ/VCO_2 [170]	Высокий сывороточный норадреналин [341,342]	Увеличение объемов левого желудочка [157,158]
Сахарный диабет [343]	Функциональный класс III-IV по NYHA* [145,159,332]	Сложный желудочковый ритм [315,341]	Короткая дистанция, пройденная за 6 минут [131,344]	Низкий уровень натрия сыворотки* [159,165]	Низкий сердечный выброс [159]
Реанимация после остановки сердца* [315]	Непреднамеренное снижение массы тела [345]	Альтернирующий зубец Т [338]		Высокий сывороточный креатинин* [159,164,165]	Высокое давление заполнения левого желудочка [159,332]
Раса [334]	Нарушения ритма и частоты дыхания [347,348]			Высокий уровень билирубина* [165]	Рестриктивный тип нарушения диастолической функции [162,349]
				Анемия [350]	Нарушение функции правого желудочка* [160,161]
				Высокий тропонин сыворотки [351]	Кардиоторакальный индекс [68,341]
				Высокий уровень мочевой кислоты сыворотки [352]	

МВЛ – минутная вентиляция легких, VCO_2 – вентиляция CO_2, BNP - мозговой натрийуретический пептид.
*мощный предиктор

ликованы прекрасные обзоры, в которых обсуждаются прогностическое значение различных показателей и алгоритмы оценки прогноза у больных сердечной недостаточностью [151-154].

Стратификация риска может иметь значение для выбора метода лечения. Например, в нескольких исследованиях было убедительно доказано, что у больных с бессимптомной дисфункцией левого желудочка фракция выброса позволяет предсказать развитие явной сердечной недостаточности и смерти [155,156]. Изменения объемов камер сердца в динамике [157] или появление/нарастание митральной регургитации [158] являются основанием для дополнительных исследований и/или интенсификации терапии. Напротив, степень активации нейрогуморальных систем, за исключением уровня мозгового натрийуретического пептида, не может учитываться при решении вопроса о назначении ингибиторов АПФ или бета-блокаторов.

При прогрессировании сердечной недостаточности прогностическое значение активации обеих нейрогуморальных систем и выраженности систолической дисфункции левого желудочка имеет тенденцию к снижению [159]. Напротив, прогностическое значение показателей центральной гемодинамики и функции правого желудочка увеличивается при тяжелой сердечной недостаточности [160-163]. Если функция правого желудочка снижается, то клиническое состояние больного может резко ухудшиться, что требует обсуждения альтернативных методов лечения, таких как трансплантация сердца. Прогностическое значение гемодинамических данных самое высокое, если их измеряют на фоне максимальной терапии. В этом случае гемодинамические показатели оценивают в сочетании с двумя другими прогностическими факторами – проводимой терапией и истощением ответа на лечение [159,160]. Это касается и других функциональных показателей, значение которых определяется не абсолютными значениями, а возможностью изменения на фоне острых вмешательств или хронической терапии [162].

При решении вопроса о лечении у больных тяжелой сердечной недостаточностью повышается значение различных параметров, указывающих на повреждение органов-мишеней, таких как увеличение уровней креатинина [159,164] и билирубина [159,165] в крови, активация нейрогуморальных систем и гипонатриемия [159,165]. В последние несколько лет было показано, что нарушение функции почек является одним из самых мощных факторов риска у больных сердечной недостаточностью; его прогностическое значение не уступает таковому дисфункции левого желудочка [159,164,165]. Сопротивление легочных сосудов приобретает важное значение (хотя только у части больных), если необходимо решить вопрос о воспомогательном кровообращении или трансплантации.

Значительное снижение толерантности к физической нагрузке на фоне оптимальной терапии сердечной недостаточности традиционно рассматривается как признак необратимого поражения сердца и показание к трансплантации [128,168]. Однако этот показатель зависит от субъективной оценки больного и врача, что иногда затрудняет его интерпретацию [169]. Другие показатели имеют вспомогательное значение, особенно наклон зависимости МВЛ/VO2, который считают более объективным параметром. Он предполагает оценку эффектов дисфункции скелетномышечной системы на ЦНС и характеризуется высоким прогностическим значением [170].

Новая информация и более интегрированные подходы позволят разработать более точные алгоритмы оценки прогноза у больных сердечной недостаточностью. Источником информации о новых маркерах болезней и факторах риска могут быть геномика и протеомика. Однако в настоящее время при оценке риска и выборе метода лечения у больных с сердечной недостаточностью ни один тест не может заменить клиническое суждение врача.

Лечение сердечной недостаточности

Введение

За последние 10-15 лет подходы к лечению сердечной недостаточности значительно изменились. В настоящее время большое внимание уделяется не только купированию симптомов, но и профилактике прогрессирования сердечной недостаточности (т.е. предупреждению явных нарушений кровообращения у пациентов с бессимптомной дисфункцией сердца или нарастания симптомов и функциональных ограничений) и смерти. Прогрессирование сердечной недостаточности обычно происходит медленно, поэтому эффекты новых профилактических методов лечения становятся очевидными только со временем, в отличие от симптоматических средств, которые часто оказывают быстрое действие.

В связи с этим при выборе метода лечения следует определять ближайшие и долгосрочные цели. Помимо уменьшения симптомов и улучшения качества жизни и выживаемости важными целями лечения являются уменьшение ремоделирования сердца, подавление активности нейрогуморальных систем, уменьшение задержки жидкости и дисфункции почек. Сердечная недостаточность имеет сложный патогенез, поэтому могут потребоваться несколько стратегий лечения, оказывающих влияние на различные механизмы.

Хотя сегодня существуют многочисленные подходы к лечению сердечной недостаточности, включая общие меры, фармакологические средства, механические устройства и оперативные вмешательства, использовать их удается не у всех больных. Препятствиями могут служить нежелательные эффекты или взаимодействие между различными формами лечения. Кроме того, необходимость в модификации подходов к лечению может быть связана с быстрым ухудшением клинического состояния больного.

В различных странах Европы подходы к лечению сердечной недостаточности отличаются. Эти различия связаны с особенностями этиологии заболевания и систем здравоохранения. Более важное значение имеет тот факт, что методы лечения, эффективность которых доказана в крупных контролируемых исследованиях, медленно внедряются в клиническую практику, что определяет необходимость в постоянном обучении врачей.

Цели лечения сердечной недостаточности

Цели лечения сердечной недостаточности соответствуют таковым любых заболеваний и состоят из нескольких компонентов (табл. 8).

Таблица 8. Цели лечения

Профилактика
Профилактика и/или лечение заболеваний, которые приводят к нарушению функции сердца или развитию сердечной недостаточности
Профилактика прогрессирования сердечной недостаточности у больных с дисфункцией сердца
Заболеваемость
Сохранение или улучшение качества жизни
Профилактика повторных госпитализаций
Снижение смертности
Увеличение длительности жизни

Профилактика сердечной недостаточности

- Развитие сердечной недостаточности можно отсрочить или предупредить путем своевременного лечения заболеваний, которые являются ее причиной, например, артериальной гипертонии и/или коронарной болезни сердца у больных группы высокого риска (класс рекомендации I, уровень доказанности А).

Первичной целью лечения всегда должна быть профилактика сердечной недостаточности. На многие возможные причины поражения миокарда можно воздействовать и, соответственно, ограничить его. Примерами могут служить контроль факторов риска коронарной болезни сердца, лечение ишемии и инфаркта миокарда, профилактика повторного инфаркта, выявление и агрессивное лечение артериальной гипертонии и некоторых специфических заболеваний сердца, своевременная коррекция приобретенных и врожденных пороков сердца.

Эпидемиологические исследования убедительно доказали, что артериальная гипертония является одним из основных факторов риска сердечной недостаточности и у значительного числа больных способствует ее развитию, поэтому ранней и агрессивный контроль АД считают перспективным подходом к профилактике этого состояния [32,171]. В тех же эпидемиологических исследованиях продемонстрирована важная роль коронарной болезни сердца, особенно у мужчин [171,172].

У больных артериальной гипертонией терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина II и комбинацией диуретиков/бета-блокаторов приводила к снижению смертности от сердечной недостаточности и частоты госпитализаций по поводу нарушений кровообращения [173]. В исследовании ALLHAT лечение доксазозином ассоциировалось со значительным увеличением частоты сердечной недостаточности по сравнению с хлорталидоном [174]. Кроме того, хлорталидон вызывал большее снижение риска развития сердечной недостаточности, чем лизиноприл или амлодипин. Однако возможность экстраполяции результатов ALLHAT на европейскую популяцию подвергалась сомнению, так как в этом исследовании принимало участие большое число афроамериканцев.

Результаты нескольких рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что ранняя терапия ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина значительно снижает частоту развития сердечной недостаточности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, в частности у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, сопровождающимся или не сопровождающимся нефропатией и артериальной гипертонией [175-179]. В группах высокого риска терапия статинами или антитромбоцитарным препаратом клопидогрелем снижала риск развития сердечной недостаточности [180,181].

Если уже имеется дисфункция миокарда, то, в первую очередь, следует по возможности устранить ее причину, например, ишемию миокарда, воздействие токсических веществ, алкоголя, лекарств, нарушения функции щитовидной железы. Второй целью современной терапии является профилактика прогрессиро-

вания бессимптомной дисфункции левого желудочка с развитием явной сердечной недостаточности.

Подходы к лечению бессимптомной дисфункции левого желудочка обсуждается в соответствующем разделе.

Лечение ХСН

Методы лечения ХСН, связанной с систолической дисфункцией сердца, включают в себя немедикаментозные меры, лекарственные средства, механические устройства и оперативные вмешательства. Современные методы лечения перечислены в табл. 9.

Таблица 9. Методы лечения ХСН

Немедикаментозные меры
Общие меры
Физическая активность
Фармакотерапия
Ингибиторы АПФ
Диуретики
Бета-адреноблокаторы
Антагонисты альдостерона
Блокаторы рецепторов ангиотензина
Сердечные гликозиды
Вазодилататоры (гидралазин/нитраты)
Инотропные средства
Антикоагулянты
Антиаритмические средства
Кислород
Механические устройства и оперативные вмешательства
Реваскуляризация (чрескожная и/или открытая)
Другие оперативные методы (например, операции на митрального клапане)
Желудочковая стимуляция (ресинхронизация)
Имплантируемые дефибрилляторы
Трансплантация сердца, искусственный левый желудочек, искусственной сердце)
Ультрафильтрация, гемодиализ

Немедикаментозные методы

Общие меры

(класс рекомендации I, уровень доказанности С, если не указано иное).

Обучение больных и их близких

Больным ХСН и их близким родственникам необходимо дать общие рекомендации (табл. 10).

Контроль массы тела

Пациенты должны регулярно взвешиваться, чтобы

Таблица 10. Перечень вопросов, которые необходимо обсудить с больным и его родственниками

Общие аспекты
Что такое сердечная недостаточность и почему появляются ее симптомы?
Причины сердечной недостаточности
Как распознать симптомы
Что делать при появлении симптомов
Самостоятельный контроль массы тела
Цель лечения
Важность выполнения всех рекомендаций врача
Прекращение курения
Прогноз
Фармакотерапия
Эффекты
Доза и время применения
Побочные эффекты
Признаки интоксикации
Что делать в случае пропуска дозы
Самоконтроль
Отдых и физическая нагрузка
Покой
Физическая активность во время работы
Повседневная физическая активность
Сексуальная активность
Реабилитация
Вакцинации
Путешествия
Диета
Ограничение потребления натрия при необходимости, например, при тяжелой сердечной недостаточности
Ограничение потребления жидкости при тяжелой сердечной недостаточности
Ограничение потребления алкоголя

контролировать прибавку массы тела (желательно ежедневно, например, после утреннего туалета). В случае неожиданного увеличения массы тела более чем на 2 кг за 3 дня необходимо обратиться к врачу или скорректировать дозу диуретика (увеличить ее в случае продолжающейся прибавки массы тела).

Диета

Натрий. Контроль потребления соли с пищей имеет большее значение для больных тяжелой сердечной недостаточностью. Заменители соли следует применять осторожно, так как они могут содержать калий. Применение подобных продуктов в больших количествах в комбинации с ингибитором АПФ может привести к развитию гиперкалиемии [182].

Жидкость. Контролировать потребление жидкости следует больным тяжелой сердечной недостаточ-

ностью, сопровождающейся и не сопровождающейся гипонатриемией. Рекомендуемый объем потребляемой жидкости остается неопределенным. На практике больным тяжелой сердечной недостаточностью обычно предлагают пить не более 1,5-2 л в день.

Алкоголь. Умеренное употребление алкоголя (одна бутылка пива или 1-2 стакана вина в день) допускается. Прием алкоголя следует запрещать больным алкогольной кардиомиопатией.

Ожирение

Лечение ХСН предполагает снижение массы тела у больных ожирением. Критерием избыточной массы тела и ожирения считают значение индекса массы тела 25-30 кг/м2 и более 30 кг/м2 соответственно.

Патологическое снижение массы тела

Явное или скрытое нарушение питания наблюдается примерно у половины больных тяжелой ХСН [6]. Уменьшение массы жировой и мышечной ткани на фоне похудания называют сердечной кахексией [183]. Она является неблагоприятным прогностическим фактором [184].

О патологическом снижении массы тела следует думать в следующих случаях:

(1) масса тела менее 90% от идеальной или
(2) непреднамеренное снижение массы тела ⩾5 кг или ⩾7,5 % за 6 мес при отсутствии отеков и/или
(3) ИМТ <22 кг/м^2.

Целью лечения является увеличение массы тела преимущественно за счет мышечной ткани путем адекватной физической активности. Дробное питание малыми порциями рекомендуется, если ограничение потребления пищи связано с тошнотой, одышкой или метеоризмом.

Курение

Всем пациентам рекомендуют бросить курить. С этой целью целесообразно использовать различные вспомогательные средства, например, никотинсодержащие.

Путешествия

Пациентам не следует посещать высокогорье, а также жаркие страны или страны с высокой влажностью. Короткие перелеты в целом более предпочительны, чем длительные поездки на других видах транспорта. У больных тяжелой сердечной недостаточностью длительные перелеты могут вызвать осложнения (например, дегидратацию, выраженные отеки ног и тромбоз глубоких вен), о чем следует предупреждать пациентов. Следует также обсудить возможные последствия изменения диеты во время путешествий и меры, которые следует предпринять в случае развития острого гастроэнтерита. При избыточной потере натрия и жидкости в жарком влажном климате следует скорректировать дозы диуретиков и вазодилататоров.

Сексуальная активность

Дать четкие рекомендации по сексуальной активности невозможно. Если отсутствует тяжелая сердечная недостаточность, то больного и его (ее) партнера (который часто напуган еще сильнее) следует успокоить и возможно направить пару на консультацию к специалисту. При необходимости перед сексуальным контактом можно принять нитроглицерин под язык. Целесообразно избегать чрезмерного эмоционального напряжения. При тяжелой сердечной недостаточности не рекомендуется пользоваться ингибиторами ФДЭ5. В любом случае их не следует принимать в течение 24-48 ч после приема нитрата (в зависимости от вида препарата). У пациентов с функциональными классами II и III-IV по NYHA имеется соответственно средний и высокий риск декомпенсации сердечной недостаточности при сексуальной активности [185]. Влияние лекарственных средств, применяющихся для лечения сердечной недостаточности, на сексуальную функцию мало изучено.

Иммунизация

Эффекты вакцинации у больных сердечной недостаточностью не изучены. Вакцинация от пневмококковой инфекции и гриппа может снизить частоту инфекций дыхательных путей, которые ухудшают течение сердечной недостаточности. Вакцинация от гриппа проводится широко.

Фармакотерапия

Больным следует рекомендовать самостоятельно корректировать дозу диуретика (если возможно) с учетом динамики симптомов и водного баланса. В рекомендуемых пределах, которые определяют индивидуально, пациенты могут сами подбирать дозы мочегонных средств.

Необходимо подробно рассказывать больным о желательных и побочных эффектах лекарственных средств. Пациентов следует активно привлекать к процессу лечения. Им может быть предоставлена следующая информация о лекарственнных препаратах: возможность постепенного улучшения состояния, которое иногда отмечается лишь через несколько недель или месяцев после начала лечения; необходимость в постепенном титровании доз ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина и бета-блокаторов до определенного уровня, что не

Таблица 11. Физические тренировки

Частота тренировок	Больным с достаточно тяжелой сердечной недостаточностью рекомендуют частые и короткие физические упражнения по 5-10 мин; более длительные (20-30 мин) упражнения 3-5 раз в нед показаны пациентам с достаточно высокой толерантностью к физической нагрузке.
Интенсивность нагрузок	Первоначальное улучшение переносимости аэробной нагрузки и симптомов происходит через 4 нед. Максимального улучшения физического состояния и показателей функции сердечно-сосудистой системы и дыхания удается добиться через 16 и 26 недель соответственно. Затем ответ достигает плато. Выделяют 3 этапа физических тренировок: начальная фаза, фаза улучшения и поддерживающая фаза. В начальной фазе интенсивность физических нагрузок должна быть низкой (40-50% от максимального VO2). Длительность нагрузки увеличивают с 5 до 15 мин. Длительность нагрузок и частоту тренировок повышают с учетом симптомов и клинического состояния. В фазу улучшения следует постепенно увеличивать интенсивность нагрузок (50% - 60% - 70% и даже 80% от максимальной VO2) с учетом их переносимости. Вторичной целью является увеличение длительности тренировок до 15-20 мин (до 30 минут в случае переносимости). Поддерживающая фаза начинается обычно через 6 мес после начала тренировок. Дальнейшее улучшение может оказаться минимальным, однако необходимо продолжать физические тренировки. Эффекты 3-недельных упражнений утрачивались всего через 3 нед, что указывает на необходимость программы длительных физических тренировок при лечении ХСН.
Велоэргометр	Можно чередовать нагрузку (30 с) и отдых (60 с) при интенсивности нагрузки 50% от максимальной. Для определения максимальной нагрузки пациенту предлагаюткрутить педали в течение 3 мин, постепенно увеличивая нагрузку на 25 Вт каждые 10 с. В фазу отдыха пациент крутит педали при нагрузке 10 Вт.
Тредмил	Возможно чередование фаз нагрузки и отдыха длительностью по 60 с.

приводит к непосредственному уменьшению симптомов; целесообразность снижения дозы диуретиков в случае дегидратации (диарея, профузный пот при пребывании в жарком климате); возможность появления кашля и изменения вкуса при лечении ингибиторами АПФ; необходимость избегать применения нестероидных противовоспалительных средств (включая коксибы) в комбинации с ингибиторами АПФ; возможность применения нитратов (сублингвально или в виде спрея) для быстрого уменьшения или предупреждения одышки в определенных ситуациях.

Лекарства, которых следует избегать или остерегаться

Ниже перечислены лекарственные средства, которые следует применять осторожно у больных сердечной недостаточностью (или избегать их применения) [186]:

1. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и коксибы.
2. Антиаритмические средства I класса (стр. 28).
3. Антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем, короткодействующие дигидропиридины).
4. Трициклические антидепрессанты.
5. Кортикостероиды.
6. Литий.

Отдых и физические нагрузки

Постельный режим

При ОСН и декомпенсации ХСН необходимо ограничивать физическую нагрузку или соблюдать постельный режим в случае необходимости. Чтобы избежать нежелательных эффектов длительного постельного режима и снизить риск развития венозных тромбозов, можно рекомендовать пассивные движения. По мере улучшения клинического состояния показаны дыхательные упражнения и активная мобилизация.

Физические нагрузки

Чтобы предупредить ухудшение функции мышц, больным со стабильной сердечной недостаточностью следует рекомендовать ежедневные физические упражнения, которые не должны вызывать появление симптомов. При этом следует избегать чрезмерных или изометрических физических нагрузок, участия в соревнованиях и переутомления. Если пациент продолжает работать, то необходимо выяснить, чем он занимается, и дать соответствующие рекомендации.

Физические тренировки

Больным стабильной ХСН II-III функционального класса по NYHA рекомендуют программы физиче-

ских тренировок. Снижение толерантности к физической нагрузке при этом состоянии обусловлено различными причинами. Важное значение имеют изменения периферических тканей, а не только функции левого желудочка. В нескольких небольших клинических исследованиях и некоторых рандомизированных исследованиях регулярные физические упражнения увеличивали толерантность к нагрузке на 15-25%, улучшали симптомы и качество жизни у больных стабильной сердечной недостаточностью II-III функционального класса [187] (рекомендация I класса, уровень доказанности B). Каких-либо нежелательных эффектов физических тренировок или значительного ухудшения центральной гемодинамики отмечено не было.

Экспертами Европейского общества кардиологов подготовлены стандартизованные рекомендации по физическим тренировкам для больных сердечной недостаточностью [128].

При физических нагрузках следует добиваться увеличения частоты сердечных сокращений до 60-80% от максимальной. Периодические нагрузки могут оказывать более интенсивное влияние на периферические мышцы, чем постоянные, и вызывают более выраженное напряжение сердечно-сосудистой системы. Подбирать нагрузки целесообразно в следующем порядке: длительность, частота и интенсивность. Рекомендации приведены в табл. 11.

(Окончание в следующем номере)

Литература

1. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. Eur Heart J 1995; 16:741-751.
2. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The treatment of heart failure. Eur Heart J 1997;18:736-753.
3. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of CHF. Eur Heart J 2001;22:1527-1560.
4. Working Group Report. How to diagnose diastolic heart failure? European Study Group on Diastolic Heart Failure. Eur Heart J 1998;19:990-1003.
5. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. Eur Heart J 1999;20:447-455.
6. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. N Engl J Med 971;285:1441-1446.
7. McMurray J, McDonagh T, Morrison CE et al. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. Eur Heart J 1993;14:1158-1162.
8. Murdoch DR, Love MP, Robb SD et al. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. Eur Heart J 1998;19:1829-1835.
9. Cleland JG, Gemmell I, Khand A et al. Is the prognosis of heart failure improving? Eur J Heart Fail 1999;1:229-241.
10. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? Eur Heart J 2001;22:623-626.
11. Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. The EuroHeart Failure survey programmeЧа survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J 2003;24:442-463.
12. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. Lancet 1997;350:P829-P833.
13. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. Arch Intern Med 1999;159:29-34.
14. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 1992;327:685-691.
15. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. Heart 2000; 83:505-510.
16. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. Circulation 2000;102: 1126-1131.
17. Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M et al. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. Eur Heart J 2004;25:300-307.
18. Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993-2001. Heart 2003;89: 615-620.
19. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ et al. Echocardiography in CHF in the community. Q J Med 1993;86:17-23.
20. Remes J, Miettinen H, Reunanen A et al. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. Eur Heart J 1991;12:315-321.
21. Task Force on AHF. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of AHF: The Task Force on AHF of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26:384-416.
22. McMurray J, Swedberg K, Hogg K. Heart failure with preserved left ventricular systolic function. J Am Coll Cardiol 2004;43,:317-327.
23. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. J Am Coll Cardiol 1995;26:1565-1574.
24. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. N Engl J Med 2001;344:17-22.
25. Kawaguchi M, Hay I, Fetics B et al. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. Circulation 2003;107:714-720.
26. Wood P. Heart Failure. In: Wood P, ed. Diseases of the Heart and Circulation. London: Eyre and Spottiswoode; 1950.
27. Braunwald E. Heart failure: An overview: In: Fishma AP, ed. Heart Failure. New York: McGraw-Hill; 1977.
28. Denolin H, Kuhn H, Krayenbuehl HP et al. The definition of heart failure. Eur Heart J 1983;4:445-448.
29. Poole-Wilson PA. Chronic heart failure causes pathophysiology, prognosis, clinical manifestations, investigation. In: Julian DG, Camm AJ, Fox KM et al. eds. Diseases of the Heart. London: Bailliere-Tindall; 1989. p.48.
30. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ et al. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. Circulation 2003;108:977-982.

31. Sutton GC. Epidemiologic aspects of heart failure. Am Heart J 1990;120:1538-1540.
32. Levy D, Larson MG, Vasan RS et al. The progression from hypertension to congestive heart failure [see comments]. JAMA 1996;275: 1557-1562.
33. Uretsky BF, Thygesen K, Armstrong PW et al. Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death: results from the Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival (ATLAS) trial. Circulation 2000;102:611-616.
34. Lipkin DP, Canepa-Anson R, Stephens MR et al. Factors determining symptoms in heart failure: comparison of fast and slow exercise tests. Br Heart J 1986;55:439-445.
35. Puri S, Baker BL, Oakley CM et al. Increased alveolar/capillary membrane resistance to gas transfer in patients with CHF. Br Heart J 1994;72:140-144.
36. Poole-Wilson PA. Relation of pathophysiologic mechanisms to outcome in heart failure. J Am Coll Cardiol 1993;22:22A-29A.
37. Coats AJ, Adamopoulos S, Meyer TE et al. Effects of physical training in CHF, Department of Cardiovascular Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK. Lancet 1990;335:63-66.
38. Caruana L, Petrie MC, Davie AP et al. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from Ydiastolic heart failureΦ or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. BMJ 2000;321:215-218.
39. Cleland JG, Oakley CM. Vascular tone in heart failure: the neuroendocrine-therapeutic interface. Br Heart J 1991;66:264-267.
40. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE et al. For the SOLVD Investigators. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). Circulation 1990;82:1724-1729.
41. Swedberg K. Importance of neuroendocrine activation in CHF. Impact on treatment strategies. Review. Eur J Heart Fail 2000;2:229-233.
42. Mancia G, Seravalle G, Giannattasio C et al. Reflex cardiovascular control in congestive heart failure. Am J Cardiol 1992;69:17G-22G.
43. Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. Am J Cardiol 1993;71:3.
44. Mann DL, Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines. Review. Chest 1994;105: 897-904.
45. Wilson JR, Mancini DM, Dunkman WB. Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure. Circulation 1993;87:470-475.
46. Gadsboll N, Hoilund-Carlsen PF, Nielsen GG et al. Symptoms and signs of heart failure in patients with myocardial infarction: reproducibility and relationship to chest X-ray, radionuclide ventriculography and right heart catheterization. Eur Heart J 1989;10: 1017-1028.
47. Marantz PR TJW-SSS, Budner N, Lense L et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. Circulation 1988;77:607-612.
48. Butman SM, Ewy GA, Standen JR et al. Bedside cardiovascular examination in patients with severe CHF: importance of rest or inducible jugular venous distension. J Am Coll Cardiol 1993;22:968-974.
49. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating haemodynamics in CHF. JAMA 1989;10: 884-888.
50. Folland ED, Kriegel BJ, Henderson WG et al. Implications of third heart sounds in patients with valvular heart disease. The Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. N Engl J Med 1992;327:458-462.
51. Ishmail A, Wing S, Ferguson J et al. Interobserver agreement by ausculation in the presence of a third heart sound in patients with congestive heart failure. Chest 1987;91:870-873.
52. Spiteri MA, Cook DG, Clarke SW. Reliability of eliciting physical signs in examination of the chest. Lancet 1988;1:873-875.
53. Adams KF, Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. Am Heart J 1998;135:S204-S215.
54. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW et al. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. N Engl J Med 2001;345:574-581.
55. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. Am J Cardiol 1967;20:457-464.
56. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. JAMA 2003; 290:2174-2181.
57. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. Am Heart J 1992;124:1017-1025.
58. McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. Med Care 1993;31:247-263.
59. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR et al. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. J Am Coll Cardiol 2000;35:1245-1255.
60. McMurray J, Ostergren J, Pfeffer M et al. Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure: baseline characteristics of patients in the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. Eur J Heart Fail 2003;5:261-270.
61. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW et al. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. Am J Cardiol 1995;75:220-223.
62. Gillespie ND, McNeill G, Pringle T et al. Cross sectional study of contribution of clinical assessment and simple cardiac investigations to diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in patients admitted with acute dyspnoea. BMJ 1997;314:936-940.
63. Badgett RG, Lucey CR, Mulrow CD. Can the clinical examination diagnose left-sided heart failure in adults? JAMA 1997;277: 1712-1719.
64. Alam M, Rosenhamer G, Hoglund C. Comparability of echocardiography and chest X-ray following myocardial infarction. J Intern Med 1989;226:171-175.
65. Kono T, Suwa M, Hanada H et al. Clinical significance of normal cardiac silhouette in dilated cardiomyopathyЧevaluation based upon echocardiography and magnetic resonance imaging. Jpn Circ J 1992;56:359-365.
66. Madsen EB, Gilpin E, Slutsky RA et al. Usefulness of the chest X-ray for predicting abnormal left ventricular function after acute myocardial infarction. Am Heart J 1984;108:1431-1436.
67. McNamara RF, Carleen E, Moss AJ. Estimating left ventricular ejection fraction after myocardial infarction by various clinical parameters. Am J Cardiol 1988;62:192-196.
68. Petrie MC, McMurray JV. It cannot be cardiac failure because the heart is not enlarged on the chest X-ray1. Eur J Heart Fail 2003;5:117-119.
69. Badgett RG, Mulrow CD, Otto PM et al. How well can the chest radiograph diagnose left ventricular dysfunction? J Gen Intern Med 1996;11:625-634.
70. Miniati M, Pistolesi M, Paoletti P et al. Objective radiographic criteria to differentiate cardiac, renal, and injury lung edema. Invest Radiol 1988;23:433-440.
71. Kostuk W, Barr JW, Simon AL et al. Correlations between the chest film and haemodynamics in acute myocardial infarction. Circulation 1973;48:624-632.
72. Chakko S, Woska D, Martinez H et al. Clinical, radiographic, and haemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. Am J Med 1991;90:353-359.
73. Kundel HL, Revesz G. Digital analysis of chest radiographs in pulmonary vascular congestion. Radiology 1982;143:407-410.
74. Grover M SRA, Higgins CB, Shabetai R. Extravascular lung water in patients with congestive heart failure. Radiology 1983;147:659-662.

75. Ezekowitz JA. Anaemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. Circulation 2003;107:223-225.
76. Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ et al. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. Lancet 1993; 341: 1105-1109.
77. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. Lancet 1998;351:9-13.
78. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L et al. Evaluation of impaired left ventricular ejection fraction and increased dimensions by multiple neurohumoral plasma concentrations. Eur J Heart Fail 2001;3:699-708.
79. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. Lancet 1997;350:1349-1353.
80. Hobbs FD, Davis RC, Roalfe AK et al. Reliability of N-terminal probrain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. BMJ 2002;324:1498.
81. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002;347:161-167.
82. Luchner A, Burnett JC, Jougasaki M et al. Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. J Hypertens 2000;18:1121-1128.
83. Clerico A, Del Ry S, Maffei S et al. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. Clin Chem Lab Med 2002;40:371-377.
84. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in CHF: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. Circulation 1997;96:509-516.
85. Kruger S, Graf J, Merx MW et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. Am Heart J 2004;147:60-65.
86. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. J Am Coll Cardiol 2002;40:976-982.
87. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. Lancet 2003;362:316-322.
88. Otterstad JE, Froeland G, St et al. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. Eur Heart J 1997;18:507-513.
89. Hoglund C, Alam M, Thorstrand C. Atrioventricular valve plane displacement in healthy persons. An echocardiographic study. Acta Med Scand 1988;224:557-562.
90. Tei C, Ling LH, Hodge DO et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac functionЧa study in normals and dilated cardiomyopathy. J Cardiol 1995;26:357-366.
91. Berning J, Steensgaard-Hansen F. Early estimation of risk by echocardiographic determination of wall motion index in an unselected population with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1990; 65:567-576.
92. Willenheimer RB, Israelsson BA, Cline CM et al. Simplified echocardiography in the diagnosis of heart failure. Scand Cardiovasc J 1997;31:9-16.
93. Maurer MS, Spevack D, Burkhoff D et al. Diastolic dysfunction: can it be diagnosed by Doppler echocardiography? J Am Coll Cardiol 2004;44:1543-1549.
94. Nishimura K, Yamazato A, Aoshima M et al. Problems in patients with use of a ventricular assist device. J Cardiol 1990;20:473-482.
95. Thomas JD, Choong CY, Flachskampf FA et al. Analysis of the early transmitral Doppler velocity curve: effect of primary physiologic changes and compensatory preload adjustment4. J Am Coll Cardiol 1990;16:644-655.
96. Myreng Y, Smiseth OA, Risoe C. Left ventricular filling at elevated diastolic pressures: relationship between transmitral Doppler flow velocities and atrial contribution. Am Heart J 1990;119:620-626.
97. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. J Am Coll Cardiol 1997;30:474-480.
98. Sohn DW, Song JM, Zo JH et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. J Am Soc Echocardiogr 1999;12:927-931.
99. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA et al. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. J Am Coll Cardiol 2001;37:278-285.
100. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined haemodynamic and Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1988;12:426-440.
101. Flachskampf FA, Weyman AE, Guerrero JL et al. Calculation of atrioventricular compliance from the mitral flow profile: analytic and in vitro study. J Am Coll Cardiol 1992;19:998-1004.
102. Little WC, Ohno M, Kitzman DW et al. Determination of left ventricular chamber stiffness from the time for deceleration of early left ventricular filling. Circulation 1995;92:1933-1939.
103. Dumesnil JG, Gaudreault G, Honos GN et al. Use of Valsalva maneuver to unmask left ventricular diastolic function abnormalities by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease or systemic hypertension1. Am J Cardiol 1991;68:515-519.
104. Stugaard M, Smiseth OA, Risoe C et al. Intraventricular early diastolic filling during acute myocardial ischaemia, assessment by multigated color m-mode Doppler echocardiography. Circulation 1993;88:2705-2713.
105. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. J Am Coll Cardiol 1993;21:1687-1696.
106. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue doppler imaging. Circulation 1998;98:1644-1650.
107. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS et al. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. J Am Coll Cardiol 1993;22:1972-1982.
108. Ommen SR, Nishimura RA, Hurrell DG et al. Assessment of right atrial pressure with 2-dimensional and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study. Mayo Clin Proc 2000;75:24-29.
109. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK et al. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis1. Circulation 1994;90: 2772-2779.
110. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E et al. Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction3. J Am Coll Cardiol 1996;28: 383-390.
111. Pierard LA, Lancellotti P, Benoit T. Myocardial viability. Stress echocardiography vs nuclear medicine. Eur Heart J 1997; 18 (Suppl. D):D117-D123.
112. Williams MJ, Odabashian J, Lauer MS et al. Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 1996;27:132-139.
113. Pasquet A, Robert A, DTHondt AM et al. Prognostic value of myocardial ischaemia and viability in patients with chronic left ventricular ischemic dysfunction. Circulation 1999;100:141-148.
114. Udelson JE, Bonow RO. Radionuclide angiographic evaluation of left ventricular diastolic function. In: Gaasch WH, LeWinter M, eds. Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure. Malvern, USA: Lea & Febiger; 1994. p167-191.
115. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM et al. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson 2000;2:271-278.

116. Grothues F, Moon JC, Bellenger NG et al. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. Am Heart J 2004;147:218-223.
117. Al-Saadi N, Nagel E, Gross M et al. Noninvasive detection of myocardial ischaemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. Circulation 2000;101:1379-1383.
118. Mahrholdt H, Wagner A, Holly TA et al. Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Circulation 2002; 106: 2322-2327.
119. Kim RJ, Wu E, Rafael A et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. N Engl J Med 2000; 343: 1445-1453.
120. Gerber TC, Fasseas P, Lennon RJ et al. Clinical safety of magnetic resonance imaging early after coronary artery stent placement. J Am Coll Cardiol 2003;42:1295-1298.
121. Martin ET, Coman JA, Shellock FG et al. Magnetic resonance imaging and cardiac pacemaker safety at 1.5-Tesla. J Am Coll Cardiol 2004;43:1315-1324.
122. Cook DG, Shaper AG. Breathlessness, lung function and the risk of heart attack. Eur Heart J 1988;9:1215-1222.
123. McNamara RM, Cionni DJ. Utility of the peak expiratory flow rate in the differentiation of acute dyspnea. Cardiac vs. pulmonary origin. Chest 1992;101:129-132.
124. Kraemer MD, Kubo SH, Rector TS et al. Pulmonary and peripheral vascular factors are important determinants of peak exercise oxygen uptake in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 1993;21:641-648.
125. Guazzi M, Pontone G, Brambilla R et al. Alveolar-capillary membrane gas conductance: a novel prognostic indicator in CHF. Eur Heart J 2002;23:467-476.
126. Diamopoulon I, Tsintzas OK, Daganou M et al. Contribution of lung function to excercise capacity in patients with CHF. Respiration 1999;66:144-149.
127. Nanas S, Nanas J, Kassiotis C et al. Respiratory muscles performance is related to oxygen kinetics during maximal exercise and early recovery in patients with congestive heart failure. Circulation 1999;100:503-508.
128. Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and Working group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise testing in CHF patients. Eur Heart J 2001;22:37-45.
129. Francis DP, Shamim W, Davies LC et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in CHF: continuous and independent prognostic value from VE/VCO(2)slope and peak VO(2). Eur Heart J 2000;21:154-161.
130. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with CHF. Can Med Assoc J 1985;132:919-923.
131. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. JAMA 1993;270:1702-1707.
132. Cleland JG, Pennell DJ, Ray SG et al. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomized controlled trial. Lancet 2003;362:14-21.
133. Dutka DP, Olivotto I, Ward S et al. Plasma neuroendocrine activity in very elderly subjects and patients with and without heart failure. Eur Heart J 1995;16:1223-1230.
134. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO et al. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent marker of increased mortality due to sudden death. GESICA-GEMA Investigators. Circulation 1996;94:3198-3203.
135. Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S et al. Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) Investigators. Circulation 2000;101:40-46.
136. Nolan J, Flapan AD, Capewell S et al. Decreased cardiac parasympathetic activity in CHF and its relation to left ventricular function. Br Heart J 1992;67:482-485.
137. Malik M, Camm AJ. Heart rate variability: from facts to fancies. J Am Coll Cardiol 1993;22:566-568.
138. Hohnloser SH, Klingenheben T, Zabel M et al. Intraindividual reproducibility of heart rate variability. Pacing Clin Electrophysiol 1992;15:2211-2214.
139. Mortara A, La Rovere MT, Signorini MG et al. Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation. Br Heart J 1994;71:422-430.
140. Panina G, Khot UN, Nunziata E et al. Role of spectral measures of heart rate variability as markers of disease progression in patients with chronic congestive heart failure not treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am Heart J 1996; 131: 153-157.
141. Brouwer J, van Veldhuisen DJ, Man in Ct Veld AJ et al. Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in patients with mild to moderate heart failure. The Dutch Ibopamine Multicenter Trial Study Group. J Am Coll Cardiol 1996;28: 1183-1189.
142. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP et al. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1997;79:1645-1650.
143. Philbin EF, Rocco TA, Lindenmuth NW et al. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am J Med 2000;109:605-613.
144. Zile MR. Heart failure with preserved ejection fraction: is this diastolic heart failure? J Am Coll Cardiol 2003;41:1519-1522.
145. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Brendorp B et al. Long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure: relation to preserved and reduced left ventricular systolic function. Eur Heart J 2003;24:863-870.
146. Felker GM, Shaw LK, OTConnor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research1. J Am Coll Cardiol 2002;39:210-218.
147. Cleland JG, Thygesen K, Uretsky BF et al. Cardiovascular critical event pathways for the progression of heart failure; a report from the ATLAS study. Eur Heart J 2001;22:1601-1612.
148. Waagstein F, Stromblad O, Andersson B et al. Increased exercise ejection fraction and reversed remodeling after long-term treatment with metoprolol in congestive heart failure: a randomized, stratified, double-blind, placebo-controlled trial in mild to moderate heart failure due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2003;5:679-691.
149. Shakar SF, Lowes BD, Lindenfeld J et al. Peak oxygen consumption and outcome in heart failure patients chronically treated with beta-blockers. J Card Fail 2004;10:15-20.
150. Peterson LR, Schechtman KB, Ewald GA et al. The effect of beta-adrenergic blockers on the prognostic value of peak exercise oxygen uptake in patients with heart failure. J Heart Lung Transplant 2003;22:70-77.
151. Cowburn PJ, Cleland JG, Coats AJ et al. Risk stratification in CHF. Eur Heart J 1998; 19: 696-710.
152. Eichhorn EJ. Prognosis determination in heart failure. Am J Med 2001;110 (Suppl. 7A):14S-36S.
153. Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HG et al. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. Heart 2003;89: 605-609.
154. Huikuri HV, Makikallio TH, Raatikainen MJ et al. Prediction of sudden cardiac death: appraisal of the studies and methods assessing the risk of sudden arrhythmic death9. Circulation 2003;108:110-115.
155. Lewis EF, Moye LA, Rouleau JL et al. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction: the CARE study. J Am Coll Cardiol 2003;42:1446-1453.
156. Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2002;39:1450-1455.
157. St John SM, Lee D, Rouleau JL et al. Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction. Circulation 2003;107:2577-2582.

158. Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ et al. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. Am Heart J 2002;144:524-529.
159. Nohria A, Tsang SW, Fang JC et al. Clinical assessment identifies haemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. J Am Coll Cardiol 2003;41:1797-1804.
160. Ghio S, Gavazzi A, Campana C et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with CHF. J Am Coll Cardiol 2001;37:183-188.
161. Polak JF, Holman BL, Wynne J et al. Right ventricular ejection fraction: an indicator of increased mortality in patients with congestive heart failure associated with coronary artery disease1. J Am Coll Cardiol 1983;2:217-224.
162. Pozzoli M, Traversi E, Cioffi G et al. Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with CHF. Circulation 1997;95:1222-1230.
163. Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton M et al. Importance of haemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction less than or equal to 20% secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1990;66:1348-1354.
164. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol 2000;35:681-689.
165. Gronda E, Mangiavacchi M, Frigerio M et al. Determination of candidacy for mechanical circulatory support: importance of clinical indices. J Heart Lung Transplant 2000; 19: S83-S88.
166. Forman DE, Butler J, Wang Y et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. J Am Coll Cardiol 2004;43:61-67.
167. Campana C, Gavazzi A, Berzuini C et al. Predictors of prognosis in patients awaiting heart transplantation. J Heart Lung Transplant 1993;12:756-765.
168. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. Circulation 1991;83: 778-786.
169. Opasich C, Pinna GD, Bobbio M et al. Peak exercise oxygen consumption in CHF: toward efficient use in the individual patient. J Am Coll Cardiol 1998;31:766-775.
170. Corra U, Mezzani A, Bosimini E et al. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with CHF and intermediate functional capacity. Am Heart J 2002;143:418-426.
171. Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H et al. Heart failure in the general population of menЧmorbidity, risk factors and prognosis. J Intern Med 2001;249:253-261.
172. Teerlink JR, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. Am Heart J 1991;121: 1852-1853.
173. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. Lancet 2003;362:1527-1535.
174. 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.
175. The EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebocontrolled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003;362: 782-788.
176. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-869.
177. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002;359:995-1003.
178. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000;342:145-153.
179. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345: 851-860.
180. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG et al. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. J Card Fail 1997;3:249-254.
181. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001;345:494-502.
182. Good CB, McDermott L, McCloskey B. Diet and serum potassium in patients on ACE-inhibitors. JAMA 1995;274:538.
183. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in CHF and their importance for cardiac cachexia. Circulation 1997;96:526-534.
184. Anker SD, Ponikowski P, Varney S et al. Wasting as independent risk factor for mortality in CHF. Lancet 1997;349: 1050-1053.
185. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. Am J Cardiol 2000;86:175-181.
186. Feenstra J, Grobbee DE, Remme WJ et al. Drug-induced heart failure. J Am Coll Cardiol 1999;33:1152-1162.
187. Piepoli MF, Davos C, Francis DP et al. Exercise training meta-analysis of trials in patients with CHF (ExTraMATCH). BMJ 2004;328:189.
188. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med 1992;327: 669-677.
189. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al. Effects on mortality by trandolapril after myocardial infarction. N Engl J Med 1995;333: 1670-1676.
190. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. Lancet 2003;361:1843-1848.
191. Flather M, Yusuf S, Kober L et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet 2000;355: 1575-1581.
192. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987;316:1429-1435.
193. The Acute Infarction Ramipril Efficacy. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993;342:821-828.
194. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril. The Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) Trial. Am J Cardiol 1992;70:479-487.
195. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? Arch Intern Med 2000;160:685-693.
196. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in CHF. ATLAS Study Group. Circulation 1999;100:2312-2318.
197. Kaddoura S, Patel D, Parameshwar Jet al. Objective assessment of the response to treatment of severe heart failure using a 9-minute walk test on a patient-powered treadmill. J Card Fail 1996;2:133-139.
198. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R et al. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. Br Heart J 1987;57:17-22.

199. Faris R, Flather M, Purcell H et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol 2002;82:149-158.
200. Vargo DL, Kramer WG, Black PK et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. Clin Pharmacol Ther 1995;57:601-609.
201. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. Am J Med 2001;111:513-520.
202. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P et al. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomized controlled trial. Br Heart J 1994;71:146-150.
203. van Vliet AA, Donker AJ, Nauta JJ et al. Spironolactone in congestive heart failure refractory to high-dose loop diuretic and low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor. Am J Cardiol 1993;71:21A-28A.
204. Edmonds CJ, Jasani B. Total-body potassium in hypertension patients during prolonged diuretic therapy. Lancet 1972;2:8-12.
205. The Capricorn Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. Lancet 2001;357:1385-1390.
206. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced CHF. N Engl J Med 2001;344:1659-1667.
207. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with CHF in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. Lancet 2003;362:7-13.
208. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with CHF. US Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med 1996;334: 1349-1355.
209. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Lancet 1997;349:375-380.
210. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe CHF. N Engl J Med 2001;344:1651-1658.
211. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet 1999;353:9-13.
212. Effect of metoprolol CR/XL in CHF: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001-2007.
213. The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemiic and dilated cardiomyopathy. Circulation 2000; 101: 378-384.
214. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P et al. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patiengroups with CHF. Eur J Heart Fail 2001; 3: 469-479.
215. Packer M, Antonopoulos GV, Berlin JA et al. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of a meta-analysis1. Am Heart J 2001;141: 899-907.
216. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005;26:215-225.
217. Exner DV, Dries DL, Waclawiw MA et al. Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol 1999;33:916-923.
218. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC et al. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. SAVE Investigators. J Am Coll Cardiol 1997;29:229-236.
219. Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F et al. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in CHF (MERIT-HF). J Am Coll Cardiol 2002;40:491-498.
220. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C et al. Bisoprolol doseresponse relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). Eur Heart J 2003;24:552-559.
221. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999;341:709-717.
222. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003;348:1309-1321.
223. Svensson M, Gustafsson F, Galatius S et al. Hyperkalaemia and impaired renal function in patients taking spironolactone for congestive heart failure: retrospective study. BMJ 2003;327:1141-1142.
224. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al. Rates of hyperkalaemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. N Engl J Med 2004;351:543-551.
225. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with CHF and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM Alternative trial. Lancet 2003;362:772-776.
226. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA et al. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with CHF and left ventricular systolic dysfunction. Results of the CHARM Low-Left Ventricular Ejection Fraction Trials. Circulation 2004; 110:2618-2625.
227. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with CHF: the CHARM-Overall programme. Lancet 2003;362:759-766.
228. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Am Coll Cardiol 2002; 40:1414-1421.
229. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in CHF. N Engl J Med 2001; 345:1667-1675.
230. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trialЧthe Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000;355:1582-1587.
231. Jong P, Demers C, McKelvie RS et al. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol 2002;39:463-470.
232. Coletta AP, Cleland JG, Freemantle N et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology: CHARM, BASEL, EUROPA and ESTEEM. Eur J Heart Fail 2003;5:697-704.
233. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet 2002;360:752-760.
234. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003;349:1893-1906.
235. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with CHF and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM- Added trial. Lancet 2003;362:767-771.
236. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC et al. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. Eur Heart J 2000;21:614-632.
237. Khand AU, Rankin AC, Martin W et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? J Am Coll Cardiol 2003;42:1944-1951.
238. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. N Engl J Med 1997;336:525-533.
239. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. N Engl J Med 2002;347:1403-1411.

240. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. JAMA 2003;289:871-878.
241. Hood WB, Dans AL, Guyatt GH et al. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. J Card Fail 2004;10:155-164.
242. Cohn JN, Archibald DG, Phil M et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a veterans administration cooperation study. N Engl J Med 1986;314: 1547-1552.
243. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325:303-310.
244. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med 2004;351:2049-2057.
245. Packer M, Lee WH, Kessler PD et al. Prevention and reversal of nitrate tolerance in patients with congestive heart failure. N Engl J Med 1987;317:799-804.
246. Gogia H, Mehra A, Parikh S et al. Prevention of tolerance to haemodynamic effects of nitrates with concomitant use of hydralazine in patients with CHF. J Am Coll Cardiol 1995;26: 1575-1580.
247. Cohn JN, Ziesche S, Smith R et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with CHF treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. Circulation 1997;96: 856-863.
248. Thackray S, Witte K, Clark AL et al. Clinical trials update: OPTIME-CHF, PRAISE-2, ALL-HAT. Eur J Heart Fail 2000;2:209-212.
249. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. JAMA 2002;287:1531-1540.
250. Metra M, Nodari S, DTAloia A et al. Beta-blocker therapy influences the haemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. J Am Coll Cardiol 2002;40:1248-1258.
251. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of CHF: a randomized controlled trial. JAMA 2002;287:1541-1547.
252. Follath F, Cleland JG, Just H et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial. Lancet 2002;360:196-202.
253. Cleland JG, Cowburn PJ, Falk RH. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. Eur Heart J 1996;17:674-681.
254. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86.
255. Jafri SM. Hypercoagulability in heart failure. Semin Thromb Hemost 1997;23:543-545.
256. Loh E, Sutton MS, Wun CC et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction3. N Engl J Med 1997;336: 251-257.
257. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. Ann Intern Med 1992;116:1-5.
258. Natterson PD, Stevenson WG, Saxon LA et al. Risk of arterial embolization in 224 patients awaiting cardiac transplantation. Am Heart J 1995;129:564-570.
259. Ciaccheri M, Castelli G, Cecchi F et al. Lack of correlation between intracavitary thrombosis detected by cross sectional echocardiography and systemic emboli in patients with dilated cardiomyopathy. Br Heart J 1989;62:26-29.
260. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. Lancet 2002;360:1037-1043.
261. Cleland JG, Findlay I, Jafri S et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. Am Heart J 2004;148:157-164.
262. Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO- Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. Eur J Heart Fail 2004;6:501-508.
263. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. New Engl J Med 1989;321:406-412.
264. Lo J, Swedberg K, McMurray J et al. Expert consensus 'pez-Sendo'n document on beta-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J 2004; 25:1341-1362.
265. Steinbeck G, Andresen D, Bach P et al. A comparison of electrophysiologically guided antiarrhythmic drug therapy with beta-blocker therapy in patients with symptomatic, sustained ventricular tachyarrhythmias. N Engl J Med 1992;327:987-992.
266. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Lancet 1997;350:1417-1424.
267. Levy S, Breithardt G, Campbell RW et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 1998;19:1294-1320.
268. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. N Engl J Med 1995;333:77-82.
269. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005;352:225-237.
270. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. N Engl J Med 1999;341:857-865.
271. Haque WA, Boehmer J, Clemson BS et al. Hemodynamic effects of supplemental oxygen administration in congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 1996;27:353-357.
272. Neff TA, Petty TL. Long-term continuous oxygen therapy in chronic airway obstruction. Mortality in relationship to cor pulmonale, hypoxia, and hypercapnia. Ann Intern Med 1970; 72: 621-626.
273. Cleland JG, Freemantle N, Ball SG et al. The heart failure revascularisation trial (HEART): rationale, design and methodology. Eur J Heart Fail 2003;5:295-303.
274. Argenziano M, Spotnitz HM, Whang W et al. Risk stratification for coronary bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. Analysis of the Coronary Artery Bypass Graft Patch Trial Database. Circulation 1999;100:II-119-II-124.
275. Bolling SF, Deeb GM, Brunsting LA et al. Early outcome of mitral valve reconstruction in patients with end-stage cardiomyopathy. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;109:676-683.
276. Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM et al. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. J Thorac Cardiovasc Surg 1998;115:381-386.
277. Dor V, Sabatier M, Di Donato M et al. Efficacy of endoventricular patch plasty in large postinfarction akinetic scar and severe left ventricular dysfunction: comparison with a series of large dyskinetic scars. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 116:50-59.
278. Jatene AD. Left ventricular aneurysmectomy. Resection or reconstruction. J Thorac Cardiovasc Surg 1985;89:321-331.
279. Athanasuleas CL, Stanley AW, Buckberg GD et al. Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) in the dilated remodeled ventricle after anterior myocardial infarction. RESTORE group. Reconstructive Endoventricular Surgery, returning Torsion Original Radius Elliptical Shape to the LV. J Am Coll Cardiol 2001;37:1199-1209.
280. Buckberg GD, Coghlan HC, Torrent-Guasp F. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. VI. Geometric concepts of heart failure and use for structural correction. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2001;13:386-401.

281. Menicanti L, Dor V, Buckberg GD et al. Inferior wall restoration: anatomic and surgical considerations. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2001;13:504-513.
282. Athanasuleas CL, Buckberg GD, Menicanti L et al. Optimizing ventricular shape in anterior restoration. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2001;13:459-467.
283. Athanasuleas CL, Stanley AW, Buckberg GD et al. Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) for dilated ischemic cardiomyopathy. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2001;13:448-458.
284. Baretti R, Mizuno A, Buckberg GD et al. Batista procedure: elliptical modeling against spherical distention. Eur J Cardiothorac Surg 2000;17:52-57.
285. Doenst T, Ahn-Veelken L, Schlensak C et al. Left ventricular reduction for idiopathic dilated cardiomyopathy as alternative to transplantЧtruth or dare?. Thorac Cardiovasc Surg 2001;49:70-74.
286. Guccione JM, Salahieh A, Moonly SM et al. Myosplint decreases wall stress without depressing function in the failing heart: a finite element model study. Ann Thorac Surg 2003;76:1171-1180.
287. Fukamachi K, Inoue M, Doi K et al. Device-based left ventricular geometry change for heart failure treatment: developmental work and current status1. J Card Surg 2003;18Suppl. 2:S43-S47.
288. Oz MC, Konertz WF, Kleber FX et al. Global surgical experience with the Acorn cardiac support device. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126:983-991.
289. Linde C, Leclercq C, Rex S et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MUltisite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. J Am Coll Cardiol 2002; 40:111-118.
290. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization in CHF. N Engl J Med 2002;346:1845-1853.
291. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced CHF. N Engl J Med 2004;350:2140-2150.
292. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. N Engl J Med 2000;342:1385-1391.
293. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. N Engl J Med 2002; 346:1854-1862.
294. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2003;289:730-740.
295. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med 1996; 335: 1933-1940.
296. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002;346:877-883.
297. Kadish A, Dyer A, Daubert JP et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 2004;350:2151-2158.
298. Jauhar S, Slotwiner DJ. The Economics of ICDs. N Engl J Med 2004;351:2542-2544.
299. Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN et al. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction A pooled analysis of 10 primary prevention trials. J Am Coll Cardiol 2004;44:2166-2172.
300. Desai AS, Fang JC, Maisel WH et al. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2004;292:2874-2879.
301. Salukhe TV, Dimopoulos K, Sutton R et al. Life-years gained from defibrillator implantation: markedly nonlinear increase during 3 years of follow-up and its implications. Circulation 2004;109: 1848-1853.
302. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: sixteenth official reportЧ1999. J Heart Lung Transplant 1999;18:611-626.
303. Paris W, Woodbury A, Thompson S et al. Returning to work after heart transplantation. J Heart Lung Transplant 1993;12:46-53.
304. Bennett LE, Keck BM, Hertz MI et al. Worldwide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT international registry for thoracic organ transplantation. Clin Transpl 2001;25-40.
305. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. N Engl J Med 2001;345:1435-1443.
306. Rimondini A, Cipolla CM, Della Bella P et al. Hemofiltration as short-term treatment for refractory congestive heart failure. Am J Med 1987;83:43-48.
307. Dormans TP, Huige RM, Gerlag PG. Chronic intermittent haemofiltration and haemodialysis in end stage CHF with oedema refractory to high dose frusemide. Heart 1996;75:349-351.
308. Cleland JG, Cohen-Solal A, Aguilar JC et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. Lancet 2002;360:1631-1639.
309. Fuster V, Ryde LE, Asinger RW et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. 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) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation 2001;104:2118-2150.
310. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with CHF and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003;362: 777-781.
311. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS et al. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. Am J Cardiol 1990;66:981-986.
312. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR et al. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short- and long-term effects. Circulation 1985;72:853-864.
313. Ekman I, Fagerberg B, Skoog I. The clinical implications of cognitive impairment in elderly patients with CHF. J Cardiovasc Nurs 2001;16:47-55.
314. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001;22:1374-1450.
315. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med 1997;337:1576-1583.
316. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med 1999;341:1882-1890.
317. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002;347:1825-1833.
318. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2004;43:1201-1208.
319. Hynes BJ, Luck JC, Wolbrette DL et al. Atrial fibrillation in patients with heart failure. Curr Opin Cardiol 2003;18:32-38.
320. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR et al. Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 1996;28:1458-1463.
321. Gonseth J, Guallar-Castillon P, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital readmission in older patients with heart failure: a systematic review and metaanalysis of published reports. Eur Heart J 2004;25:1570-1595.
322. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies of the management of heart failure patients at high risk for admission. A systematic review of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2004;44:810-819.

323. Stewart S, Pearson S, Horowitz JD. Effects of a home-based intervention among patients with congestive heart failure discharged from acute hospital care. Arch Intern Med 1998;158:1067-1072.
324. Stewart S, Marley JE, Horowitz JD. Effects of a multidisciplinary, home-based intervention on unplanned readmissions and survival among patients with chronic congestive heart failure: a randomized controlled study. Lancet 1999;354:1077-1083.
325. Stromberg A. Nurse-led heart failure clinics improve survival and self-care behaviour in patients with heart failure: results from a prospective, randomized trial. Eur Heart J 2003;24:1014-1023.
326. Weinberger M, Oddone EZ, Henderson WG. Does increased access to primary care reduce hospital readmissions? Veterans Affairs Cooperative Study Group on Primary Care and Hospital Readmission. N Engl J Med 1996;334:1441-1447.
327. Jaarsma T, Halfens R, Huijer Abu-Saad H et al. Effects of education and support on self-care and resource utilization in patients with heart failure. Eur Heart J 1999;20:673-682.
328. Ekman I, Andersson B, Ehnfors M et al. Feasibility of a nurse-monitored, outpatient-care programme for elderly patients with moderate-to-severe, CHF. Eur Heart J 1998;19:1254-1260.
329. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Prediction equations to estimate glomerular filtration rate: an update. Curr Opin Nephrol Hypertens 2001;10:785-792.
330. Opasich C, Febo O, Riccardi PG et al. Concomitant factors of decompensation in CHF. Am J Cardiol 1996;78:354-357.
331. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31-41.
332. Kearney MT, Fox KA, Lee AJ et al. Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-to-moderate CHF. J Am Coll Cardiol 2002;40:1801-1808.
333. Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L et al. Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). Am Heart J 2002;143:45-55.
334. Yancy CW. Does race matter in heart failure? Am Heart J 2003; 146:203-206.
335. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. Am Heart J 2002;143: 398-405.
336. Vrtovec B, Delgado R, Zewail A et al. Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. Circulation 2003;107: 1764-1769.
337. Cintron G, Johnson G, Francis G et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Circulation 1993;87:VI17-VI23.
338. Hohnloser SH, Klingenheben T, Bloomfield D et al. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study. J Am Coll Cardiol 2003;41:2220-2224.
339. Nolan J, Batin PD, Andrews R et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in CHF: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). Circulation 1998;98:1510-1516.
340. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in CHF patients. Circulation 2003;107:565-570.
341. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Circulation 1993;87:VI5-VI16.
342. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. Circulation 1990;82:1730-1736.
343. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH et al. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol 2001;38:421-428.
344. Opasich C, Pinna GD, Mazza A et al. Reproducibility of the six-minute walking test in patients with chronic congestive heart failure: practical implications. Am J Cardiol 1998;81:1497-1500.
345. Anker SD, Negassa A, Coats AJ et al. Prognostic importance of weight loss in CHF and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. Lancet 2003;361:1077-1083.
346. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. Circulation 1997;95:2660-2667.
347. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with CHF and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. Circulation 2001; 103:967-972.
348. Leite JJ, Mansur AJ, de Freitas HF et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with CHF evaluated for cardiac transplantation. J Am Coll Cardiol 2003; 41:2175-2181. 3
349. Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A et al. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. J Am Coll Cardiol 1997;29:604-612.
350. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 2002;39:1780–1786.
351. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 2004–2009.
352. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M et al. Uric acid and survival in CHF: validation and application in metabolic, functional, and haemodynamic staging. Circulation 2003; 107: 1991–1997.
353. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991; 325:293–302.
354. Murdoch DR, McDonagh TA, Farmer R et al. ADEPT: Addition of the AT1 receptor antagonist eprosartan to ACE-inhibitor therapy in CHF trial: haemodynamic and neurohormonal effects. Am Heart J 2001;141:800–807.
355. Tonkon M. A study of the efficacy and safety of irbesartan in combination with conventional therapy, including ACE-inhibitors, in heart failure. Irbesartan Heart Failure Group. Int J Clin Pract 2000; 54: 11–14.
356. Dunselman PH. Effects of the replacement of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril by the angiotensin II receptor blocker telmisartan in patients with congestive heart failure. The replacement of angiotensin converting enzyme inhibition (REPLACE) investigators. Int J Cardiol 2001; 77: 131–138.
357. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 2005;352:1539–1549.
358. Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, Tan Y, Russell FG, Smits P. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. J Am Coll Cardiol 1996;28:376–382.

СТРАХОВАНИЕ В МЕДИЦИНЕ

В.В. Кущенко
Профессор кафедры международного частного права и гражданского процесса Всероссийской государственной налоговой академии Министерства финансов РФ

В Конституции РФ в 1993 г сформулировано волеизъявление граждан иметь достаточный уровень государственной охраны здоровья, который проявлялся бы в возможности не нести дополнительных финансовых потерь в случае возникновения необходимости получения медицинской помощи. Это требование было зафиксировано в статье 41 Конституции и сформулировано *как право граждан на бесплатную медицинскую помощь в государственных медицинских учреждениях*.

Следует отличать медицинскую помощь от медицинских услуг.

Медицинские услуги – это предмет купли-продажи, то, что называется объектом гражданского оборота. Медицинские услуги предоставляются на основании договора. За каждую услугу кто-то платит. В медицинском страховании продаются и покупаются медицинские услуги. Здесь медицинские учреждения услуги продают, страховые медицинские организации их заказывают и покупают. Они же контролируют их объем и качество.

Медицинская помощь – это то, что предоставляется, а не продается, это разновидность социальной помощи. Она оплачивается из бюджета либо предоставляется благотворительными организациями (Красный Крест, например). Здесь нет договорного регулирования взаимных обязательств (Скорая медицинская помощь, лечение социально значимых заболеваний, лечение с помощью высокотехнологичных методов в федеральных клиниках).

Следует уточнить, что из 41 статьи Конституции вовсе не вытекает часто приводимый тезис о бесплатности нашего здравоохранения. В ней гражданам РФ действительно гарантируется оказание медицинской помощи в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения бесплатно, однако далее определяются источники компенсации этой «бесплатности» - «за счет средств соответствующих бюджетов, страховых взносов, других поступлений». Длительное время вопрос об объемах и условиях предоставления бесплатной медицинской помощи оставался открытым, однако в последние годы гарантированный объем бесплатной медицинской помощи предоставляется гражданам в соответствии с ежегодными *Программами государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи.*

В качестве государственной политики в сфере обеспечения права граждан на бесплатную медицинскую помощь была принята преимущественно страховая модель ее организации и финансирования. В течение 10 лет (1992 – 2002) была сформирована общегосударственная система обязательного медицинского страхования (ОМС). Таким образом, сформированы нормативные предпосылки для определения границы между государственными обязательствами в области бесплатной медицинской помощи и сферой медицинских услуг, на которую эти гарантии не распространяются.

Обязательное медицинское страхование

Любой вид страхования преследует цель защитить человека от каких-либо материальных издержек при наступлении события, предусмотренного договором страхования. Не нести материальных затрат в случае возникновения необходимости получения медицинской помощи – это основной страховой интерес как в обязательном, так и в добровольном медицинском страховании.

ОМС – это система контролируемых государством договорных отношений, обеспечивающих равные возможности для всех граждан в получении медицинской помощи, предоставляемой за счет страховых средств, в объеме и на условиях соответствующих Программ обязательного медицинского страхования (Базовой и Территориальной).

Базовая программа обязательного медицинского страхования – это минимальный перечень требований к бесплатной медицинской помощи, оказываемой за счет средств обязательного медицинского страхования, который обязателен для исполнения на всей территории Российской Федерации.

Территориальная программа обязательного медицинского страхования – это перечень требований к бесплатной медицинской помощи, оказываемой за счет средств обязательного медицинского страхования, который обязателен на всей территории

субъекта Федерации. Виды, объемы и условия предоставления медицинских услуг в рамках Территориальной программы не могут быть ниже таковых Базовой программы.

На территории каждого субъекта РФ действуют имеющие специальную лицензию юридические лица - страховые медицинские организации (СМО), чаще их называют страховые компании. Их задачами являются: заключение договоров ОМС граждан, организация оказания медицинской помощи застрахованным гражданам, оплата услуг, оказанных медицинскими организациями застрахованным, защита прав и законных интересов застрахованных. Страховые медицинские организации являются коммерческими организациями (закрытое или открытое акционерное общество). Именно с ними заключают договоры медицинского страхования плательщики взносов - страхователи (работодатели, местные администрации). Страховая медицинская организация заключает договоры с выбранными ею медицинскими учреждениями на оказание своим застрахованным медицинских услуг. При наличии у страховой организации (а) лицензии, (б) заключенных договоров со страхователями работающего и (или) неработающего населения и (в) договоров с услугодателями (медицинскими учреждениями) Территориальный фонд ОМС передает ей на основании договора доверительного управления денежные средства в объеме пропорциональном количеству застрахованных граждан. Таким образом, формируется система взаимосвязанных договоров, заключенных в интересах и в пользу застрахованных граждан.

Полис ОМС - это документ, удостоверяющий право застрахованного гражданина на получение медицинской помощи на всей территории РФ в объеме Базовой программы обязательного медицинского страхования и в объеме Территориальной программы ОМС – в месте получения полиса. Экономические возможности субъектов Федерации существенно отличаются. Соответственно, отличаются и объемы поступающих в фонды страховых взносов. Возникают основания для отличий в объемах и условиях медицинской помощи, установленных Территориальной программой. Однако объем медицинской помощи на любой территории не может быть ниже установленного Базовой программой ОМС. Для этого Федеральный фонд ОМС из аккумулированных в нем денег имеет возможность финансировать нехватку средств, необходимых для выполнения требований Базовой программы в экономически депрессивных регионах. Территориальная же программа в экономически активных регионах может сколь угодно отличаться от Базовой, но лишь в сторону ее расширения.

Страховым случаем по обязательному медицинскому страхованию является необходимость получения застрахованным медицинской помощи, которая возникает в связи с заболеванием застрахованного и(или) иными обстоятельствами, требующими предоставления ему медицинской помощи, включая профилактические услуги, в том числе противоэпидемические, которые определены Программой обязательного медицинского страхования.

Застрахованные в ОМС граждане - это физические лица, относящиеся к работающему или неработающему населению, которые вправе при наступлении страхового случая по обязательному медицинскому страхованию требовать предоставления им медицинской помощи не за счет собственных денежных средств, а за счет денежных средств, накопленных в фондах ОМС. Принцип всеобщности обязательного медицинского страхования означает, что право на него имеют не только все граждане Российской Федерации, но и иностранцы и лица без гражданства, при одном условии - если в их пользу заключен договор страхования. Ребенок с момента рождения до момента выбора его родителями для него страховой компании является застрахованным той страховой медицинской организацией, которая страхует неработающее население территории, где постоянно зарегистрирована его мать. Есть категории граждан России, не имеющие права на ОМС. Это лица, чьи работодатели не являются плательщиками единого социального налога - военнослужащие (МО, МВД, ФСБ), сотрудники МЧС, налоговых и таможенных служб. Они обеспечены медицинской помощью в медицинских учреждениях своих ведомств, но в экстренных ситуациях им обязаны оказывать медицинскую помощь все медицинские учреждения, работающие в ОМС.

Обязанность защиты прав и законных интересов граждан в сфере медицинского страхования возложена законодательством на страховые медицинские организации и на Территориальные фонды ОМС. На органы власти Российской Федерации, субъекты Федерации, муниципальные образования возложены полномочия по контролю за реализацией конституционных прав граждан на получение бесплатной медицинской помощи за счет страховых взносов в государственных медицинских учреждениях.

В соответствии со статистическими данными россиянин ежегодно обращается за медицинскими услугами 9 раз. Поэтому основным местом, где не только реализуются, но и нарушаются права застрахованных граждан, является медицинское учреждение. Большинство правонарушений связано с недостаточной профессиональной компетентностью медработников, поэтому основным лицом, призванным защи-

тить застрахованного является руководитель учреждения (либо его заместитель). Эти действия входят в их должностные обязанности. Если проблему не удается урегулировать непосредственно в медицинском учреждении, эту работу обязана провести страховая медицинская организация, где застрахован гражданин. Если застрахованный не удовлетворен работой по защите его прав со стороны СМО, он может обратиться в *Управление организации защиты прав застрахованных граждан Территориального фонда ОМС,* который располагает квалифицированными кадрами не только для организации и управления ОМС в масштабах территории субъекта Федерации, но и для непосредственной правозащитной деятельности и экспертизы качества медицинской помощи.

Самозащита гражданином нарушенного права, защита застрахованного со стороны страховой медицинской организации или Территориального фонда обязательного медицинского страхования относятся к первой (досудебной) стадии урегулирования спора. Если проблема всеми перечисленными способами урегулировать не удалось, гражданин может (впрочем, он имеет на это право с любого момента после нарушения его права) обратиться в суд. Опыт показывает, что урегулирование правонарушения непосредственно в медицинском учреждении (при помощи его руководителя и страховой компании) занимает от нескольких минут до нескольких дней, тогда как судебное урегулирование может занимать от нескольких меся месяцев до нескольких лет.

Договор обязательного медицинского страхования в пользу работающих граждан заключают их работодатели, в пользу неработающих - местная администрация. Самозанятые граждане (адвокаты, нотариусы, предприниматели без образования юридического лица, фермеры и т.д.) заключают в свою пользу договор самостоятельно. У любого застрахованного есть *право выбора страховой медицинской организации,* что означает возможность в индивидуальном порядке прекратить договорные отношения с одной СМО и начать с другой. Реализация этого права не оказывает столь существенного влияния на качество получаемых медицинских услуг, как, например, использование застрахованным *своего права выбора медицинской организации.*

Начиная с 1993 г основной объем оказываемых гражданам медицинских услуг оплачивается из внебюджетных фондов обязательного медицинского страхования. Однако существуют виды медицинской помощи, которые относятся к сфере не только личного интереса граждан, но и интереса государственного (публичного, социального) и потому находятся попрежнему на бюджетном финансировании. К ним относятся:

- скорая медицинская помощь, оказываемая станциями (отделениями, пунктами) скорой медицинской помощи;
- амбулаторно-поликлиническая помощь, оказываемая в специализированных диспансерах и больницах при следующих заболеваниях:

• заболевания, передаваемые половым путем;
• заразные заболевания кожи;
• туберкулез;
• заболевания, вызываемые особо опасными инфекциями;
• синдром приобретенного иммунодефицита;
• психические расстройства и расстройства поведения;
• наркологические заболевания.

Более 60% смертей российских граждан трудоспособного возраста имеют своей причиной заболевания сердечно-сосудистой системы. Современная медицина научилась эффективно предупреждать преждевременные «кардиологические» смерти путем своевременного корригирующего вмешательства. Ежегодное количество российских пациентов, нуждающихся в таких видах лечения, измеряется сотнями тысяч, фактическое же количество выполняемых оперативных вмешательств (в большинстве регионов) в десятки и сотни раз меньше. Для специалистов-кардиологов очевидным является факт того, что при сердечно-сосудистой патологии современный уровень и реальность помощи при большинстве сердечно-сосудистых заболеваний, обеспечиваются именно такими вмешательствами. По количеству этих операций Россия значительно отстает даже от слаборазвитых стран. Сделать реально доступными для пациентов высокоэффективные виды помощи для большинства нуждающихся могло бы включение хотя бы некоторых из них в программу ОМС, однако сегодня это под силу, пожалуй, лишь такому субъекту РФ, как Москва. Любой иной территориальный фонд, согласившись оплачивать по реальным расценкам такие операции, рискует быстро оказаться неплатежеспособным.

Сегодня же пациент попадает на дорогостоящие кардиологические операции либо в индивидуальном порядке, либо за наличные деньги, либо после длительного ожидания своей очереди, и лишь иногда в экстренном варианте из-за угрожающего жизни состояния или при проведении клинических испытаний.

Из федерального бюджета финансируется работа клиник научно-исследовательских институтов и высших учебных заведений. Там концентрируются наиболее квалифицированные специалисты, современные виды медицинской техники и лечебно-диагностических технологий. В связи с тем, что большинство

клиник участвуют и в выполнении Программы ОМС, сегодня практически каждый житель России имеет минимум 2 способа получить там консультацию и лечение. Первый - воспользоваться правом застрахованного на выбор медицинского учреждения и получить услуги, которые будут оплачены из средств ОМС, второй – получить официальное направление из медицинского учреждения по месту жительства и пройти обследование и лечение уже за счет средств федерального бюджета.

Добровольное медицинское страхование

Страхование, являясь одной из наиболее эффективных форм защиты материальных интересов, в зависимости от видов интересов (имущественный или личный), от носителей таковых (человек, организация, государство), от источников (закон или договор сторон) имеет несколько видов. При имущественном страховании защищается имущество, при личном - неимущественные блага: жизнь, здоровье, либо возможная гражданская ответственность застрахованного перед третьими лицами (например, страхование ответственности владельцев транспортных средств). Страхование является обязательным, если его необходимость установлена законом (обязательные социальное, пенсионное, медицинское страхование, страхование гражданской ответственности владельцев транспортных средств и т.п.), либо добровольным, когда решение о том, заключать или не заключать договор страхования, принимают сами заинтересованные стороны.

Объектом добровольного медицинского страхования (ДМС) является страховой риск, связанный с затратами на оказание медицинской помощи при возникновении страхового случая. При ДМС страховщик не производит денежных выплат непосредственно застрахованному или назначенному им лицу (как при имущественном страховании), а осуществляет *только оплату услуг медицинских организаций.* В отличие от ОМС, при ДМС плательщик взносов (страхователь) и страховая компания (страховщик) в своем договоре всегда определяют предельную сумму расходов, которые могут быть произведены в интересах застрахованного – *лимит ответственности.* От размера лимита ответственности, вида программы страхования, длительности договора и режима платежей страхователя зависят размеры страховых взносов.

Если государство создает систему ОМС для обеспечения *всеобщего и доступного минимума медико-социальной помощи* для всех своих граждан, то ДМС создано для того, чтобы дополнить этот минимум до оптимума (или до максимума) качественными медицинскими и сервисными услугами. Однако это дополнение уже касается не всех граждан РФ (сегодня по разным данным в ДМС застраховано порядка 5-8% населения РФ) и финансируется оно не из государственных, а из частных средств.

Необходимо подчеркнуть, что медицинские услуги по договору ДМС не заменяют, а дополняют услуги ОМС и медицинскую помощь, финансируемую из бюджета. По этой причине при оказании гражданину услуг в рамках ДМС медицинской организацией, работающей одновременно и в ОМС и (или) финансируемой из бюджета (муниципального, государственного), одну часть средств за пролеченного пациента она получит от страховщика по ДМС, вторую - от страховщика того же человека, но по ОМС (или из бюджета).

Договор медицинского страхования может заключаться как в пользу одного человека (личное ДМС), так и в пользу группы лиц (коллективное ДМС). Коллективное ДМС в России является пока преобладающим, хотя движение государственной политики в сторону страховой модели здравоохранения предполагает, что большинство работающих граждан будут самостоятельно дополнять ОМС добровольным.

Понятие страхового случая - одно из ключевых в добровольном страховании. *Страховой риск,* который объективно существует для застрахованного в виде выраженной в процентах вероятности наступления того или иного события в сфере его здоровья, иногда воплощается в события реальные - **страховой случай.** Стоит привести официальное определение страхового случая - это *«... реализация страхового риска развития предусмотренного договором события, в связи с которым страховая организация обязана произвести выплаты в пользу застрахованного».* Всякое заболевание или травма для человека являются событием, но далеко не каждое в ДМС является событием страховым. Это означает, что компенсировать затраты на медицинские услуги страховая организация будет лишь в случае, если возникшее событие подпадает под четко определенный в договоре со страховщиком перечень заболеваний, состояний и условий их возникновения. Это же означает, что застрахованный должен четко представлять себе объем своих правомерных притязаний к страховщику.

В соответствии с Законом «О медицинском страховании граждан в РФ» и действующими обычаями делового оборота, страховщик имеет право не возмещать медицинскому учреждению стоимость услуг, оказанных застрахованному в случаях, когда:

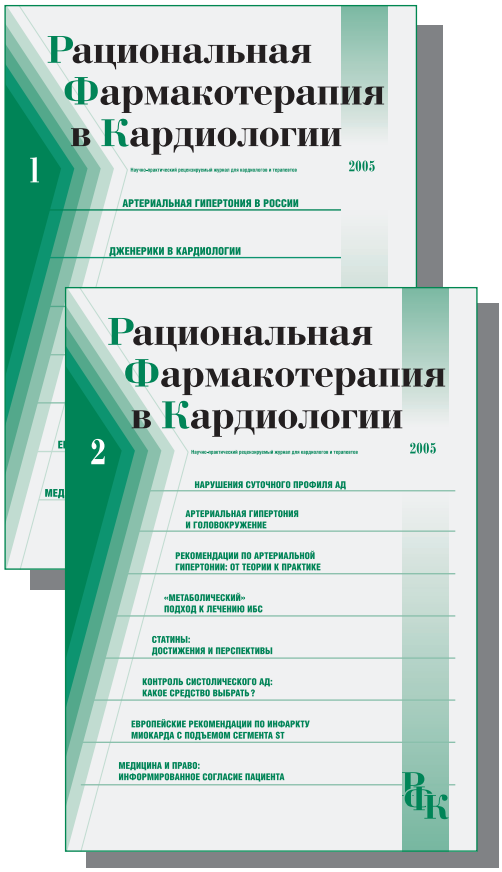
- застрахованным получены услуги, которые не предусмотрены договором страхования;
- застрахованным получены медицинские услуги в учреждениях, не предусмотренных договором страхования;

- застрахованный обратился в медицинское учреждение в связи:
  - с получением травматического повреждения в состоянии алкогольного, наркотического или токсического опьянения;
  - с получением расстройства здоровья в результате совершения застрахованным умышленного преступления, самоубийства, за исключением тех случаев, когда застрахованный был доведен до такого состояния действиями третьих лиц;
  - с умышленным причинением себе телесных повреждений.

Страхование профессиональной ответственности медицинских работников

В настоящее время большинство пациентов медицинских учреждений и частнопрактикующих врачей осознают, что медицинские работники должны нести материальную ответственность за причинение вреда вследствие профессиональной медицинской ошибки, как и любые другие участники рыночных отношений. В наибольшей степени это относится к тем областям медицины, в которых выше доля услуг, предоставляемых на договорной основе. Кроме того, увеличивается контингент пациентов, имеющих полисы ДМС: косметологические центры, стоматологические клиники, ведомственные и вновь создаваемые частные медицинские центры, частнопрактикующие врачи. При этом возникает вопрос об источниках финансирования выплат пациентам, которым причинен материальный и моральный вред вследствие ошибок в диагнозе и лечебной программе; непредвиденных осложнений в результате операции или применения назначенного курса медикаментозного лечения, включая случаи неправильной дозировки; сокращения срока лечения в стационаре или амбулаторно; осложнений, вызванных переливанием крови или внутривенным вливанием, применением медицинской техники со скрытыми недостатками (дефектами, поломками). Суммы выплат по удовлетворенным судом искам могут быть весьма большими.

Для решения этих проблем существуют специальные программы **страхования профессиональной ответственности.** Нужно сказать, что медицинские учреждения (клиники) при наличии страхового полиса освобождаются от бремени финансовых потерь, которые могут быть ими получены в результате конкретного риска профессиональной ответственности по обязательствам, возникающим вследствие причинения вреда жизни, здоровью и имуществу граждан из-за совершения профессиональных ошибок. Кроме того, превентивные меры, которые может предложить страховая компания после изучения деятельности медицинского учреждения, позволяют в значительной степени снизить уровень риска, а значит, и ставки страховых тарифов.



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	120 руб	240 руб
Для предприятий и организаций	210 руб	420 руб

Форма № ПД-4

Извещение

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) _____

Столичная Издательская Компания

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 включена 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

РПК

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. Редколлегия 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, редколлегия может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.
19. Редколлегия 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) 625-37-49
E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru rpc@sticom.ru

DR.REDDY'S

ЭНАМ®

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**

Представительство в России: Д-р Редди'с Лабораторис Лтд, 115035, Москва, Овчинниковская наб. д. 20 стр.1;
тел.: (495) 795 3939, 783 2901; факс: (495) 795 3908; www.drreddys.ru; e-mail: medicaldept@drreddys.com