

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

ISSN 1819-6446

3

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2006

**ОРГАНО- И ЦИТОПРОТЕКЦИЯ
В ЛЕЧЕНИИ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО**

ПЕРСПЕКТИВЫ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИБС

ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АСПИРИНУ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕПРЯМЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ И ВИТАМИН К

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СЕРДЦЕ

ОМЕГА-3 КИСЛОТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХСН

РФК

Индап®

Индапамид, капс. 2,5 мг

Победитель во всех номинациях



ЭФФЕКТИВНОСТЬ

БЕЗОПАСНОСТЬ

КАЧЕСТВО

ЦЕНА



Эффективная терапия артериальной гипертензии

- Доказаны высокая эффективность и безопасность, а также био- и терапевтическая эквивалентность оригинальному препарату
- Удобство применения - одна капсула в сутки
- Стандарты качества Европейского Союза
- Фармакоэкономические преимущества

 **PRO.MED.CS**
Praha a.s.

Представительство в Москве: тел./факс: (495) 679-07-03, (495) 679-56-05, e-mail: promedcs@sonet.ru

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

Государственный Научно-исследовательский центр
профилактической медицины Росздрава

При поддержке
Всероссийского научного
общества кардиологов



Столичная Издательская Компания

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

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2006; т.2, №3

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Оганов Р.Г.

Заместители главного редактора

Марцевич С.Ю.

Ольбинская Л.И.

Шальнова С.А.

Ответственные секретари (научные редакторы)

Дмитриева Н.А.

Кутишенко Н.П.

Александров Ан. А. (Москва)

Аничков Д.А. (Москва)

Ахмеджанов Н.М. (Москва)

Бойцов С.А. (Москва)

Васюк Ю.А. (Москва)

Довгалецкий П.Я. (Саратов)

Задонченко В.С. (Москва)

Закирова А.Н. (Уфа)

Кательническая Л.И. (Ростов на Дону)

Конради А.О. (Санкт-Петербург)

Кухарчук В.В. (Москва)

Лопатин Ю.М. (Волгоград)

Латфуллин И.А. (Казань)

Мартынов А.И. (Москва)

Матюшин Г. В. (Красноярск)

Небиеридзе Д.В. (Москва)

Никитин Ю.П. (Новосибирск)

Перова Н.В. (Москва)

Поздняков Ю.М. (Жуковский)

Савенков М.П. (Москва)

Сулимов В.А. (Москва)

Фишман Б.Б. (Великий Новгород)

Фомина И.Г. (Москва)

Чазова И.Е. (Москва)

Шалаев С.В. (Тюмень)

Якусевич В.В. (Ярославль)

Адрес редакции:

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

E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru

Издатель:

ООО "Столичная издательская Компания"

107076, Москва, Стромынка, 19-2

совместно с ООО «Компания «ДинаЛ»

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

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

E-mail: rrc@sticom.ru, prepress@sticom.ru

Отпечатано:

Типография ООО «ТПК «Центробланк»

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

© РФК, 2006

© ООО "Столичная издательская Компания", 2006

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКТОРА 3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Органопротективные эффекты бенazeприла у больных артериальной гипертензией

Задонченко В.С., Адашева Т.В., Шамшинова А.М.,
Малышев И.Ю., Манухина Е.Б., Боголюбовская А.Ю.,
Голованов К.М., Аракелян М.А., Силакова О.Л. 4

Гемодинамические эффекты карведилола у больных артериальной гипертензией

Маркова Л.И., Радзевич А.И. 12

Сравнительное исследование эффективности антигипертензивной терапии зилаприлом и атенололом у пациентов высокого риска

Моисеева О.М., Виллевалде С.В., Емельянов И.В., Иванова Т.Г. 19

Влияние амлодипина и метопролола на вегетативные показатели при холодовом и психозмоциональном стрессе у больных артериальной гипертензией с различным психозмоциональным фоном

Вебер В.Р., Рубанова М.П., Сухенко И.А., Губская П.М. 26

Влияние цитопротекции на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца

Шабалин А.В., Рагино Ю.И., Любимцева С.А., Полонская Я.В., Иванова М.В. 32

ТОЧКА ЗРЕНИЯ: АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Антитромботическая терапия ишемической болезни сердца: от быстродействующих антиагрегантов к статинам и оксиду азота. Реально ли?

Латфуллин И.А., Подольская А.А. 37

Клиническая значимость резистентности к аспирину у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Довгалецкий П.Я., Фурман Н.В., Пучиньян Н.Ф. 46

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

Эффективность терапии непрямыми антикоагулянтами: роль содержания витамина К в пищевых продуктах Момот А.П., Беспалова О.В., Воробьева Е.Н.	51
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ	
Применение антагонистов кальция для профилактики сердечно-сосудистых осложнений при операциях на сердце Недогода С.В.	56
Новые доказательства возможности применения ОМЕГА-3 кислот с целью вторичной профилактики инфаркта миокарда Мартынов А.И., Хоменко В.Л.	65
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ	
Комментарии к «Рекомендациям по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов 2005 года» Мареев В.Ю.	69
Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности 2005 г (продолжение) Рабочая группа Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности	72
ПОЗДРАВЛЕНИЕ	
Ирина Ефимовна Ганелина	104

Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2006; v.2, N 3

CONTENTS

Editorial	3
------------------------	---

ORIGINAL STUDIES

Organoprotective effects of benazepril in patients with arterial hypertension V.S. Zadionchenko, T.V. Adasheva, A.M. Shamshinova, I.Y. Malishev, E.B. Manukhina, A.Y. Bogolyubskaya, K.M. Golovanov, M.A. Arakelyan, O.L. Silakova	4
--	---

Hemodynamic effects of carvedilol in patients with arterial hypertension L.I. Markova, A.I. Radzevich	12
---	----

Comparative research of enalapril and atenolol antihypertensive efficacy in high risk patients. O.M. Moiseeva, S.V. Villevalde, I.V. Emelyanov, T.G. Ivanova.....	19
---	----

Effects of amlodipin and metoprolol on autonomic system in emotional and cold tests in hypertensive patients with different psychological profile V.R. Veber, M.P. Rubanova, I.A. Suhenko, P.M. Gubskaya	26
--	----

Effect of cytoprotection on the oxidative processes and endothelial function in elderly patients with ischemic heart disease A.V. Shabalin, Yu.I. Ragino, S.A. Lyubimtseva, Ya.V. Polonskaya, M.V. Ivanova	32
--	----

POINT OF VIEW

Antithrombotic therapy of ischemic heart disease: from fast acting antiaggregants to statines and nitrate oxide. Is it real? I.A. Latfullin, A.A. Podolskaya	37
--	----

Clinical significance of aspirin resistance in patients with cardio-vascular diseases P.J. Dovgalevsky, N.V. Furman, N.F. Puchinian	46
---	----

Efficacy of therapy with indirect anticoagulants: role of the foodstuff vitamin K contents A.P. Momot, O.V. Bepalova, E.N. Vorobyova	51
--	----

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Application of calcium antagonists in prevention of cardiovascular complications during cardiac surgery S.V. Nedogoda.....	56
--	----

New evidences of possibility of OMEGA-3 acids use for myocardial infarction secondary prevention A.I. Martinov, V.L. Chomenko.....	65
--	----

THERAPY GUIDELINES

Comments on "Guidelines for diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology 2005" V. Y. Mareev	69
---	----

Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure 2005 (continuation) The Task Force for diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology.....	72
--	----

CONGRATULATION

Irina E. Ganelina	104
--------------------------------	-----



ОТ РЕДАКТОРА

Уважаемые коллеги !

Перед вами третий в 2006 г. номер научно-практического рецензируемого журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии». В нем, как и в предыдущих номерах, мы знакомим читателей с проблемами профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Наша основная цель – рассказать об основных достижениях в области лекарственной терапии, помочь врачам сделать правильный выбор при назначении медикаментозного лечения.

В этом номере представлены результаты нескольких оригинальных исследований. Работа В.С. Задиченко и соавт. касается изучения редко используемого в России, но хорошо известного на Западе, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента беназеприла. Авторы подтвердили, что этот препарат является эффективным антигипертензивным средством, улучшает микроциркуляцию и функцию эндотелия, уменьшает перфузионные нарушения сетчатки. Авторы привлекают внимание к цветовой и контрастной статической кампиметрии – современному и высокоточному методу количественной оценки перфузионных нарушений сетчатки. Данный метод позволяет объективизировать степень повреждения глаза как органа-мишени при артериальной гипертензии.

В статье Л.И. Марковой и А.И. Радзевича оценивали влияние нового дженерика карведилола – таллитона на суточный профиль АД и гемодинамику у больных артериальной гипертензией. Результаты работы подтверждают, что карведилол с успехом можно использовать для лечения артериальной гипертензии.

О.М. Моисеева и соавт. сравнили влияние атенолола и эналаприла на уровень АД и на реологические свойства крови у больных артериальной гипертензией. Оказалось, что атенолол, несмотря на несколько более выраженное антигипертензивное действие, почти не влияет на реологические показатели.

В.Р. Вебер и соавт. сравнили влияние амлодипина и метопролола на вегетативные показатели и психо-эмоциональный фон больных артериальной гипертензией и пришли к выводу, что эти препараты у разных больных могут совершенно по-разному влиять на эти показатели.

А.В. Шабалин и соавт. изучили влияние препарата с цитопротективным действием – милдороната на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых больных ишемической болезнью сердца. Продemonстрированы антиатерогенные эффекты милдороната и его способность снижать интенсивность процессов перекисного окисления липидов.

Несколько статей вошли в рубрику «Точка зрения». И.А. Латфуллин и А.А. Подольская дают обзор современных антитромботических и антитромбоцитарных препаратов и высказывают предположение о возможности использования в этом качестве статинов. Эту же тему продолжает статья П.Я. Довгалецкого и соавт., анализирующая частоту, причины и возможные способы преодоления резистентности к аспирину у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. В статье А.П.Момот и соавт. рассказывается о связи между эффективностью непрямых антикоагулянтов и потреблением с пищей витамина К.

С.В.Недогода с позиций доказательной медицины подробно анализирует опыт использования антагонистов кальция у больных, которым выполняются операции на сердце.

А.И.Мартынов и В.Л.Хоменко подробно рассматривают существующий опыт использования ОМЕГА-3 полиненасыщенных жирных кислот с целью вторичной профилактики инфаркта миокарда.

В этом номере журнала публикуется вторая часть важнейшего для практического врача документа – Рекомендаций по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности, написанного представителями Европейского общества кардиологов и краткий комментарий к этому документу профессора В.Ю.Мареева.

В заключение еще раз приглашаю читателей к сотрудничеству с журналом «Рациональная фармакотерапия в кардиологии».

С уважением,

Главный редактор
Академик РАМН, профессор Р.Г. Оганов

ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЕНАЗЕПРИЛА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

В.С. Задюченко, Т.В. Адашева, А.М. Шамшинова, И.Ю. Малышев, Е.Б. Манухина, А.Ю. Боголюбская, К.М. Голованов, М.А. Аракелян, О.Л. Силакова

Кафедра терапии и семейной медицины, кафедра патофизиологии лечебного факультета

Московского государственного медико-стоматологического университета

Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца

Лаборатория регуляторных механизмов адаптации НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

Органопротективные эффекты беназеприла у больных артериальной гипертонией

В.С. Задюченко, Т.В. Адашева, А.М. Шамшинова, И.Ю. Малышев, Е.Б. Манухина, А.Ю. Боголюбская, К.М. Голованов, М.А. Аракелян, О.Л. Силакова
Кафедра терапии и семейной медицины, кафедра патофизиологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета
Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца
Лаборатория регуляторных механизмов адаптации НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

Цель. Оценить антигипертензивную эффективность терапии беназеприлом (Лотензин, Новartis), а также ее эффекты на микроциркуляцию, функцию эндотелия, систему клеточной защиты, офтальмоскопические и функциональные характеристики сетчатки глаза у больных артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. Обследовано 40 больных с 1-3 степенью АГ (АГ1, АГ2 и АГ3). После отмывочного периода всем больным назначали беназеприл в дозе 5-10 мг/сут. При необходимости добавляли гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг/сут. Лечение проводилось в течение 6 месяцев. Обследовали больных в начале и в конце наблюдения. Проводили суточное мониторирование артериального давления (АД). Оценивали состояние микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии. Спектрофотометрически определяли в плазме стабильные метаболиты оксида азота (NO). Состояние клеточной защиты оценивали по содержанию белков теплового шока (HSP70) в лейкоцитах периферической крови. Проводили офтальмоскопию, цветовую и контрастную статическую кампиметрию с определением времени сенсомоторной реакции (СМР) в различных областях поля зрения.

Результаты. Терапия беназеприлом позволила улучшить суточный профиль АД и достичь его целевого уровня у всех больных АГ. Уменьшилось количество больных со спастическим типом микроциркуляции. Улучшилось функциональное состояние эндотелия, что проявилось в нормализации эндотелиальной продукции NO. В результате терапии беназеприлом снижались уровни внутриклеточного HSP70, что свидетельствовало об ограничении клеточного повреждения. В большей степени цитопротекторный эффект беназеприла проявлялся при тяжелой степени АГ. Терапия беназеприлом приводила к уменьшению времени СМР, что свидетельствует о положительном ее влиянии на состояние ретиального кровотока. Причем исследование контрастной и цветовой чувствительности сетчатки позволило выявить и количественно оценить более ранние нарушения тканевой перфузии сетчатки, чем офтальмоскопия.

Заключение. Беназеприл является эффективным антигипертензивным средством, которое улучшает микроциркуляцию и функцию эндотелия, обладает цитопротекторным действием и уменьшает перфузионные нарушения сетчатки. Использование цветовой и контрастной статической кампиметрии является современным методом количественной оценки перфузионных нарушений сетчатки и позволяет объективизировать степень повреждения глаза как органа-мишени при АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, беназеприл, микроциркуляция, оксид азота, белки теплового шока, цветовая и контрастная статическая кампиметрия.

РФК 2006; 3: 4-11

Organoprotective effects of benazepril in patients with arterial hypertension

V.S. Zadionchenko, T.V. Adasheva, A.M. Shamshinova, I.Y. Malishev, E.B. Manukhina, A.Y. Bogolyubskaya, K.M. Golovanov, M.A. Arakelyan, O.L. Silakova

Department of therapy and family medicine, Department of pathophysiology, medical faculty of Moscow State University of Medicine and Stomatology

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases

Laboratory of regulatory mechanisms of adaptation, Research institute of general pathology and pathophysiology of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Aim. To evaluate antihypertensive efficiency of benazepril therapy (Lotensin, Novartis) and its effects on microcirculation, endothelium function, system of cytoprotection, ophthalmoscopic and functional characteristics of eye retina in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. 40 patients with AH of 1-3 degree (AH1, AH2, and AH3) were studied. After wash-out period all patients were prescribed benazepril 5-10 mg daily. If necessary, hydrochlorothiazide 12,5 mg daily was added. Treatment lasted during 6 months. Patients were examined at the beginning and at the end of the study. Ambulatory blood pressure (BP) monitoring was carried out. Microcirculation was assessed by method of laser Doppler flowmetry. Stable plasma metabolites of nitric oxide (NO) were determined by spectral photometry. Cytoprotection was assessed by content of heat shock proteins (HSP70) in leucocytes of peripheral blood. Ophthalmoscopy, color and contrast static campimetry with evaluation of sensory-motor reaction (SMR) time in different fields of vision were carried out.

Results. Therapy with benazepril allowed to improve daily profile of BP and to reach its target level in all AH patients. Number of patients with spastic type of microcirculation decreased. Functional condition of endothelium improved which revealed in normalization of endothelial production of NO. Therapy with benazepril resulted in intracellular HSP70 level decrease which testified restriction of cellular destruction. The cytoprotective effect of benazepril was stronger in patient with severe AH. Therapy with benazepril resulted in SMR time decrease which signifies its positive influence on retinal blood flow. Evaluation of contrast and color sensitiveness of retina allowed to reveal and quantitatively assess earlier dysfunctions of retinal tissue perfusion, compared to ophthalmoscopy.

Conclusion. Benazepril is an efficient antihypertensive drug which improves microcirculation, endothelium function and retinal perfusion, has cytoprotective effect. Color and contrast static campimetry is an adequate method for quantitative assessment of retinal perfusion and allows objectively to evaluate damage of eye as target organ of AH.

Key words: arterial hypertension, benazepril, microcirculation, nitric oxide, heat shock proteins, color and contrast static campimetry.

Rational Pharmacother. Card. 2006; 3: 4-11

Уровень артериального давления (АД) является важнейшим, но далеко не единственным фактором, определяющим тяжесть артериальной гипертонии (АГ), прогноз и тактику лечения. Большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит от сопутствующих факторов риска, поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний [1]. В современных рекомендациях по диагностике и лечению АГ, разработанных Европейским обществом по изучению АГ

(EHS 2003), и российских рекомендациях (ВНОК, 2004) генерализованное или очаговое сужение сосудов сетчатки исключено из списка поражений органов-мишеней. Это мотивируется тем, что данные симптомы слишком часто встречаются у здоровых лиц старше 50 лет, что не позволяет трактовать изменения на глазном дне, а 3-я и 4-я стадии ретинопатии (отек соска зрительного нерва, кровоизлияния и экссудаты) отнесены к ассоциированным клиническим состояниям [1,2]. В отличие от 30-х годов, ког-

да Вагеном и Беккером была предложена классификация гипертонической ангиопатии с подразделением на 4 градации, в настоящее время у больных АГ, как правило, наблюдаются ранние симптомы поражения глазного дна (78 %), а 3-я и 4-я стадии встречаются чрезвычайно редко [3]. Отсутствуют данные о прогностическом значении начальных стадий гипертонической ангиопатии, а существующая методика офтальмоскопии является субъективной и не позволяет адекватно оценить динамику процесса на фоне антигипертензивной терапии. Представляется актуальным изучение органа зрения с позиции оценки функционального состояния сетчатки, что позволит количественно оценить степень ретинальных нарушений и выработать дополнительные критерии эффективности антигипертензивной терапии.

Не вызывает сомнения роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Дальнейшее изучение маркеров эндотелиальной дисфункции и антистрессорной защиты клеток (системы NO-HSP70) позволит глубже изучить механизмы формирования АГ и патогенетические аспекты действия антигипертензивных препаратов.

Материал и методы

Обследовали 40 больных с 1, 2 и 3-й степенью повышения АД (АГ1, АГ2 и АГ3), из них 17 мужчин и 23 женщины в возрасте $52,0 \pm 7,0$ лет (1-я степень АГ - 6 больных, 2-я - 20 пациентов и 3-я - 14 больных). Исследование проводили в течение 6 мес. После двухнедельного отмывочного периода всем пациентам назначали бенazeприл (Лотензин, Новартис) с титрацией дозы от 5 до 10 мг при необходимости в комбинации с гидрохлортиазидом в дозе 12,5 мг.

В начале и в конце наблюдения проводили суточное мониторирование АД (СМАД) (ABPM-02 Meditech, Венгрия); определяли состояние микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью аппарата ЛАКК-01 (НПП «ЛАЗМА», Россия). Общую продукцию NO оценивали по содержанию в плазме нитратов и нитритов, конечных стабильных метаболитов NO. Для количественного определения нитратов и нитритов использовали спектрофотометрический метод по реакции Грисса. Содержание белков теплового шока HSP70 определяли методом Western blot analysis в лейкоцитах периферической крови. Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование. Для оценки функционального состояния зрительного анализатора исследовали топографию цветовой и контрастной чувствительности с помощью метода цветовой и контрастной статической кампиметрии на базе оригинального программного комп-

лекса «Оффон» (Научно-медицинская фирма «МБН», Москва, авторы программы - А.М. Шамшина, А.С. Петров) [4]. Оценку цветовой и контрастной чувствительности проводили по времени сенсорной реакции (СМР), которое измерялось в миллисекундах с регистрацией в виде гистограммы зависимости времени СМР от яркости стимула в каждой исследуемой области поля зрения. Стимулы предъявлялись на экране монитора в области 1° , 5° и 10° в случайном порядке с различным временным интервалом; размеры стимулов при исследовании контрастной чувствительности увеличивались от центра к периферии в соответствии с увеличением размера рецептивных полей.

Результаты обработаны с помощью программного обеспечения программы «Stadia» и компьютерных программ Excel 7. Степень достоверности определяли при уровне значимости различий $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На фоне лечения все больные достигли целевых показателей АД. В процессе титрации препарата для достижения полного антигипертензивного эффекта 14 больных (35 %) получали 5 мг бенazeприла (из них 6 больных АГ1 и 8 пациентов с АГ2), 13 больных (32,5 %) потребовалось увеличение дозы до 10 мг/сут (12 больных АГ2 и 1 пациент с АГ3) и 13 больных (32,5 %) получали комбинированную терапию бенazeприлом 10 мг и гидрохлортиазидом 12,5 мг (все больные АГ3). С увеличением степени повышения АД требуется большая доза исследуемого препарата или комбинированная гипотензивная терапия.

Выявлены следующие типы суточной кривой АД: тип «dipper» встречался у 25,0% пациентов, у 47,5% больных был выявлен тип «non dipper» и у 27,5% регистрировался тип «night picker». Следует отметить, что тип «non dipper» встречался в большей степени у больных со 2-й степенью повышения АД (14 больных), а тип «night picker» - только у больных с 3-й степенью повышения АД (11 человек). После проведенной терапии распределение суточного профиля АД выглядело следующим образом: тип «dipper» регистрировался у 82,5% человек, тип «non dipper» - у 17,5% (7 больных АГ3), тип «night picker» отсутствовал. Следовательно, под влиянием бенazeприла происходит коррекция суточного профиля АД за счет увеличения удельного веса физиологического типа «dipper», уменьшения типа «non dipper» и полной коррекции типа «night picker».

При проведении ЛДФ-граммы оценивали показатель микроциркуляции (ПМ), амплитуду низкочастотных (LF), высокочастотных (HF) и пульсовых (CF) колебаний кровотока, определяли внутрисосудистое

Таблица 1. Гемодинамические типы микроциркуляции в процессе терапии бенazeприлом, %

Гемодинамический тип	Степень АГ					
	1-я (n=6)		2-я (n=20)		3-я (n=14)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Спастический	33,3	-	45	15	50	21,5
Гиперемический	-	-	25	10	28,5	-
Спастико-гиперемический	-	-	15	25	14,4	35,7
Нормоциркуляторный	66,7	100	15	50	7,1	42,8

сопротивление (АСГ/ПМ).

У больных АГ1 преобладал нормоциркуляторный тип, что можно объяснить отсутствием значительных изменений в микроциркуляторном русле. Спастический тип (2 больных) характеризуется уменьшением ПМ, увеличением LF при снижении CF и повышением нейрогенной и миогенной активности, что отражает снижение притока крови в микроциркуляторное русло за счет спазма приносящих сосудов. Но степень спастических проявлений в этой группе была незначительной. На фоне терапии спастический тип микроциркуляции стал нормоциркуляторным за счет увеличения ПМ на 7,4 %, уменьшения миогенной активности на 2,3 % и увеличения внутрисосудистого сопротивления на 2,3 %, но все эти изменения были недостоверны. Таким образом, после лечения у всех больных этой группы наблюдался нормоциркуляторный тип микроциркуляции (табл. 1).

У больных со 2-й и 3-й степенью повышения АД (34 больных) помимо спастического и нормоциркуляторного регистрировались гиперемический и спастико-гиперемический типы. Преобладал спастический тип микроциркуляции, причем степень спастических явлений у этих больных была более выраженной, чем у пациентов с АГ1. У 11,8 % сохранялся нормоциркуляторный тип. Гиперемический тип характеризуется увеличением ПМ, преобладанием CF при снижении миогенной и нейрогенной активности, что свидетельствует об увеличении притока крови в микроциркуляторное русло. Следует отметить, что в рамках гиперемического типа появляется спастико-гиперемический тип, который отличается от гиперемического снижением амплитуды пульсовых колебаний при увеличении миогенной активности и повышении ПМ, что свидетельствует об увеличении притока крови в микроциркуляторное русло за счет увеличения объема веноулярного отдела при сохранении спазма приносящих сосудов. Появление новых типов микроциркуляции и усиление спастических явлений при спастическом типе связано с дальнейшим повышением АД. На фоне терапии у больных со спастическим типом наблюдалась положительная динамика в виде увеличения ПМ на 8,7 % ($p < 0,01$), уменьше-

ния миогенной активности на 12,2 % ($p < 0,01$), нейрогенной активности на 8,7% ($p < 0,05$) и снижения внутрисосудистого сопротивления на 14,3 % ($p < 0,01$), что отражает регресс спастических явлений в микроциркуляторном русле. Следует отметить, что на фоне терапии увеличился процент больных со спастико-гиперемическим типом. Это объясняется тем, что у некоторых больных со спастическим типом микроциркуляции произошла дилатация венул, тонус приносящих сосудов уменьшился, но не достиг нормальных значений. Уменьшилась миогенная активность на 29,4 % ($p < 0,01$), сердечный ритм флуктуаций увеличился на 55,5 % ($p < 0,01$). У больных с изначально спастико-гиперемическим типом не произошло изменения типа микроциркуляции. У больных с нормоциркуляторным типом ПМ увеличился на 8,3 % и оставался в рамках этого типа. У пациентов с гиперемическим типом микроциркуляции ПМ снизился на 5,1 % ($p < 0,05$), увеличилось внутрисосудистое сопротивление на 15,4 % ($p < 0,01$), что свидетельствует об уменьшении степени гиперемии.

Таким образом, с увеличением степени АГ растет число патологических типов микроциркуляции: спастического, гиперемического и спастико-гиперемического. Отсутствие спастико-стазического и стазического типов объясняется стабильной гемодинамикой и отсутствием тяжелой сопутствующей патологии и осложнений АГ, что являлось критериями отбора больных в исследование. На фоне терапии бенazeприлом уменьшилось количество больных со спастическим типом за счет перехода в спастико-гиперемический и нормоциркуляторный типы; уменьшилась частота гиперемического типа за счет перехода в нормоциркуляторный тип, который после лечения составил 47%.

При исследовании концентрации уровня нитритов и нитратов в плазме крови было выявлено, что у пациентов с АГ1 имело место повышение данного маркера на 23% ($p < 0,05$) по сравнению с нормой и соответственно гиперпродукция NO в организме. По мере утяжеления АГ наблюдалось снижение продукции NO на 57,7% ($p < 0,001$) у больных АГ2 и на 50,2% ($p < 0,001$) у пациентов с АГ3 (табл. 2). Таким

Таблица 2. Динамика нитритов и нитратов и HSP70 в процессе терапии бенazeприлом

Степень АГ	Нитриты и нитраты в плазме крови (норма – 9,76±0,8 нмоль/мл)		
	до лечения	после лечения	Δ%
1 – я	12,13±0,7 ¹	9,72±0,6 ³	-19,9
2 – я	4,13±0,4 ²	9,83±0,9 ⁵	138
3 – я	4,86±0,8 ²	11,08±1,5 ⁴	128
HSP70 (норма – 1,3±0,3 нг/мкг)			
1 – я	1,38±0,09	1,27±0,07	-8
2 – я	1,94±0,05 ¹	1,56±0,06 ³	-19,6
3 – я	2,12±0,03 ¹	1,48±0,09 ⁴	-30,2

1 - p<0,05, 2 - p<0,001 – достоверность различия по сравнению с нормой; 3 - p<0,05, 4 - p<0,01, 5 - p<0,001 – достоверность различия по сравнению с исходом.

образом, изменение продукции NO при развитии гипертонии имеет четкий двухфазный характер: повышение продукции NO на начальных стадиях АГ и снижение его продукции по мере прогрессирования АГ. Представленные результаты о сдвигах уровня нитритов и нитратов в плазме крови у больных с АГ1 полностью соответствуют данным предыдущих исследований.

У лиц молодого возраста с высоким нормальным АД по сравнению с лицами, у которых АД регистрировалось на нормальном или оптимальном уровне, отмечается увеличение продукции вазодилатора NO, причем с увеличением уровня АД усиливается продукция NO. Вероятно, на предгипертензивной и на ранней гипертензивной стадии повышение продукции NO имеет компенсаторное значение и ограничивает рост АД. В отличие от лиц с высоконормальным АД, у больных с развившейся АГ продукция NO существенно снижается. Это свидетельствует об увеличении степени дисфункции эндотелия по мере прогрессирования АГ. При этом уровень нитритов и нитратов в плазме и моче находится в достоверной обратной связи с систолическим и диастолическим АД [5].

Одним из механизмов нарушения синтеза NO при АГ, по-видимому, является усиление свободнорадикальных процессов и одновременное снижение антиоксидантной активности, которые наблюдаются у пациентов с высоконормальным АД [5]. Это соответствует современным представлениям о роли кислородных свободных радикалов в нарушении продукции NO и развитии дисфункции эндотелия при АГ [6]. Согласно этим представлениям, в условиях усиленной генерации свободных радикалов, которые характерны для АГ, равновесие между супероксидом

и NO смещается от вазодилаторного эффекта эндотелиального NO в направлении образования токсичного пероксинитрита, который стимулирует воспалительные процессы в сосудах, инициирует перекисное окисление липидов и ослабляет механизмы защиты от других свободных радикалов. Активация свободнорадикальных процессов предопределена на генетическом уровне и может выявляться у лиц, имеющих родителей-гипертоников, раньше, чем АД превысит нормальные показатели [7]. Уже на ранних стадиях АГ наблюдается избыточная продукция макрофагами цитокинов, обусловленная генетическим нарушением функции иммунной системы и другими факторами, например, самим повышенным АД. Цитокины стимулируют синтез индуцибельной NO-синтазы (iNOS). Индукция iNOS на ранних стадиях АГ имеет компенсаторное значение, поскольку ограничивает подъем АД, но в дальнейшем избыток NO подавляет активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и повреждает клетки сосудов, что приводит к снижению продукции NO, которое наблюдается у больных со 2-й и 3-й степенью повышения АД. В свою очередь компенсаторное умеренное повышение NO ведет к расслаблению гладкой мускулатуры сосудистой стенки и также к активации внутриклеточных цитопротективных белков HSP70 [6,8-10].

Наличие тесной прямой и обратной взаимосвязи между универсальным регулятором физиологических функций – NO и белками внутриклеточной защитной системы HSP70 позволило объединить их в единую «NO-HSP70»-систему. NO-зависимая активация HSP70 составляет важный механизм антистрессовой защиты клеток. Но не только NO способен влиять на синтез HSP70, возможна и обратная реакция – HSP70 могут подавлять экспрессию iNOS за счет снижения активности фактора транскрипции iNOS (NFκB) [11]. До начала терапии было выявлено увеличение уровня HSP70: у больных АГ1 – на 6,2 %, в группе АГ2 – на 49,2 % (p<0,05), у пациентов с АГ3 – на 63 % (p<0,05) по сравнению со здоровыми лицами. Нарастание уровня HSP70 по мере утяжеления АГ может быть объяснено компенсаторной реакцией, направленной на поддержание нормального уровня NO, а также на защиту клеток эндотелия и предотвращение явлений апоптоза [12]. Отличие в поведении системы синтеза HSP70 у больных с 1-й и 3-й степенью повышения АД можно связать с реакцией этой системы на хронический стресс (синдром тканевой гипоксии, воспаления, присоединение явлений сердечной недостаточности при формировании гипертонического сердца). Действительно, лейкоциты больных АГ3 в большей степени подвержены стрессопосредованным нейрогуморальным и эндокринным влияниям, что в свою очередь ведет к уве-

личению синтеза HSP70 в лейкоцитах периферической крови. Уровень внутриклеточного содержания HSP70 является маркером повреждения клетки, т. е. чем больше повреждение клетки, тем выше уровень защитных HSP70 в лейкоцитах периферической крови. Именно такая картина наблюдается у пациентов с 3-й степенью повышения АД по сравнению с пациентами с АГ1 (см. табл. 2). В связи с этим чрезвычайно важной в практическом отношении явилась демонстрация того, что пациенты с АГ реагируют на заболевание включением в лейкоцитах периферической крови системы стресс-белков HSP70, и эта реакция и их уровень имеют прогностическое значение.

На фоне терапии у пациентов с АГ1 отмечалось уменьшение уровня нитритов и нитратов в плазме крови на 19,9% ($p < 0,05$) до нормальных значений. У пациентов АГ2 и АГ3 наблюдалось повышение исходно сниженного уровня этих показателей: в группе АГ2 на 138% ($p < 0,001$) до нормального уровня, у больных АГ3 на 128% ($p < 0,01$) до умеренной гиперпродукции NO, которая, несомненно, в данном случае носит компенсаторный характер и направлена на вазодилатацию. Динамика NO в плазме крови коррелирует с изменением уровня HSP70 в лейкоцитах периферической крови на фоне терапии: у больных АГ1 этот показатель недостоверно снизился на 8% и приблизился к норме, у пациентов с АГ2 и АГ3 уровень HSP70 снизился на 19,6% ($p < 0,05$) и 30,2% ($p < 0,01$) соответственно при сохранении умеренной гиперпродукции этих защитных белков, что является благоприятным прогностическим признаком и, в свою очередь, позволяет положительно оценить результаты лечения. Обращает на себя внимание факт, что чем больше тяжесть АГ, тем более эффективно бенazeприл ограничивал повышение уровня HSP70, маркера клеточного повреждения.

При проведении статической кампиметрии в группе с 1-й степенью повышения АД контрастная чувствительность достоверно отличалась от нормы в области 1° от центра у 39% пациентов, в 5° – у 44% больных, в 10° – у 51% обследованных ($p < 0,05$). Цветовая чувствительность была нарушена в области 1° от центра у 46% пациентов, в 5° и 10° – у 51% и 62% больных соответственно ($p < 0,05$).

В группе АГ2 достоверные нарушения контрастной чувствительности в области 1° наблюдались у 42% пациентов, в 5° – у 49% больных и в 10° у 66% обследованных лиц ($p < 0,05$). У этих пациентов время СМР на все стимулы превышало нормальные значения в каждой тестируемой зоне ($p < 0,05$) (рис. 1). При исследовании цветовой чувствительности было выявлено достоверное увеличение времени сенсомоторной реакции по сравнению с нормой в области 1° от центра у 52% больных, в 5° – у 57% пациентов

и в 10° – 72% больных ($p < 0,05$). При этом время СМР на все стимулы превышало нормальные значения в каждой тестируемой зоне ($p < 0,05$), что свидетельствует о более выраженных ишемических изменениях сетчатки по сравнению с группой АГ1.

В группе АГ3 достоверное снижение контрастной чувствительности на 1° от центра наблюдалось у 66% больных, в 5° – у 72% пациентов, в 10° – у 82% обследованных лиц ($p < 0,05$). У этих пациентов время СМР на ахроматические стимулы разной яркости достоверно превышало нормальные значения в каждой тестируемой зоне ($p < 0,05$). Цветовая чувствительность была нарушена в 1° от центра у 70% пациен-

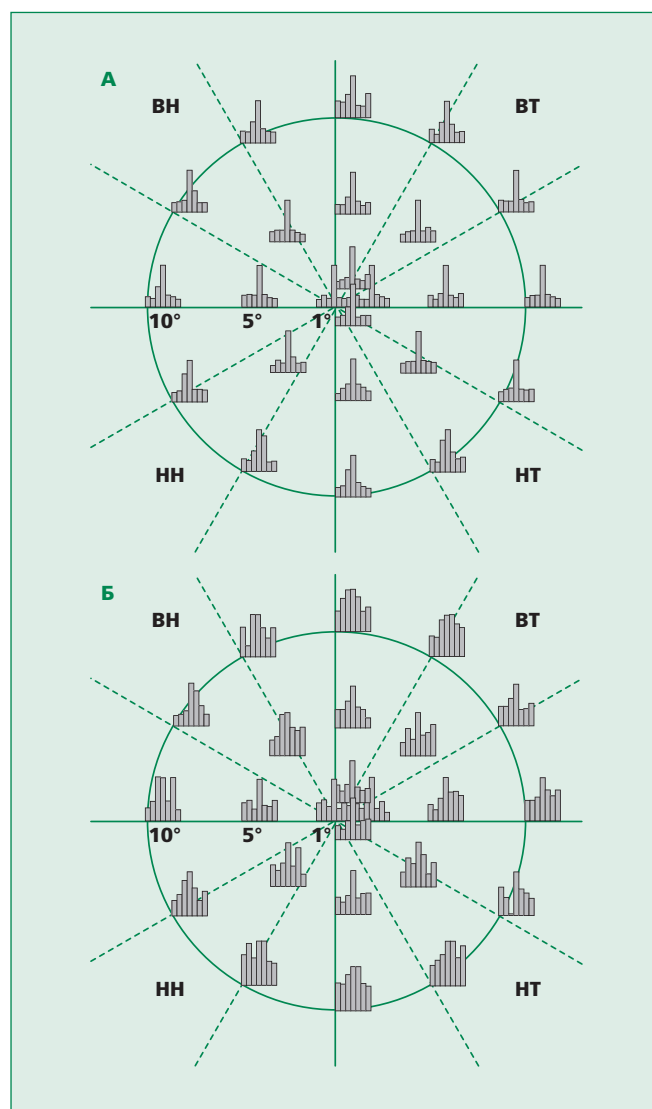


Рис. 1. Схема топографии контрастной чувствительности в области 1° , 5° и 10° в норме (А) и у пациента со 2-й степенью повышения АД (Б). Здесь и на рис. 2, 3 на круговой диаграмме графически представлена область сетчатки, разделенная на 4 квадранта соответственно в 1° , 5° , 10° : ВН – верхненазальный; НН – нижненазальный; ВТ – верхнетемпоральный; НТ – нижнетемпоральный квадранты.

тов, в 5° и 10° – у 76 и 88% больных соответственно ($p < 0,05$). При этом время СМР на все стимулы достоверно превышало нормальные значения в каждой тестируемой зоне и было более выраженным по сравнению с другими клиническими группами.

Таким образом, у больных АГ2 и АГ3 выявляются более существенные изменения контрастной и цветовой чувствительности, что характеризует прогрессирование степени ишемизации сетчатки в процессе повышения АД и тем самым отражает тяжесть течения заболевания.

На фоне лечения бенazeприлом отмечалось улучшение цветовой и контрастной чувствительности в зависимости от локализации стимулов и степени нарушения чувствительности (рис. 2, 3). Так как степень нарушения контрастной и цветовой чувствительности может быть различной в зависимости от топографических особенностей кровоснабжения сетчатки, мы анализировали данные, полученные предъявлением стимулов на разном удалении от центра (1°, 5°, 10°) и в разных квадрантах поля зрения.

В группе АГ1 чувствительность к ахроматическим стимулам улучшилась у 92% ($p < 0,05$) пациентов в области 1° в верхне- и нижненазальных квадрантах; у 88% ($p < 0,05$) – в области 5° в верхне- и нижнетемпоральных квадрантах, в области 10° – в верхненазальном и нижнетемпоральном квадрантах у 81% ($p < 0,05$) пациентов. При этом в верхненазальном квадранте в области 1° время СМР нормализовалось. Чувствительность к голубым стимулам достоверно улучшилась у 89% больных в области 1° в верхненазальном квадранте (время СМР нормализовалось). В области 5° и 10° достоверное улучшение чувствительности к голубым стимулам наблюдалось во всех квадрантах, за исключением верхнетемпорального; при этом время СМР уменьшилось в области 5° у 87% ($p < 0,05$) пациентов в верхненазальном квадранте и у 79 и 72% больных ($p < 0,05$) в нижненазальном и нижнетемпоральном квадрантах соответственно. В области 10° улучшение цветовой чувствительности наблюдалось у 74% ($p < 0,05$) пациентов в верхненазальном квадранте и у 66 и 56% ($p < 0,05$) больных в нижненазальном и нижнетемпоральном квадрантах соответственно.

В группе АГ2 чувствительность к ахроматическим стимулам улучшилась в области 5° в верхнетемпоральном и верхненазальном квадрантах у 78 и 67% ($p < 0,05$) пациентов соответственно. В области 10° улучшение наблюдалось в нижних темпоральном и назальном квадрантах у 66 и 65% ($p < 0,05$) больных соответственно. Чувствительность к голубым стимулам увеличилась на 1° в нижнетемпоральном квадранте у 77% ($p < 0,05$) пациентов, в верхнем и нижнем назальном квадрантах у 73% ($p < 0,05$) больных;

на 5° – у 74 и 68% ($p < 0,05$) обследованных в нижненазальном и нижнетемпоральном квадрантах соответственно.

В группе АГ3 имела место положительная динамика чувствительности к ахроматическим стимулам в области 1° в нижнетемпоральном и нижненазальном квадрантах у 76 и 60% ($p < 0,05$) пациентов соответственно. В области 5° улучшение наблюдалось в верхне- и нижнетемпоральных квадрантах у 60 и 54%

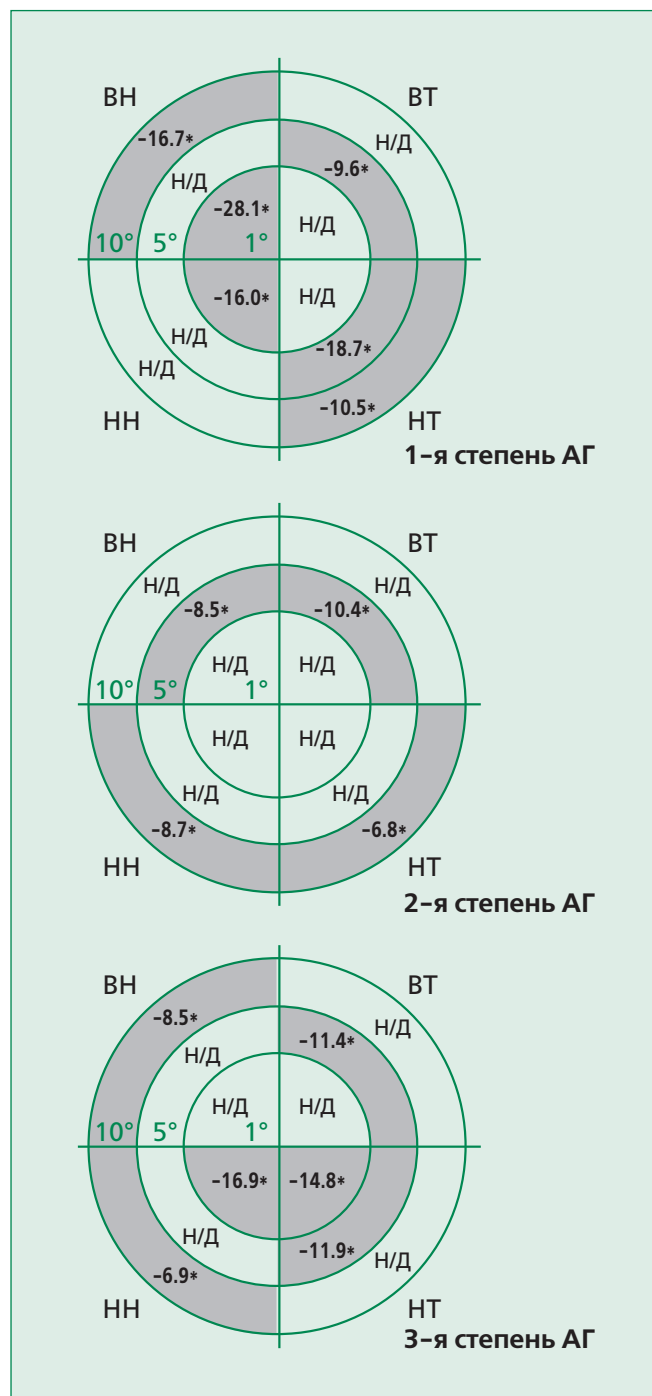


Рис. 2. Динамика времени сенсомоторной реакции (Δ%) у больных АГ на фоне лечения бенazeприлом (контрастная чувствительность). * $p < 0,05$

($p < 0,05$) больных соответственно. В области 10° такая же динамика наблюдалась в верхненазальном квадранте у 54% ($p < 0,05$) пациентов, в нижненазальном – у 46% ($p < 0,05$) больных. Чувствительность к голубым стимулам улучшилась на 1° в верхнетемпоральном квадранте у 72% ($p < 0,05$) пациентов, в нижнетемпоральном квадранте – у 68% ($p < 0,05$) больных, в верхненазальном и нижненазальном квадрантах – у 64% ($p < 0,05$) обследованных лиц. В области 5° чувствительность улучшилась в

верхне-темпоральном квадранте у 62% ($p < 0,05$) пациентов, в нижнетемпоральном и верхненазальном квадрантах – у 60 и 56% ($p < 0,05$) больных соответственно. В области 10° достоверное улучшение чувствительности наблюдалось в нижнетемпоральном квадранте у 56% больных ($p < 0,05$).

Таким образом, с увеличением степени тяжести АГ усугубляются процессы ишемизации, нарушения перфузии сетчатки, что отражается в увеличении времени СМР по данным топографии в контрастной и цветовой чувствительности.

При офтальмоскопии у всех пациентов наблюдалось уменьшение калибра артерий, неравномерность и увеличение калибра, полнокровие вен, их извитость, причем степень этих изменений увеличивалась по мере повышения АД. В группе АГ2 симптом Салюса-Гунна I степени наблюдался у 56% больных и II степени – у 44% пациентов. Соотношение калибра артерий и вен составляло 1:2,5. У пациентов с АГ3 симптом «медной проволоки» наблюдался у 88% обследованных, симптом Салюса-Гунна II степени – у 67% больных, III степени – у 33% пациентов. У 2 пациентов были выявлены очаги ишемии «cotton-wool». Улучшение офтальмоскопической картины на фоне лечения наблюдалось во всех группах. Основным признаком улучшения являлось уменьшение полнокровия и извитости вен. У 2 больных с выявленными до лечения очагами ишемии «cotton-wool» отмечено уменьшение размеров очагов на фоне лечения.

При сравнительном анализе офтальмоскопической картины и данных топографии контрастной и цветовой чувствительности установлено, что степень увеличения времени СМР не всегда соответствует тяжести поражения глазного дна, так как метод контрастной чувствительности позволяет выявить те изменения, которые еще не определяются при офтальмоскопии. Локализация очаговых изменений на глазном дне соответствовала топографии нарушений, наблюдаемых при исследовании контрастной и цветовой чувствительности. Нарушение функции темновых и световых каналов нарастало с увеличением тяжести органических изменений поражений сосудов сетчатки, вызывающих, в свою очередь, ишемизацию различных ее отделов. Таким образом, с увеличением степени тяжести АГ усугубляются процессы ишемизации, нарушения перфузии сетчатки, что отражается в увеличении времени СМР по данным топографии контрастной и цветовой чувствительности.

Нами установлено, что положительная динамика времени СМР отмечается раньше, чем положительные изменения при офтальмоскопии, а возможность ее количественной оценки может являться дополнительным критерием эффективности гипотензивной терапии и степени ее влияния на орган зрения как на

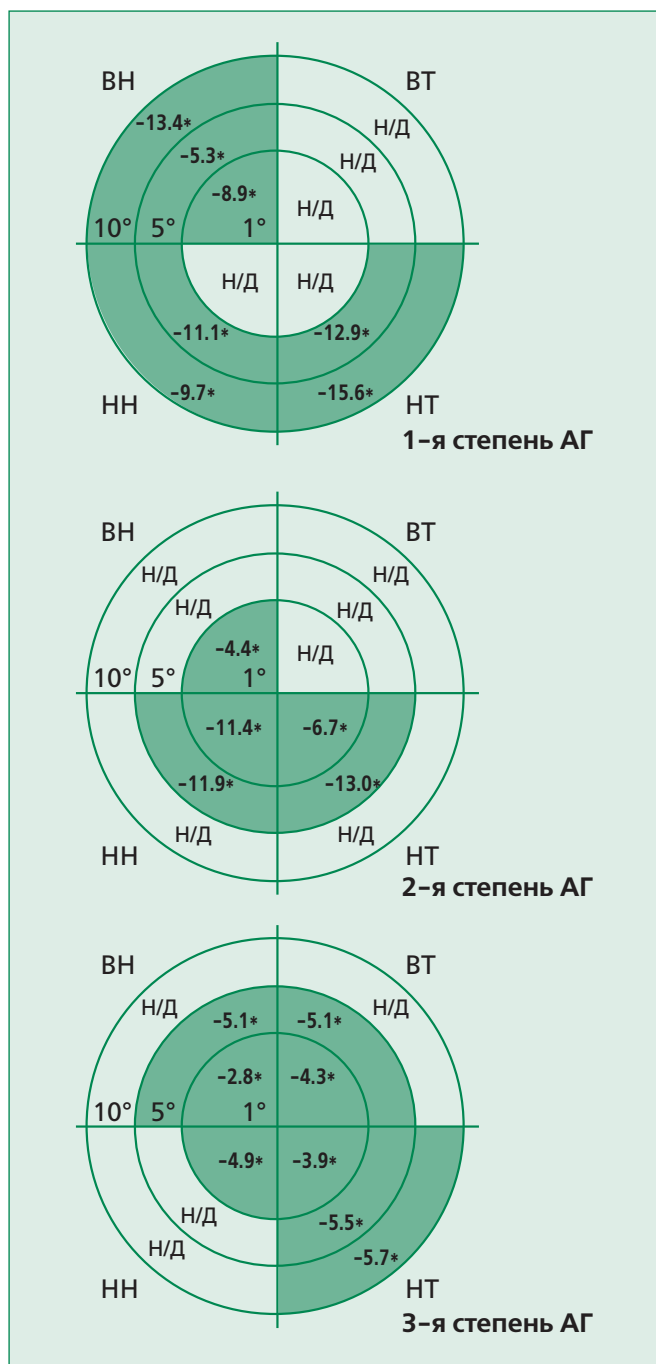


Рис 3. Динамика времени сенсомоторной реакции ($\Delta\%$) у больных АГ на фоне лечения бенazeприлом (цветовая чувствительность – голубые стимулы). * $p < 0,05$

орган-мишень. Полученные результаты позволяют опровергнуть положение о невозможности оценки изменений на глазном дне как у здоровых лиц старше 50 лет, так и у больных неосложненной АГ и свидетельствуют о преждевременности исключения органа зрения из списка органов-мишеней. Необходимо использовать современные методы определения функционального состояния органа зрения.

Выводы

1. Метод контрастной и цветовой чувствительности выявляет более ранние нарушения тканевой перфузии сетчатки, чем офтальмоскопия. Он помогает количественно определить эти нарушения в виде изменения времени СМР, что позволяет оценить эффективность гипотензивной терапии и ее влияние на орган зрения как на орган-мишень. На фоне терапии бенazeприлом укорачивается время СМР, что свидетельствует о положительном его влиянии на состояние ретинального кровотока.

2. На фоне терапии бенazeприлом улучшается

функциональное состояние эндотелия, что проявляется нормализацией эндотелиальной продукции NO. Препарат ограничивает клеточное повреждение, маркером которого является уровень внутриклеточного HSP70. В большей степени цитопротекторный эффект бенazeприла проявляется при более тяжелых степенях АГ.

3. На фоне терапии бенazeприлом происходит коррекция суточного профиля АД за счет увеличения удельного веса физиологического типа "dipper", уменьшения типа "non dipper" и полной коррекции типа "night picker". В процессе титрации доз препарата и его комбинации с гидрохлортиазидом у всех больных достигнуты целевые цифры АД.

4. На фоне терапии уменьшилось количество больных со спастическим типом микроциркуляции, не усугублялась гиперемия у больных с гиперемическим типом, но увеличивался процент пациентов со спастико-гиперемическим типом. У больных с нормоциркуляторным типом достоверной динамики показателей микрокровоотока не выявлено.

Литература

- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). М. 2004.
- 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003;21:1011-1053
- Cuspidi C, Massa G, Salerno M et al. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative fundoscopic examination? Ital Heart J. 2001; 2:702-706.
- Шамшинова А.М., Яковлева А.А., Романова Е.В. Клиническая физиология зрения: сборник научных трудов МНИИГБ им. Гельмгольца. М. 2002: 372-380.
- Lyamina N.P., Dolotovskaya P.V., Lyamina S.V., Malyshev I.Yu., Manukhina E.B. Nitric oxide production and intensity of free radical processes in young men with high normal and hypertensive blood pressure. Med. Sci. Monitor. 2003; 9 (7): 304-310.
- Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Долотовская П.В., Лямина С.В., Машина С.Ю., Покидышев Д.А., Малышев И.Ю. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в развитии артериальной гипертензии. Кардиология 2002; 11: 73-84.
- Lacy F., O'Connor D.T., Schmid-Schonbein G.W. Plasma hydrogen peroxide production in hypertensives and normotensive subjects at genetic risk of hypertension. J Hypertens 1998; 16: 291-303.
- Puddu P., Puddu G.M., Zaca F., Muscarelli A. Endothelial dysfunction in hypertension. Acta Cardiol. 2000; 55: 221-232.
- Wu C.C., Yen M.H. Nitric oxide synthase in spontaneously hypertensive rats. Biomed. Sci. 1997; 4: 249-255.
- Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Бувальцев В.И. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции. Кардиоваск. Тер. и Проф. 2003; 2(4): 26-30.
- Бувальцев В.И., Байда Л.А., Покидышев Д.А., Смирин Б.В., Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Состояние эндогенной защитной системы «NO-HSP70» у генетически гипертензивных и нормотензивных крыс и возможности ее модулирования современными бета-блокаторами. Рос. Кард. Ж. 2002; 6: 36-40.
- Gabai VL, Meriin AB, Yaglom JA, Volloch VZ, Sherman MY Role of HSP70 in regulation of stress kinase JNK: implications in apoptosis and aging. FEBS Lett 1998; 438: 1-4.

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КАРВЕДИЛОЛА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Л.И. Маркова, А.И. Радзевич

Кафедра терапии №1 факультета постдипломного образования
Московского государственного медико-стоматологического университета

Гемодинамические эффекты карведилола у больных артериальной гипертонией

Л.И. Маркова, А.И. Радзевич

Кафедра терапии №1 факультета постдипломного образования Московского государственного медико-стоматологического университета

Цель. Оценка влияния карведилола (Таллитон, Эгис, Венгрия) на суточный профиль артериального давления (АД), структурно-функциональное состояние левого желудочка (ЛЖ) и церебральную гемодинамику у больных артериальной гипертонией (АГ) II-III степени.

Материал и методы. 30 больных (10 мужчин, 20 женщин, средний возраст – $51,9 \pm 7,9$ лет) с АГ II-III степени (ВНОК, 2004 г.) с исходными нарушениями суточного профиля АД, церебральной гемодинамики, структурно-функциональными нарушениями левого желудочка на протяжении 6 мес принимали карведилол в суточной дозе 25-75 мг. Состояние гемодинамики оценивалось с помощью суточного мониторирования АД, доплер-ЭхоКГ, ультразвуковой доплерографии экстракраниальных сосудов.

Результаты. Установлено корригирующее действие карведилола на нарушенный суточный профиль АД, церебральную гемодинамику. В результате лечения отмечен регресс гипертрофии ЛЖ с преимущественным уменьшением толщины межжелудочковой перегородки, а также трансформация концентрической гипертрофии ЛЖ в эксцентрический вариант.

Заключение. Длительная терапия карведилолом больных АГ II-III степени обеспечивает устойчивый контроль АД, оказывает кардиопротективный эффект и улучшает мозговое кровообращение.

Ключевые слова: карведилол, артериальная гипертония, суточный профиль АД, структурно-функциональные нарушения ЛЖ, церебральный кровоток.

РФК 2006; 3: 12-18

Hemodynamic effects of carvedilol in patients with arterial hypertension

L.I. Markova, A.I. Radzevich

Chair of therapy №1, Faculty of postgraduate education, Moscow State University of Medicine and Stomatology

Aim. To evaluate the influence of carvedilol (Talliton, Egis, Hungary) on daily profile of blood pressure (BP), anatomical and functional conditions of left ventricle (LV) and cerebral circulation in patients with arterial hypertension (AH), stage II-III.

Material and methods. 30 patients (10 men, 20 women, average age $51,9 \pm 7,9$ y.o.) with AH II-III stage (RSSC, 2004) and with initially affected daily profile of BP, cerebral circulation, anatomical and functional disorders of LV took carvedilol 25-75 mg/d during 6 months. Hemodynamics was estimated by ambulatory BP monitoring, Doppler Echocardiography, and ultrasound Dopplerography of extra cranial vessels.

Results. A normalizing effect of carvedilol on abnormal daily profile of BP and cerebral circulation was determined. The treatment resulted in the regress of LV hypertrophy with predominant reduction of interventricular septum thickness and also the transformation of concentric LV hypertrophy in excentrical one.

Conclusion. Long-term therapy with carvedilol in patients with AH II-III stage provides a stable BP control and cardioprotective effect, improves cerebral circulation.

Key words: carvedilol, arterial hypertension, daily profile of BP, anatomical and functional disorders of LV, cerebral circulation.

Rational Pharmacother. Card. 2006; 3: 12-18

Важной терапевтической стратегией в отношении больных артериальной гипертонией (АГ) является уменьшение периферических эффектов симпатической нервной системы путём блокады адренорецепторов, прежде всего в сердце и сосудах. С этой целью широко применяются бета-адреноблокаторы (ББ), которые являются конкурентными ингибиторами катехоламинов [1]. Данные многочисленных исследований подтверждают их высокую эффективность в лечении больных АГ. Но наряду с преимуществами имеются и общеизвестные противопоказания приме-

нения ББ, отчасти обусловленные способностью препаратов вызывать периферическую вазоконстрикцию, что в ряде случаев ограничивает их применение. В связи с этим становится обоснованным применение ББ, обладающих вазодилатирующими свойствами, так как повышение общего периферического сопротивления является определяющим гемодинамическим механизмом, способствующим стабилизации повышенного артериального давления (АД). С этих позиций несомненный интерес представляет карведилол, сочетающий свойства неселективной

блокады бета-адренорецепторов и блокады альфа-1-адренорецепторов, что обеспечивает эффект артериальной вазодилатации [3]. Дополнительный вазодилатирующий эффект карведилола обусловлен его влиянием на эндотелиальную функцию путём потенцирования высвобождения простагландинов и оксида азота [7]. В настоящее время карведилол применяется не только для лечения больных ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, но и артериальной гипертонией. В ряде исследований продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность этого препарата [6]. Особенностью карведилола является наличие в его структуре карбазольной группы, которая определяет его антиоксидантную активность, благодаря чему препарат проявляет выраженное органопротективное действие [3,6,7]. По выраженности данного эффекта карведилол превосходит другие ББ. Целью настоящего исследования явилась оценка влияния карведилола (Таллитон, Эгис, Венгрия) на показатели суточного профиля АД, структурно-функциональное состояние левого желудочка (ЛЖ), церебральную гемодинамику у больных АГ II-III степени.

Материал и методы

В исследование исходно было включено 35 больных, страдающих АГ II-III степени, высокой и очень высокой степени риска (по классификации Всероссийского научного общества кардиологов, 2004). У 40% включённых в исследование больных АГ была диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия напряжения, II функциональный класс – 10 больных, постинфарктный кардиосклероз (более года) – 4 человека, нарушения ритма сердца (по данным поликлинической документации) в виде политопной экстрасистолии, пароксизмальной мерцательной аритмии, суправентрикулярной тахикардии – 9 больных. Из исследования исключались больные с симптоматической АГ, а также с заболеваниями, влияющими на структуру и функцию миокарда, церебральный кровоток и требующими приёма дополнительных медикаментозных средств. В ходе исследования 3 человека выбыли из-за несоблюдения протокола, ещё 2 больным потребовалась отмена лечения из-за побочных эффектов в виде головной боли, сонливости, лекарственного дерматита.

Завершили исследование 30 больных (10 мужчин, 20 женщин, средний возраст $51,93 \pm 7,96$ лет, продолжительность заболевания – $16,4 \pm 3,4$ года). Уровень АД, измеренный методом Короткова, составил для систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) $172,00 \pm 9,05$ мм рт.ст. и $108,36 \pm 10,01$ мм рт.ст. соответственно. У всех больных сохранялся синусовый ритм, зарегистрированные нарушения

ритма сердца (по результатам проведенного суточного мониторирования ЭКГ) были гемодинамически незначимы. Все больные имели нарушения показателей суточного профиля АД и церебральной гемодинамики, гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) средней и выраженной степени, рассчитанной по индексу массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). В качестве верхней границы нормы ИММЛЖ использовались значения, рекомендованные Европейским обществом по артериальной гипертонии и Европейским обществом кардиологов (2003): 110 г/м^2 для женщин и 125 г/м^2 для мужчин.

Не менее чем за 2 нед до исследования отменялись принимаемые ранее препараты за исключением гипотиазида в суточной дозе 12,5 мг, длительность приёма которого в сочетании с карведилолом составила более 6 мес. За этот период больные проходили базовое обследование, в случае существенного подъёма АД больным назначались короткодействующие антигипертензивные препараты.

Начальная суточная доза карведилола (Таллитона) исходно составила 25 мг однократно. При отсутствии снижения САД на 10% и ДАД на 5% от исходного уровня дозу препарата каждые 2 нед увеличивали на 25 мг. Максимальная суточная доза составила 75 мг и потребовалась преимущественно больным, страдающим АГ III степени. Целевым уровнем клинического АД на фоне проводимой терапии считали АД $\leq 140/90$ мм рт.ст. После достижения целевых значений АД больные продолжали лечение препаратом в тех дозах, на которых они были достигнуты. Длительность терапии составила 6 мес. Всем пациентам исходно, через 4 нед, 3 мес и в конце исследования проводили суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию, ультразвуковую доплерографию экстракраниальных сосудов.

СМАД выполняли с помощью прибора Cardio Tens 01 (Венгрия). Исследование начинали в 9:00 ч. Измерения АД осуществлялись каждые 15 мин в дневное время и каждые 30 мин в ночное время. Дневной и ночной периоды устанавливались для каждого пациента индивидуально в зависимости от ритма сна и бодрствования. Мониторирование АД проводили не менее 27 ч, исключая из расчётов первые 3 ч, за которые, как правило, происходит привыкание пациента к прибору.

Анализировались следующие показатели: среднесуточное САД и ДАД в мм рт.ст. (ср. сут. САД, ср. сут. ДАД); среднедневные и средненочные показатели САД и ДАД в мм рт.ст. (ср. дн. САД, ср. дн. ДАД; ср. н. САД, ср. н. ДАД); временной гипертонический индекс (ВГИ) для САД и ДАД в дневное и ночное время (ВГИ САД ср. дн., ВГИ ДАД ср. дн.; ВГИ САД ср. н., ВГИ ДАД ср. н.). Оценивалась вариабельность АД в

дневное и ночное время для САД и ДАД в мм рт. ст. (вар. САД ср.дн., вар. ДАД ср.дн.; вар. САД ср.н., вар. ДАД ср.н.) и среднесуточная частота сердечных сокращений (ЧСС). Нормальными значениями считали АД ниже 130/80 мм рт. ст. в среднем за сутки, ниже 140/90 мм рт. ст. днём и ниже 120/70 мм рт. ст. ночью. Значения ВГИ > 30% в соответствии с рекомендациями Американского гипертонического общества (1996) свидетельствовали о наличии АГ. В исследовании использовали значения вариабельности, предложенные Л.И. Ольбинской и соавт. (1998) (табл. 1).

Таблица 1. Нормальные значения вариабельности АД

Вариабельность АД, мм рт. ст.	Сутки	День	Ночь
САД	<15, 2	<15, 5	<14, 8
ДАД	<12, 3	<13, 3	<11, 3

Исследование структурно-функционального состояния миокарда проводилось методом трансторакальной ЭхоКГ на аппаратах фирм «Toshiba» SSH-140-A-B (Япония) и «General-Elektrik-Vniem» US-RT-X 400 (США) с использованием режимов двух- и одномерной эхокардиографии по стандартной методике в соответствии с рекомендациями Комитета по номенклатуре и стандартизации Американской ассоциации эхокардиографии [8]. В автоматическом режиме определяли конечный систолический и диастолический размеры и объёмы ЛЖ (КСР, КДР, КСО, КДО), ударный объём ЛЖ (УО), минутный объём (МО), фракцию выброса ЛЖ (ФВ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в конце диастолы, массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС ЛЖ) рассчитывали по формуле: $ОТС\ ЛЖ = (ТЗСЛЖ + ТМЖП) / КДР$, где ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу.

На основании значений ИММЛЖ и ОТС выделяли следующие типы геометрии левого желудочка при АГ: нормальная - ИММЛЖ $\leq N$, ОТС < 0,45; концентрическая гипертрофия ЛЖ (кГЛЖ) – ИММЛЖ > N, ОТС > 0,45; концентрическое ремоделирование (к.р.ЛЖ) – ИММЛЖ – N, ОТС > 0,45; эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (эГЛЖ) – ИММЛЖ > N, ОТС < 0,45 [4].

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по результатам исследования трансмитрального диастолического кровотока в импульсном доплеровском режиме из апикального доступа в четырёхкамерной по-

зиции. Определяли следующие показатели: V_e (м/с) – максимальная скорость раннего диастолического наполнения; V_a (м/с) – максимальная скорость трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия; V_e/V_a – отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ; IVRT (с) – время изоволюмического расслабления ЛЖ; DT (с) – время замедления раннего диастолического наполнения.

Изучение мозгового кровотока проводилось с помощью доплерографии в экстракраниальном отделе внутренних сонных артерий (ВСА), позвоночных артерий (ПА), общих сонных артериях (ОСА), непосредственно участвующих в кровоснабжении головного мозга. Определялись следующие показатели: V_{ps} – пиковая систолическая скорость кровотока; V_{ed} – максимальная диастолическая скорость; $TAMX$ – усреднённая по времени максимальная скорость кровотока за 5 сердечных циклов; RI – индекс периферического сопротивления; PI – индекс пульсации [2].

Результаты исследования оценивались с помощью стандартных методов вариационной статистики с использованием пакета программ «STATISTICA 6,0». Применялись стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок) и критерии значимости. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате 6-месячной терапии карведилолом в сочетании с гипотиазидом, было отмечено улучшение клинического состояния всех обследованных больных. Препарат хорошо переносился больными, констатирована приверженность больных лечению карведилолом (пациенты продолжали принимать препарат после завершения исследования). У 5 больных такие побочные эффекты как слабость, головокружение и тошнота исчезли через неделю приёма и не потребовали отмены карведилола. У одного больного препарат был отменен из-за развития лекарственного дерматита, а у другого больного из-за стойкой головной боли и сонливости. Для достижения целевых значений АД увеличение суточной дозы до 50 мг потребовалось 13 пациентам, до 75 мг – 15 больным (страдающим АГ III степени), 25 мг продолжили принимать 2 пациента. Через 4 недели лечения целевые цифры офисного АД отмечались у 50% больных. В течение 6 мес лечения уровень САД и ДАД снизился достоверно на 18,9 и 17,3% соответственно ($p < 0,05$). Целевой уровень офисного АД к 6-му месяцу лечения был достигнут у 80% больных.

При анализе исходных показателей СМАД (табл. 2) в целом было выявлено повышение всех

Таблица 2. Параметры показателей суточного профиля АД больных АГ II-III степени на фоне терапии карведилолом в сочетании с гипотиазидом ($M \pm m$)

Показатель	Карведилол				
	исходно n=35	через 4 нед. n=30	через 6 мес. n=30	Δ % через 4 нед.	Δ % через 6 мес.
Ср.сут.САД, мм рт. ст.	162.00 $\pm$ 5.95	143.00 $\pm$ 6.12*	137.05 $\pm$ 5.90*	-11.70*	-15.40*
Ср.сут.ДАД, мм рт. ст.	103.15 $\pm$ 6.79	90.51 $\pm$ 6.20*	87.49 $\pm$ 5.71*	-12.31*	-15.22*
Ср. дн.САД, мм рт. ст.	165.85 $\pm$ 6.10	145.80 $\pm$ 6.40*	137.65 $\pm$ 6.00*	-12.13*	-17.04*
Ср.дн. ДАД, мм рт.ст.	104.30 $\pm$ 5.80	91.49 $\pm$ 5.12*	85.70 $\pm$ 4.92**	-12.32*	-17.83**
Ср.н.САД, мм рт. ст.	150.00 $\pm$ 5.50	135.05 $\pm$ 4.95*	129.50 $\pm$ 5.10*	-9.92*	-13.71*
Ср.н. ДАД, мм рт.ст.	98.70 $\pm$ 6.10	89.56 $\pm$ 5.90*	85.40 $\pm$ 5.11*	-9.34*	-13.43*
ВГИ САД дн., %	72.10 $\pm$ 7.95	54.00 $\pm$ 7.15***	32.50 $\pm$ 6.11***	-25.13***	-54.91***
ВГИ ДАД дн., %	66.42 $\pm$ 8.10	44.22 $\pm$ 7.18***	30.93 $\pm$ 6.52***	-33.42***	-53.41***
ВГИ САД н., %	68.56 $\pm$ 9.30	55.19 $\pm$ 8.17**	34.65 $\pm$ 7.00***	-19.54**	-49.51***
ВГИ ДАД н., %	59.10 $\pm$ 7.80	43.90 $\pm$ 7.02**	38.15 $\pm$ 6.92***	-22.34**	-35.40***
Вар. САД дн., мм. рт.ст.	20.50 $\pm$ 2.50	15.80 $\pm$ 2.30**	14.18 $\pm$ 1.92***	-22.92**	-30.81***
Вар. ДАД дн., мм. рт.ст.	19.80 $\pm$ 2.16	14.00 $\pm$ 2.50***	13.79 $\pm$ 2.00***	-29.32***	-30.43***
Вар. САД н., мм рт.ст.	17.12 $\pm$ 1.99	14.10 $\pm$ 2.02**	13.20 $\pm$ 1.85**	-17.64**	-22.93**
Вар. ДАД н., мм рт.ст.	16.00 $\pm$ 2.55	13.79 $\pm$ 2.45*	12.46 $\pm$ 2.10**	-13.80*	-22.13**
ЧСС ср.сут., уд/мин	72.00 $\pm$ 6.5	57.01 $\pm$ 5.50**	52.60 $\pm$ 5.10***	-20.83**	-26.90***

* $p < 0.05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0.001$ относительно исходного уровня, Δ % - изменение показателя в % относительно исходного значения.

показателей, отражающих прессорную нагрузку АД за сутки, день и ночь.

У обследуемых больных отмечалось уменьшение различий между среднедневным и средненочным уровнем АД, а также между показателями вариабельности АД в период бодрствования и отдыха, что рассматривается как фактор риска развития ассоциированных клинических состояний [11].

Через 4 нед приёма отмечен достаточный корректирующий эффект в отношении показателей суточного профиля АД. За указанный период отмечено достоверное снижение среднесуточного, среднедневного, средненочного САД и ДАД. Карведилол достоверно снижал за 4 нед лечения все показатели «нагрузки давлением», но в ночное время удавалось приблизиться к нормативным величинам лишь к 6-му месяцу терапии. За 6-месячный период лечения достоверная положительная динамика показателей суточного профиля АД в виде нормализации и снижения показателей «нагрузки давлением», снижения повышенной вариабельности АД в разное время суток отмечена у 78% больных. Установлено статистически значимое снижение САД и ДАД в течение суток на фоне уменьшения ВГИ более 50% от исходных величин. Более выраженная динамика всех показателей СМАД констатирована в дневное время суток. ЧСС достоверно снизилась на 26,9% (табл. 2).

Корректирующий эффект карведилола на показа-

тели суточного профиля АД как при 4-недельной терапии, так и при 6-месячном лечении обусловлен эффективной вазодилатацией бета-блокатором за счёт блокады альфа-адренорецепторов сосудистого русла. На фоне лечения препаратом обеспечивается равномерное снижение САД и ДАД, более выраженное в дневные часы, обусловленное снижением общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), следствием чего является достижение нормального циркадного ритма АД у большинства исследуемых больных.

Объёмные показатели и размеры ЛЖ исходно были увеличены. Размер левого предсердия был увеличен у 75% больных и составлял в среднем $4,41 \pm 0,29$ см, что обусловлено включением в исследование больных АГ с ассоциированными клиническими проявлениями (ИБС). У всех больных была выявлена ГЛЖ, которая характеризовалась увеличением ТМЖП, ТЗСЛЖ (или одной из стенок) и, соответственно, ММЛЖ (табл. 3). Средние значения ТМЖП составили $1,37 \pm 0,29$ см, ТЗСЛЖ – $1,35 \pm 0,27$ см, ММЛЖ – $295,67 \pm 19,16$ г, ИММЛЖ – $149,99 \pm 22,00$ г/м². В зависимости от значений ОТС и величины ИММЛЖ выделяли больных с КГЛЖ и ЭГЛЖ. Диагностированная у 2 больных асимметрическая ГЛЖ рассматривалась как вариант концентрической ГЛЖ. Именно этот вариант ГЛЖ является наиболее неблагоприятным в отношении развития сердечно-сосу-

Таблица 3. Изменения гемодинамических и структурно-функциональных показателей ЛЖ у больных АГ II-III степени на фоне лечения карведилолом в сочетании с гипотиазидом ($M \pm m$)

Показатель	Исходные данные, n=35	Через 4 нед, n=33	Через 6 мес, n=30	$\Delta\%$ через 4 нед	$\Delta\%$ через 6 мес
САД кл., мм рт. ст.	172.00 $\pm$ 9.05	141.39 $\pm$ 9.00	139.49 $\pm$ 8.05	-17.80**	-18.90 **
ДАД кл., мм рт. ст.	108.36 $\pm$ 10.01	94.49 $\pm$ 9.10	89.65 $\pm$ 8.10	-12.80*	-17.30 **
ЧСС, уд/мин	78.55 $\pm$ 10.00	68.73 $\pm$ 8.12	64.41 $\pm$ 3.15	-12.50*	-18.00 **
ОПСС, дин/см $\cdot$ с 2	1950.50 $\pm$ 190.90	1784.71 $\pm$ 120.00	1755.50 $\pm$ 100.60	-8.50*	-10.00*
СИ, л/мин $\cdot$ м 2	3.89 $\pm$ 0.68	3.57 $\pm$ 0.56	3.29 $\pm$ 0.42	-8.20*	-15.40*
КДО, мл	135.16 $\pm$ 12.10	133.00 $\pm$ 10.10	123.00 $\pm$ 9.05	-1.60	-9.0*
КСО, мл	46.98 $\pm$ 8.16	46.44 $\pm$ 7.1	43.08 $\pm$ 6.00	-1.16	-8.3*
КДР, см	5.46 $\pm$ 0.36	5.43 $\pm$ 0.32	5.29 $\pm$ 0.26	-0.50	-4.12
КСР, см	3.26 $\pm$ 0.40	3.25 $\pm$ 0.40	3.07 $\pm$ 0.35	-0.60	-5.80*
ТМЖП, см	1.37 $\pm$ 0.29	1.36 $\pm$ 0.29	1.30 $\pm$ 0.26	-0.80	-5.11*
ТЗСЛЖ, см	1.35 $\pm$ 0.27	1.34 $\pm$ 0.27	1.29 $\pm$ 0.25	-0.70	-4.44
ММЛЖ, г	295.67 $\pm$ 19.16	293.30 $\pm$ 12.11	279.11 $\pm$ 10.15	-0.80	-5.60*
ИММЛЖ, г/м 2	149.99 $\pm$ 22.00	148.94 $\pm$ 20.10	141.45 $\pm$ 15.16	-0.70	-5.70*
ОТС	0.50 $\pm$ 0.04	0.50 $\pm$ 0.03	0.49 $\pm$ 0.02	-0.20	-2.02
ФВ, %	57.82 $\pm$ 5.00	59.57 $\pm$ 4.10	61.31 $\pm$ 3.15	2,8	5.72*
Ve, м/с	0.61 $\pm$ 0.05	0.65 $\pm$ 0.04	0.67 $\pm$ 0.04	6.15*	9.00*
Va, м/с	0.75 $\pm$ 0.04	0.72 $\pm$ 0.03	0.67 $\pm$ 0.03	-4.00	-10.70*
Ve/Va	0.80 $\pm$ 0.05	0.90 $\pm$ 0.04	1.00 $\pm$ 0.02	11.10*	20.00**
IVRT, с	0.14 $\pm$ 0.06	0.12 $\pm$ 0.04	0.11 $\pm$ 0.01	-14.30*	-21.40 **
DT, с	0.18 $\pm$ 0.06	0.16 $\pm$ 0.05	0.13 $\pm$ 0.02	-13.0*	-27.00 **
Размер левого предсердия, см	4.41 $\pm$ 0.29	4.39 $\pm$ 0.28	4.17 $\pm$ 0.16	-0.50	-5.50*

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ относительно исходного уровня, $\Delta\%$ – изменение показателя в % относительно исходного значения.

дистых осложнений у больных АГ [4,8].

У обследованных больных превалировал концентрический тип ГЛЖ. Соотношение концентрического и эксцентрического типов ГЛЖ составляло в целом по группе 64 к 36%. В данном исследовании частота выявления КГЛЖ была несколько выше, чем обычно приводится в источниках литературы, что, видимо, обусловлено включением в исследование больных АГ III степени, у которых более выражена прессорная нагрузка на сердце.

Внутрисердечная гемодинамика характеризовалась снижением скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ ($Ve = 0,61 \pm 0,05$ м/с), повышением скорости кровотока во время систолы левого предсердия ($Va = 0,75 \pm 0,04$ м/с), уменьшением соотношения Ve/Va ($Ve/Va = 0,80 \pm 0,05$), увеличением замедления пика Е ($DT = 0,18 \pm 0,06$ с) и времени изоволюмического расслабления ЛЖ ($IVRT = 0,14 \pm 0,06$ с).

Благодаря вазодилатирующему эффекту карведилола к концу 4-й недели отмечено достоверное снижение ОПСС на 8,5% ($p < 0,05$). Урежение ЧСС на 12,5% ($p < 0,05$) сопровождалось снижением СИ на

8,2% ($p < 0,05$). В динамике объемов и размеров ЛЖ наметилась лишь тенденция к снижению показателей. Положительная динамика показателей диастолической функции ЛЖ проявилась в достоверном увеличении отношения Ve/Va на 11,1% ($p < 0,05$) с увеличением Ve на 6,15% ($p < 0,05$), снижением IVRT на 14,3% ($p < 0,05$) и DT на 13,0% ($p < 0,05$) (см. табл. 3). К концу исследования сохранялась положительная динамика в отношении систолической и диастолической функции ЛЖ. Достоверно уменьшились объемы ЛЖ (КДО на 9,0%, $p < 0,05$; КСО на 8,3%, $p < 0,05$), увеличилась ФВ ЛЖ ($p < 0,05$). Благодаря вазодилатирующему эффекту карведилола значимо снижалось ОПСС ($p < 0,05$), в результате этого уменьшался венозный возврат крови к сердцу, что способствовало достоверному уменьшению объема ЛЖ. Улучшение показателей диастолической функции ЛЖ определялось уменьшением IVRT на 21,4 и DT на 27,0% ($p < 0,001$).

Кардиопротективный эффект карведилола сопровождался положительной динамикой ИММЛЖ (снижение на 5,7%, $p > 0,05$), обусловленной уменьше-

Таблица 4. Влияние терапии карведилолом в сочетании с гипотиазидом на показатели церебрального кровотока у больных АГ II-III степени ($M \pm m$)

Показатель	Исходные данные, n=35	Через 4 нед, n=33	Через 6 мес, n=30	$\Delta\%$, через 4 нед	$\Delta\%$, через 6 мес
Vps, см/с					
ОСА	43.01 $\pm$ 4.04	43.10 $\pm$ 4.04	43.19 $\pm$ 4.03	0.20	0.40
BCA	41.10 $\pm$ 3.06	41.14 $\pm$ 3.06	41.32 $\pm$ 3.06	0.10	0.53
ПА	26.47 $\pm$ 3.13	26.55 $\pm$ 3.13	26.68 $\pm$ 3.12	0.30	0.78
Ved, см/с					
ОСА	11.00 $\pm$ 1.41	11.09 $\pm$ 1.41	11.11 $\pm$ 1.40	0.81	0.99
BCA	10.12 $\pm$ 1.21	10.18 $\pm$ 1.21	10.22 $\pm$ 1.20	0.62	0.98
ПА	7.77 $\pm$ 1.50	7.82 $\pm$ 1.50	7.84 $\pm$ 1.50	0.59	0.89
PI					
ОСА	1.57 $\pm$ 0.02	1.58 $\pm$ 0.02	1.58 $\pm$ 0.01	0.72	0.99
BCA	1.51 $\pm$ 0.02	1.52 $\pm$ 0.01	1.52 $\pm$ 0.02	0.69	0.47
ПА	1.53 $\pm$ 0.02	1.54 $\pm$ 0.02	1.54 $\pm$ 0.01	0.39	0.65
RI					
ОСА	0.74 $\pm$ 0.02	0.72 $\pm$ 0.02	0.71 $\pm$ 0.01	-2.70	-4.05
BCA	0.75 $\pm$ 0.02	0.73 $\pm$ 0.02	0.72 $\pm$ 0.02	-2.60	-4.00
ПА	0.71 $\pm$ 0.02	0.69 $\pm$ 0.02	0.67 $\pm$ 0.02	-2.80	-4.25
TAMX, см/с					
ОСА	20.32 $\pm$ 1.04	20.50 $\pm$ 1.04	20.52 $\pm$ 1.03	0.88	0.97
BCA	20.51 $\pm$ 1.85	20.72 $\pm$ 1.85	20.69 $\pm$ 1.70	1.01	0.88
ПА	12.15 $\pm$ 2.15	12.26 $\pm$ 2.10	12.27 $\pm$ 2.10	0.90	0.99

$\Delta\%$ – изменение показателя в % относительно исходного значения.

нием ТМЖП на 5,11% ($p < 0,05$), ТЗСЛЖ на 4,44% ($p > 0,05$), КДР на 4,12% ($p > 0,05$). В результате этих изменений наметилась положительная динамика в отношении структурной перестройки ЛЖ: ОТС достоверно снизился на 2,02%; число больных (18 человек) с прогностически неблагоприятной концентрической ГЛЖ уменьшилось (до 14 человек) за счёт перераспределения в эксцентрический тип; из 10 больных (из числа завершивших исследование с исходной ЭГЛЖ) у одного нормализовалась ММЛЖ и ОТС.

Полученные результаты свидетельствуют о существенном положительном влиянии карведилола на нарушенное структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ, что связано, по-видимому, с его антипролиферативным действием [9,10]. Более выраженное воздействие препарат оказывал на толщину межжелудочковой перегородки, с чем связано перераспределение концентрического типа ГЛЖ в эксцентрический.

При корреляционном анализе через 6 мес лечения были выявлены прямые связи между ИММЛЖ и ТМЖП ($r = 0,32$; $p < 0,001$), IVRT и ОТС ($r = 0,28$; $p < 0,05$), ВГИ САД и ДАД дневными и ночными и ИММЛЖ ($r = 0,38$, $p < 0,05$; $r = 0,33$, $p < 0,05$; $r = 0,28$, $p < 0,05$; $r = 0,27$, $p < 0,05$), между вар. САД и ДАД днём и Ve/Va ($r = 0,32$, $p < 0,05$; $r = 0,28$, $p < 0,05$).

Таким образом, карведилол обладает выраженным кардиопротективным эффектом, связанным с его уникальными свойствами, проявляющимися всесторонней α_1 -, β_1 - и β_2 – адреноблокадой.

При анализе результатов исследования церебрального кровотока исходно в 95% случаев было отмечено снижение линейной скорости кровотока в экстракраниальных сосудах. У включённых в исследование больных не отмечалось гемодинамически значимых окклюзионных поражений исследуемых церебральных сосудов.

Более выраженные изменения касались показателя пиковой систолической скорости кровотока (Vps), который в среднем был снижен на 40-45% по сравнению с нормативными показателями. Отмечалось повышение сосудистого сопротивления в среднем в ОСА на 34%, в ВСА на 32%, в ПА на 31%, снижение индекса пульсации на 40%, 36%, 45% соответственно (табл. 4). Выявленное снижение церебрального кровотока, вероятно, обусловлено нарушением ауторегуляции сосудистого тонуса в сторону его повышения на фоне хронической артериальной гипертензии. Снижение скоростных показателей кровотока, повышение индекса периферического сопротивления (RI) отражают снижение эластических и тонических свойств сосудистой стенки, нарастание ригидности, что характерно для хронической ишемии головного

мозга при АГ II-II степени. Структурную основу этих нарушений составляют сосудистое ремоделирование и развитие гипертонической ангиопатии [5].

При анализе взаимосвязи между показателями церебрального кровотока и данными СМАД выявлена обратная связь между Vps (ОСА, ВСА, ПА) и вариабельностью АД ($r=-0,33$, $r=-0,36$, $r=-0,37$; $p<0,05$); прямая – между RI (ОСА, ВСА, ПА) и вариабельностью АД ($r=0,28$, $r=0,31$, $r=0,27$; $p<0,05$). Корреляции прослеживаются также между Vps, RI и ИММЛЖ; Vps, RI и Ve/Va.

Наиболее выраженные изменения скоростных показателей отмечались в ВСА и ПА, за счёт которых преимущественно обеспечивается общий мозговой кровоток. Индекс сосудистого сопротивления исходно был ниже в ВСА и ПА по сравнению с ОСА, что закономерно, так как ВСА и ПА являются сосудами с более низким сопротивлением [2].

Уже через 4 нед. лечения отмечено недостоверное снижение индекса сопротивления (RI) в экстракраниальных сосудах и тенденция к увеличению показателей максимальной систолической скорости (Vps), конечной диастолической скорости (Ved), косвенно отражающих не только органические изменения в сосудах, но и уровень притока крови к головному мозгу.

К 6-му месяцу терапии произошло дальнейшее снижение RI, но различия не достигли уровня достоверности. Отмечалась тенденция к улучшению упруго-эластических свойств исследуемых сосудов, что проявилось недостоверным увеличением Vps, Ved в общей сонной артерии (ОСА), внутренней сонной артерии (ВСА), позвоночной артерии (ПА) (см. табл. 4). По-видимому, ожидать более выраженного церебропротективного действия карведилола следует при более длительной терапии.

Благоприятный церебропротективный эффект препарата связан, по-видимому, с угнетением миграции гладкомышечных клеток в интиму сосудов, за счёт чего реализуется антипролиферативный эффект, состоящий в уменьшении выраженности патологического моделирования артерий и регрессии гипертрофии их мышечного слоя [7,9]. Таким образом, длительная терапия карведилолом способствует улучшению церебральной гемодинамики у больных АГ II-III степени благодаря наличию у препарата вазодилатирующих и антиоксидантных свойств.

Выводы

1. Карведилол оказывает выраженное корригирующее действие на нарушенные показатели суточного профиля АД у больных АГ II-III степени с достижением к 6-му месяцу лечения в 78% случаев нормативных значений.
2. Выявленные тесные связи между показателями суточного профиля АД, структурно-функциональными характеристиками левого желудочка, показателями церебрального кровотока позволяют оценивать протективное действие карведилола на выраженность гипертрофии левого желудочка и кровоснабжение головного мозга.
3. Длительная терапия карведилолом способствует регрессу гипертрофии левого желудочка, оказывая преимущественное воздействие на толщину межжелудочковой перегородки, и видоизменяет геометрию левого желудочка, в большей степени за счёт перехода концентрической ГЛЖ в эксцентрический вариант.
4. Карведилол является перспективным препаратом в отношении коррекции нарушенной церебральной гемодинамики у больных АГ II-III степени.

Литература

1. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А. Применение β -блокаторов в лечении артериальной гипертонии у больных старших возрастных групп на фоне ишемической болезни сердца. Кардиология 2004; 4: 106-112.
2. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиопатия. Реальное время, М. 1999: 189.
3. Праскурничий Е.А., Шевченко О.П., Макарова С.В. Влияние карведилола на выраженность гипертонической реакции в условиях стресс-тестирования у больных артериальной гипертонией. Кардиоваск Тер и Проф 2004; 5(3): 10-17.
4. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Алёхин М.Н. и соавт. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть II. Прогностическое значение гипертрофии левого желудочка. Кардиология 2003; 11: 98-101.
5. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фонакин А.В. Актуальные вопросы и рациональный подход к лечению артериальной гипертонии при сосудистой патологии мозга. Кардиоваск Тер и Проф 2005; 3(4, часть I): 82-87.
6. Чихладзе Н.М., Чазова И.Е. Возможности применения бета-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами у больных артериальной гипертонией. Consilium Medicum 2004; 2: 39-41.
7. Carlson W, Oberg K. Clinical pharmacology of carvedilol. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 1999; 4: 205-218.
8. Devereux R.B. Therapeutic options in minimizing LVH. Am Heart J. 2000; 139: 9-14.
9. Dunn CJ, Lea AP, Wagstaff AJ. Carvedilol: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders. Drugs 1997; 54: 161-185.
10. Gehr TWB, Tenero DM, Boyle DA, et al. The pharmacokinetics of carvedilol and its metabolites after single and multiple dose oral administration in patients with hypertension and renal insufficiency. Eur J Clin Pharmacol. 1999; 55: 269-77.
11. Macfarlane PW, Murray GD, McGowan J, et al. Analysis of 24 hour ambulatory ECGs from the CHRISTMAS study (abstract no. 3026). Circulation 2002; 106 (suppl. 19): 613-620.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ЭНАЛАПРИЛОМ И АТЕНОЛОЛОМ У ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО РИСКА

О.М.Моисеева, С.В. Виллевальде, И.В. Емельянов, Т.Г. Иванова

НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова Росздрава, Санкт-Петербург

Сравнительное исследование эффективности антигипертензивной терапии эналаприлом и ателололом у пациентов высокого риска

О.М.Моисеева, С.В. Виллевальде, И.В. Емельянов, Т.Г. Иванова

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

Цель. У больных артериальной гипертензией оценить в сравнительном исследовании эффективность терапии эналаприлом (Энам, Dr.Reddy's, Индия) и ателололом (Тенормин, AstraZeneca, Великобритания) и ее влияние на процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

Материал и методы. Обследовано 38 пациентов гипертонической болезнью II стадии, 21 из которых получал терапию эналаприлом (10-40 мг/сут) и 17 – ателололом (50-100 мг/сут). Длительность терапии составила 24 нед. До и после лечения проводили суточное мониторирование артериального давления и ЭхоКГ. Также определяли спонтанную агрегацию и деформируемость эритроцитов, спонтанную агрегацию тромбоцитов, адгезивные свойства нейтрофилов. Рассчитывали число лимфоцитов, несущих маркеры активации и экспрессирующих адгезионные молекулы. Определяли концентрацию в плазме адгезионных молекул (ICAM-1) и фактора Виллебранда, а в сыворотке концентрацию N-терминального пептида проколлагена III типа.

Результаты. В отличие от ателолола на фоне эффективной антигипертензивной терапии эналаприлом выявлено улучшение реологических свойств крови, снижение функциональной активности лейкоцитов, а также концентрации фактора Виллебранда и межклеточных адгезионных молекул в плазме крови. Подтверждено снижение активности синтеза коллагена III типа при терапии эналаприлом. С положительными негемодинамическими эффектами эналаприла был связан больший регресс гипертрофии левого желудочка в процессе лечения.

Заключение. Исследование показало, что блокада тканевой ренин-ангиотензиновой системы имеет большое значение в профилактике сердечно-сосудистых осложнений, особенно у пациентов из группы высокого риска.

Ключевые слова: артериальная гипертония, эналаприл, ателолол, реология крови, адгезивные молекулы, коллаген III типа.

РФК 2006; 3: 19-25

Comparative research of enalapril and atenolol antihypertensive efficacy in high risk patients

O.M. Moiseeva, S.V. Villevalde, I.V. Emelyanov, T.G. Ivanova

Research institute of cardiology after V.A. Almazov, Roszdrav, St. Petersburg

Aim. To evaluate the efficacy of enalapril (Enam, Dr.Reddy's, India) and atenolol (Tenormin, AstraZeneca, UK) and their influence on processes of cardiovascular system remodeling in comparative research in patients with arterial hypertension.

Material and methods. 38 patients with arterial hypertension stage II were examined. 21 patients were treated with enalapril (10-40 mg\ d) and 17 – with atenolol (50-100 mg\ d). Duration of therapy was 24 weeks. A daily monitoring of blood pressure and echocardiography were made before and after the treatment. Spontaneous erythrocyte aggregation and deformability, spontaneous platelet aggregation and adhesive property of neutrophils were also estimated. A number of leucocytes carrying activation markers and expressing adhesive molecules was calculated. The plasma concentration of adhesive molecules (ICAM-1) and von Willebrand protein as well as serum concentration of N-terminal peptide of procollagen type III was also estimated.

Results. Enalapril versus atenolol improved blood rheology, reduced functional leucocytes activity, plasma concentration of von Willebrand protein and intercellular adhesive molecules. The reduction in collagen III synthesis activity in enalapril therapy was proved. A significant regress of left ventricle hypertrophy due to enalapril treatment was related with favorable non-hemodynamic effects.

Conclusion. The research revealed that the blockage of tissue rennin-angiotensin system is very important in prevention of cardiovascular complications especially in high risk patients.

Key words: arterial hypertension, enalapril, atenolol, blood rheology, adhesive molecules, collagen III

Rational Pharmacother. Cardiol. 2006; 3: 19-25

Многочисленные клинические исследования подтвердили представление о том, что антигипертензивная терапия не только устраняет симптомы, связанные с повышенным артериальным давлением (АД), но и способствует снижению риска сердечно-сосудистых осложнений [1,2]. В соответствии с рекомендациями ВНОК эффективными антигипертензивными препаратами в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний признаны диуретики, бета-адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы кальциевых каналов [3]. Но ни один из современных лекарственных препаратов, по данным мета-анализа Объ-

единенной лиги исследователей антигипертензивной терапии, не имеет преимуществ в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Однако не только величина систолического и диастолического АД влияет на прогноз больных с артериальной гипертензией (АГ). Гипертрофия левого желудочка, увеличение толщины комплекса интимамедиа общих сонных артерий и повышение жесткости сосудистой стенки, формирующиеся в процессе развития АГ, являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых осложнений [4-7]. Так, повышение индекса массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) на каждые 50 г/м² увеличивает риск воз-

никновения инфаркта миокарда и инсульта в 1,5 раза у мужчин и в 2,0 раза у женщин [8]. В свою очередь, увеличение толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий на 0,03 мм в год способствует росту частоты развития инфаркта миокарда в 2 раза [5]. Структурные изменения в интима и медиа общих сонных артерий у больных АГ, как показывают результаты Роттердамского исследования, тесно связаны с повышением жесткости сосудистой стенки, что клинически проявляется ростом пульсового АД [9]. В настоящее время подтверждено, что повышенное пульсовое давление, выявляемое как при измерении в клинике, так и в процессе амбулаторного мониторинга, также является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [10].

В основе структурных изменений крупных артерий и артерий микроциркуляторного русла при АГ лежит нарушение функционального состояния эндотелия. Снижение продукции оксида азота, основной вазодилатирующей субстанции, сопряжено с увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений [11]. Так, у пациентов с эндотелийзависимой вазодилатацией (ЭЗВД) плечевой артерии менее 10% частота сердечно-сосудистых событий возрастает в 7 раз [12].

Связь гипертрофии левого желудочка, толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий, жесткости сосудистой стенки и дисфункции эндотелия с частотой развития сердечно-сосудистых событий позволила использовать перечисленные показатели как «промежуточные точки» в оценке эффективности антигипертензивной терапии [13].

Принимая во внимания выводы Объединенной лиги исследователей антигипертензивной терапии, открытым остается вопрос: зависит ли эффективность антигипертензивной терапии от выбора лекарственного препарата или только от уровня снижения АД. Мы попытались сопоставить антигипертензивные эффекты таких традиционных для России лекарственных препаратов, как эналаприл и атенолол с влиянием длительной монотерапии на процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных АГ.

Объект и методы исследования

В открытое проспективное контролируемое исследование было включено 38 больных гипертонической болезнью II стадии (АД не выше 180/110 мм рт. ст.) без клинически значимой сопутствующей патологии. Исследование выполнено в соответствии с критериями GCP. Через 14 дней после отмены предшествующей антигипертензивной терапии все пациенты были рандомизированы на 2 группы методом «несимметричной монеты». У 21 пациента в качестве антигипертензивной терапии применяли эналаприл

(«Энам», Dr.Reddy's, Индия) в дозе 10-40 мг/сут (в среднем $21,9 \pm 2,4$ мг/сут), остальные 17 пациентов принимали атенолол («Тенормин», AstraZeneca UK Ltd.) в дозе 50-100 мг/сут (в среднем $75,0 \pm 8,9$ мг/сут). Пациенты, получавшие энам, начинали терапию с дозы 10 мг/сут двукратно в течение 2 нед. В дальнейшем, если не удавалось достичь целевого уровня АД (АД менее 140/90 мм рт.ст.), дозу препарата увеличивали дважды (до 20 и 40 мг/сут) с интервалом в 2 нед. Пациенты, получавшие тенормин, начинали терапию с дозы 25 мг/сут двукратно. При недостижении целевого уровня АД увеличение дозы принимаемого препарата проводилось каждые 2 нед до 50 и 100 мг/сут. Длительность терапии составила 24 нед, после чего все пациенты были обследованы повторно. Критерием эффективности терапии по клиническому и амбулаторному АД считалось достижение целевых значений менее 140 и 90 мм рт.ст. для систолического и диастолического АД соответственно [3].

В рамках исследования суточное мониторирование АД осуществляли с помощью автоматической системы "SpaceLabs 90207" ("SpaceLabs medical", США) с интервалами между измерениями днём 15 мин, ночью 30 мин. Эхокардиографическое обследование проводили на аппарате VINGMED, System Five (GE, США) по стандартному протоколу с расчётом индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) по формуле Devereux [14]. Критерием для выявления гипертрофии левого желудочка служил индекс массы миокарда более 134 г/м^2 у мужчин [15]. Исследование эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) лучевой артерии осуществляли в пробе с реактивной гиперемией с использованием ультразвука высокого разрешения с применением 8 МГц линейного датчика (VINGMED, System Five, США) [16]. Для оценки толщины комплекса интима-медиа проводили дуплексное сканирование сонных артерий.

Спонтанную агрегацию эритроцитов оценивали по методу И.Я. Ашкинази [17], деформируемость эритроцитов – с помощью пробы на упаковку [18]. Расчётный коэффициент деформируемости отражал степень «жёсткости» клеток. Спонтанную агрегацию тромбоцитов определяли по методу Wu и Hoak [19]. Фракции мононуклеарных лейкоцитов и нейтрофилов получали из богатой лейкоцитами плазмы методом дифференциального центрифугирования в градиенте плотности 1,077 (Histopaque, Sigma, США). Адгезивные свойства нейтрофилов исследовали с помощью эндотелиальной клеточной линии человека EC304, полученной из российской коллекции культур клеток позвоночных Института цитологии РАН [20,21]. После окраски препаратов по Майн-Грюнвальд-Романовскому подсчитывали среднее

Таблица 1. Характеристика обследованных больных (М±m)

Показатель	Эналаприл (n=21)	Тенормин (n=17)
Возраст, лет	46,4 ± 1,6	45,4 ± 3,3
Индекс массы тела, кг/м ²	27,5 ± 0,8	27,5±0,9
Отягощенная наследственность по ГБ, %	57	64
Курящие, %	43	27
Давность АГ, лет	11,5 ± 2,3	15,1 ± 3,9
Фибриноген, г/л	2,8 ± 0,2	3,0 ± 0,2
Общий холестерин, моль/л	5,52 ± 0,24	5,33±0,27
Глюкоза натощак, моль/л	5,45 ± 0,21	5,21±0,18
Мочевая кислота, моль/л	0,32 ± 0,02	0,33±0,05

число нейтрофилов на 1 мм² монослойной культуры эндотелия в 10 полях зрения. Количество лимфоцитов, несущих ранние (CD69⁺) и поздние маркеры активации (CD25⁺), а также экспрессирующих адгезионные молекулы (CD11b⁺), оценивали методом проточной цитометрии (Becton Dickinson FACScan) с использованием моноклональных антител фирмы «CalTag» (США): CD69-PE, CD25-FITC, CD11b-FITC.

Концентрацию ICAM-1 в плазме крови определяли иммуноферментным методом с помощью стандартного набора фирмы "Bender MedSystems" (Австрия). Концентрацию фактора Виллебранда оценивали иммуноферментным методом с помощью стандартного набора «Asserachrom» (Diagnostica Stago, Roche). N-терминальный пептид проколлагена III типа в сыворотке крови определяли радиоиммунным методом с помощью стандартного набора фирмы «Orion Diagnostica UniQ» (Финляндия). Пробы хранились при -70°C до проведения исследования.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica for Windows ver 6.0. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

Больные в исследуемых группах были сопоставимы по демографическим характеристикам, индексу массы тела, давности АГ, рутинным лабораторным тестам, уровню клинического и среднесуточного АД (табл. 1-3). Отличительной особенностью было большее число курящих среди пациентов, получавших терапию энамом, и более высокие цифры клинического систолического АД в группе пациентов с терапией тенормином. Пациенты не различались по исходным реологическим параметрам крови, показателям функциональной активности лейкоцитов, уровню фактора Виллебранда и содержанию адгезионных молекул ICAM-1 в плазме крови.

Максимальный гипотензивный эффект, полученный к 12-й неделе терапии, оставался стабильным при последующем наблюдении. В целом к 24-й неделе терапии энамом клиническое АДс снизилось на 19 мм рт.ст. (12,7%), а АДд – на 12 мм рт.ст. (12,5%) (см. табл. 2). Целевого уровня клинического АДс достигли 57%, а АДд – 67% пациентов. По данным суточного мониторингирования АД на фоне терапии эналаприлом среднесуточное АДс/АДд снизилось на 13/5 мм рт.ст., а средненочное АДс/АДд – на 17/8 мм рт.ст. При этом нормализация АД достигнута у 57% обследованных больных. До начала терапии энамом 52% пациентов относились к категории «non-dippers» и 5% к категории «night-pickers», тогда как к концу лечения 80% обследованных имели индекс ночного снижения АД в диапазоне от 10-20% («dippers»). В целом по группе переносимость эналаприла была хорошей, за исключением появления кашля у 1 (5%) пациента, что потребовало отмены препарата.

Гипотензивный эффект эналаприла сопровождался уменьшением спонтанной агрегации эритроцитов и тромбоцитов без достоверного улучшения деформационных свойств эритроцитов (см. табл. 2). Позитивное влияние терапии энамом на реологические свойства крови сочеталось со снижением концентрации фактора Виллебранда в плазме крови.

Терапия эналаприлом сопровождалась уменьшением количества циркулирующих лейкоцитов в периферической крови и числа лимфоцитов, экспрессирующих ранние (CD69⁺) и поздние (CD25⁺) маркеры активации, а также адгезионные молекулы Мас-1 (CD11b⁺). Кроме того, выявлено подавление адгезивной способности нейтрофилов к эндотелию, которое сочеталось со снижением плазменной концентрации межклеточных адгезионных молекул ICAM-1.

К 24-й неделе терапии атенололом клиническое АДс снизилось на 31 мм рт.ст. (17,8%), а АДд – на 15 мм рт.ст. (14,6%) (см. табл. 3). Целевого уровня

Таблица 2. Динамика артериального давления, реологических показателей крови, маркеров функциональной активности лейкоцитов и эндотелия у больных гипертонической болезнью на фоне 24-недельной терапии энамом (M±m)

Показатель	До лечения	После лечения
АДс, мм рт.ст.		
клиническое	151 ± 2	132 ± 3***
среднедневное	147 ± 3	134 ± 3***
средноночное	130 ± 3	113 ± 4***
АДд, мм рт.ст.		
клиническое	99 ± 2	87 ± 2**
среднедневное	93 ± 2	88 ± 3**
средноночное	80 ± 3	72 ± 3**
Коэффициент деформируемости эритроцитов	0,720 ± 0,008	0,711 ± 0,008
Агрегация эритроцитов, %	77,7 ± 0,8	75,4 ± 0,7*
Агрегация тромбоцитов, %	16,4 ± 0,1	10,4 ± 0,9***
Лейкоциты, х 10 ⁹ /л	7,3 ± 0,3	5,4 ± 0,3**
CD69 ⁺ -лимфоциты, %	10,6 ± 1,3	6,1 ± 0,7**
CD25 ⁺ -лимфоциты, %	20,7 ± 1,1	11,6 ± 1,3**
CD11b ⁺ -лимфоциты, %	30,9 ± 1,3	24,0 ± 1,5***
Адгезия нейтрофилов к ECV304, кл/мм ²	16,1 ± 0,8	9,4 ± 0,6***
Концентрация фактора Виллебранда, %	87,3 ± 4,4	69,4 ± 5,4***
Концентрация sICAM-1, нг/мл	415,6 ± 23,4	361,8 ± 17,2**
* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001		

Таблица 3. Динамика артериального давления, реологических показателей крови, маркеров функциональной активности лейкоцитов и эндотелия у больных гипертонической болезнью на фоне 24-недельной терапии тенормином (M±m)

Показатели	До лечения	После лечения
АДс, мм рт.ст.		
клиническое	164 ± 11	133 ± 4***
среднедневное	152 ± 5	131 ± 4***
средноночное	132 ± 6	114 ± 6**
АДд, мм рт.ст.		
клиническое	100 ± 4	85 ± 3***
среднедневное	94 ± 4	85 ± 3**
средноночное	83 ± 3	71 ± 3**
Коэффициент деформируемости эритроцитов	0,746 ± 0,011	0,750 ± 0,010
Агрегация эритроцитов, %	77,7 ± 1,0	76,2 ± 0,9*
Агрегация тромбоцитов, %	16,4 ± 1,4	13,0 ± 1,7**
Лейкоциты, х 10 ⁹ /л	7,3 ± 0,5	5,8 ± 0,5*
CD69 ⁺ -лимфоциты, %	10,8 ± 1,5	7,9 ± 1,3*
CD25 ⁺ -лимфоциты, %	19,1 ± 2,2	16,4 ± 2,0
CD11b ⁺ -лимфоциты, %	31,7 ± 1,8	26,9 ± 2,5
Адгезия нейтрофилов к ECV304, кл/мм ²	17,1 ± 2,6	12,8 ± 1,0
Концентрация фактора Виллебранда, %	86,3 ± 5,3	81,7 ± 7,3
Концентрация sICAM-1, нг/мл	420,0 ± 17,2	396,7 ± 25,4
* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001		

клинического АДс достигли 65%, а АДд – 59% пациентов. Среднесуточное АДс на фоне терапии атенололом снизилось на 13,5%, а АДд – на 10,4%. При этом нормализация АД по данным суточного мониторинга достигнута у 71% обследованных больных. До начала терапии атенололом 36% обследованных имели недостаточное ночное снижение АД и 6% относились к категории «night-pickers». На фоне проводимой терапии большая часть пациентов имела уровень ночного снижения АД в диапазоне от 10 до 20% и только 29% по-прежнему относились к категории «non-dippers». Переносимость тенормина в процессе терапии была хорошей.

На фоне эффективной антигипертензивной терапии атенололом выявлены минимальные изменения реологических параметров крови в основном за счет снижения агрегации тромбоцитов и в меньшей степени вследствие уменьшения агрегации эритроцитов (см. табл. 3). Улучшение реологических свойств крови не сопровождалось достоверным снижением уровня фактора Виллебранда в плазме крови.

Отмечено уменьшение числа циркулирующих лейкоцитов в периферической крови, ранних маркеров активации лимфоцитов (CD69⁺), а также тенденция к снижению адгезивных свойств нейтрофилов. Однако достоверных изменений концентрации адгезионных молекул ICAM-1 в плазме крови у обследованных больных не выявлено.

Об отсутствии позитивного влияния атенолола на функциональное состояние эндотелия свидетельствует тенденция к уменьшению ЭЗВД лучевой артерии в пробе с реактивной гиперемией по сравнению с исходными данными ($11,1 \pm 0,5$ и $9,2 \pm 1,2\%$ соответственно, $p > 0,05$). Напротив, на фоне терапии эналаприлом выявлено увеличение объемной скорости кровотока в лучевой артерии при выполнении пробы с реактивной гиперемией ($489,0 \pm 40,5$ и $674,7 \pm 49,6$ мл/мин, $p < 0,001$).

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по индексу массы миокарда левого желудочка ($131,7 \pm 6,5$ г/м² в группе эналаприла и $137,5 \pm 10,4$ г/м² в группе атенолола). Длительная терапия эналаприлом сопровождалась снижением индекса ММЛЖ на 6,3% ($p < 0,05$), тогда как на фоне терапии тенормином этот показатель уменьшился только на 3,9% ($p = 0,098$).

Достоверных изменений толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий как на фоне терапии энамом, так и в процессе лечения тенормином выявлено не было. Однако обнаружена тенденция к уменьшению толщины комплекса интима-медиа в группе больных, получающих терапию эналаприлом ($0,824 \pm 0,037$ и $0,810 \pm 0,037$ мм соответственно, $p > 0,05$).

На фоне терапии эналаприлом отмечено снижение концентрации N-терминального пропептида коллагена III типа, являющегося неинвазивным маркером активности синтеза данного коллагена ($2,75 \pm 0,47$ мкг/л по сравнению с исходными значениями $3,49 \pm 0,35$ мкг/л, $p = 0,001$), тогда как у пациентов, получающих терапию атенололом, не выявлено изменений активности синтеза данного типа коллагена по сравнению с исходными данными ($3,4 \pm 0,6$ и $3,4 \pm 0,6$ мкг/л соответственно, $p > 0,05$).

Для оценки перспектив регресса гипертрофии левого желудочка на фоне антигипертензивной терапии в настоящее время проведено более 500 клинических исследований [22]. Но ни один из современных антигипертензивных препаратов не продемонстрировал преимуществ в отношении профилактики и регресса гипертрофии левого желудочка в условиях достижения целевого уровня АД. Однако максимальная эффективность выявлена у ингибиторов АПФ, что, по мнению B.Dahlöf с соавт., подтверждает важность блокады ренин-ангиотензиновой системы для обратного ремоделирования левого желудочка [23].

Развитие гипертрофии миокарда неразрывно связано со структурными изменениями в крупных артериях и артериях микроциркуляторного русла [24, 25]. Позитивным влиянием на эластические свойства сосудов во многом обусловлен и более выраженный эффект ингибиторов АПФ на регресс гипертрофии левого желудочка. В настоящем исследовании установлено снижение концентрации N-терминального пропептида коллагена III типа на фоне терапии эналаприлом, что подтверждает преимущество ингибиторов АПФ в отношении коррекции эластических свойств сосудов и диастолической функции левого желудочка, также связанной с развитием интерстициального и периваскулярного фиброза.

Активация локальной ренин-ангиотензиновой системы имеет большое значение не только в ремоделировании миокарда и сосудов при АГ, но и в формировании атеросклеротической бляшки [26]. В многоцентровом клиническом исследовании SECURE показано, что терапия рамиприлом может сдерживать процессы атерогенеза, о чем свидетельствует уменьшение темпов прироста толщины комплекса интима-медиа в общих сонных артериях ($-0,008$ мм в год) [27]. Аналогичные данные получены и в исследовании PHYLLIS, в котором на фоне терапии фозиноприлом выявлено уменьшение толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий ($-0,012$ мм в год) [28]. Несмотря на то что в исследовании SCAT терапия эналаприлом не влияла на объем интракоронарных атеросклеротических бляшек, в процессе лечения зарегистрировано снижение летальности от

острого инфаркта миокарда и инсульта с 13% в группе плацебо до 7% в основной группе ($p=0,043$) [29]. Подтверждением этому факту служат и результаты хорошо известных исследований HOPE и EUROPE, в которых терапия рамиприлом в дозе 10 мг/сут ($OR=0,80$; $p<0,001$) и периндоприлом в дозе 8 мг/сут (на 20%; $p=0,0003$) приводила к снижению сердечно-сосудистой летальности, частоты развития инфаркта миокарда и повторных госпитализаций [30,31].

Ускорению процесса атерогенеза способствует формирование воспалительных изменений в сосудах при АГ [32]. Доказательством присутствия неспецифического воспаления в сосудистой стенке служит повышение межклеточных адгезионных молекул ICAM-1 в плазме крови, усиление адгезивных свойств нейтрофилов, увеличение числа лимфоцитов, несущих маркеры активации и интегриновые рецепторы [33,34]. Экспрессия ранних и поздних маркеров активации, а также молекул адгезии на лейкоцитах служит косвенным доказательством повышения продукции клетками провоспалительных цито- и хемокинов [35].

Большинство сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ тесно связано с артериальными тромбозами. Основной причиной тромбогенеза при АГ является развитие эндотелиальной дисфункции, которая характеризуется снижением продукции основных вазодилатирующих субстанций, а также утратой эндотелиальными клетками их дезагрегантных и антиадгезивных свойств [36,37]. О нарушении антиадгезивных свойств эндотелия при АГ свидетельствует повышение уровня фактора Виллебранда и межклеточных адгезионных молекул в плазме крови [38,39]. Изменение реологических свойств крови и концентрации фактора Виллебранда при АГ – два сопряженных и взаимопотенцирующих процесса. Ухудшение реологических свойств крови, связанное со снижением деформационных свойств эритроцитов, повышением агрегации эритроцитов и тромбоцитов, приводит к нарушению микроциркуляции и развитию тканевой гипоксии, что, в свою очередь, сопровождается повреждением эндотелия. Утрата целостности эндотелиального слоя создает дополнительные условия для прогрессивного ухудшения реологических свойств крови и способствует процессу тромбообразования.

Как показано в настоящем исследовании, эналаприл, несомненно, уступал атенололу по выраженности антигипертензивного эффекта, но при этом позитивно влиял на суточный профиль АГ. Вместе с тем, терапия эналаприлом имела очевидные преимущества перед атенололом, демонстрируя большую эффективность в отношении уменьшения агрегации

тромбоцитов и эритроцитов. Позитивное влияние терапии эналаприлом на реологические свойства крови, прежде всего, связано с блокадой ренин-ангиотензиновой системы и устранением проагрегантного действия ангиотензина II, а также с увеличением продукции оксида азота, обладающего антиадгезивным действием [40]. Об увеличении продукции вазодилатирующей субстанции на фоне терапии энамом свидетельствует прирост объемной скорости кровотока в лучевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Кроме того, снижение концентрации фактора Виллебранда и межклеточных адгезионных молекул ICAM-1 в плазме крови свидетельствует о восстановлении дезагрегантных и антиадгезионных свойств эндотелия.

Ранее показано, что концентрация фактора Виллебранда в плазме крови тесно связана с развитием гипертрофии левого желудочка [38]. Вероятно, одной из причин увеличения частоты коронарных событий и ишемических инсультов у больных с гипертрофией левого желудочка является возникновение условий для активного тромбообразования [41].

Снижение представительства ранних (CD69+) и поздних (CD25+) маркеров активации лимфоцитов, концентрации межклеточных адгезионных молекул в плазме крови и подавление адгезивных свойств лейкоцитов на фоне терапии энамом свидетельствуют о противовоспалительных свойствах препарата, что объясняет антиатеросклеротические эффекты ингибиторов АПФ.

За счет негемодинамических эффектов, связанных с блокадой тканевой ренин-ангиотензиновой системы, даже в условиях меньшего, чем на фоне теномина, снижения АД, терапия энамом приводила к регрессу гипертрофии левого желудочка, что имеет самостоятельное значение в профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

Следует отметить, что снижение АД в процессе антигипертензивной терапии не всегда сопровождается улучшением функционального состояния эндотелия. В связи с этим поиск лекарственных препаратов, позитивно влияющих на функцию эндотелия, имеет не только научный интерес, но и очевидное практическое значение. При выборе антигипертензивной терапии, особенно у пациентов из группы высокого риска, кроме достижения целевого уровня АД, необходимо учитывать негемодинамические свойства лекарственных препаратов, позволяющие эффективно контролировать процессы ремоделирования в сердце и сосудах и опосредованно влиять на частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ.

Авторы выражают благодарность заведующему лабораторией проточной цитометрии Института цитологии РАН В.В. Зенину за техническую помощь в выполнении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moser M., Hebert P.R. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1214-1218.
2. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362:1527-1545.
3. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Рекомендации экспертов Всероссийского общества кардиологов (ВНОК), вторая редакция. 2004.
4. Schillaci G., Verdecchia P., Porcellati C. et al. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 580-586.
5. Pasternak R.C., Criqui M.H., Benjamin E.J. et al. Atherosclerotic vascular disease conference. Writing group I: Epidemiology. *Circulation* 2004; 109: 2605-2612.
6. Madhavan S., Ooi W.L., Cohen H., Alderman M.H. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994; 23: 395 - 401.
7. Blacher J., Pannier B., Guerin A.P. et al. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 1998; 32: 570 - 574.
8. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566.
9. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J. et al. Common carotid intima-media thickness and the risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432-1437.
10. Gasowski J., Fagard R.H., Staessen J.A. et al. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J. Hypertens.* 2002; 20:145-151.
11. Perticone F., Ceravolo R., Pujia A. et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191-196.
12. Sciacqua A., Scozzafava A., Pujia A. et al. Interaction between vascular dysfunction and cardiac mass increases the risk of cardiovascular outcomes in essential hypertension. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 921-927.
13. Mancini G.B.J., Dahlöf B., Diez J. Surrogate Markers for Cardiovascular Disease. Structural markers. *Circulation.* 2004; 109: IV-22 – IV-30.
14. Devereux R.B., Reinche N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-618.
15. Hammond I.W., Devereux R.B., Alderman M.H. et al. Prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 639 - 650.
16. Agewall S., Doughty R.N., Bagg W. et al. Comparison of ultrasound assessment of flow-mediated dilatation radial and brachial artery with upper and forearm cuff positions. *Clin. Physiol.* 2001; 21: 9-14.
17. Ашкинази И.Я. Эритроцит и внутреннее тромбопластинообразование. Л: Наука; 1977.
18. Моисеева О.М., Моисеев С.И., Гуревич В.С. Способ определения деформальности эритроцитов. Лаб. Дело 1990; 10: 55-57.
19. Wu K.K., Hoak J.C. A new method for the quantitative detection of platelet aggregates in patients with arterial insufficiency. *Lancet* 1974; 2: 924-926.
20. Ley K., Lundgren E., Berger E., Arfors K.-E. Shear-dependent inhibition of granulocyte adhesion to cultured endothelium by dextran sulfate. *Blood* 1989; 73: 1324-1330.
21. Suda K., Rothen-Rutishauser B., Gunthert M., Wunderli-Allenspach H. Phenotypic characterization of human umbilical vein endothelial (ECV304) and urinary carcinoma (T24) cells: endothelial versus epithelial features. *In vitro cell dev boil anim.* 2001; 37: 505-514.
22. Schmeider R.E., Martus., Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996; 275: 1507-1513.
23. Dahlöf B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients – A metaanalysis of 109 treatment studies. *Amer. J Hypertens.* 1992; 5: 95-110.
24. Schwartzkopff B., Strauer B.E. Coronary reserve in hypertrophy. In: Left ventricular hypertrophy, ed.: Sheridan D.J., Churchill livingstone, 1998: 127- 134.
25. Intengan H.D., Schiffrin E.L. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension* 2001; 38: 581-587.
26. Landmesser U., Drexler H. Oxidative stress, the renin-angiotensin system, and atherosclerosis. *Eur Heart J* 2003; 5: A3-A7.
27. Lonn E.M., Yusuf S., Dzavik V. et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. The study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919-925.
28. Zanchetti A., Crepaldi G., Gene Bond M. et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke* 2004; 35: 2807-2812.
29. Teo K.K., Burton J.R., Buller C.E. et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis. The simvastatin/enalapril coronary atherosclerosis trial (SCAT). *Circulation* 2000;102: 1748-1754.
30. HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
31. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-788.
32. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115 – 126.
33. Шляхто Е.В., Моисеева О.М., Лясникова О.М., Виллевалде О.М., Емельянов И.В. Реологические свойства крови и функция эндотелия у больных гипертонической болезнью. Кардиология 2004; 44 (4): 20-23.
34. Шляхто Е. В., Конради А. О., Моисеева О. М. Молекулярно-генетические и клеточные аспекты ремоделирования сердца и сосудов при гипертонической болезни. Тер Архив 2004; 6: 51-58.
35. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. - СПб.: Наука, 2000; I-II: 231.
36. Lip G.Y., Blann A. Von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res* 1997; 34: 255 – 265.
37. Becker B.F., Heindl B., Kupatt C., Zahler S. Endothelial function and hemostasis. *Z Kardiol* 2000; 89: 160 – 167.
38. Lip G.Y.H. Target organ damage and the prothrombotic state in hypertension. *Hypertension* 2000;36: 975- 977.
39. DeSouza C.A., Dengel D.R., Macko R.F. et al. Elevated levels of circulating cell adhesion molecules in uncomplicated essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1335 – 1341.
40. Blann A.D., Nadar S., Lip G.Y. Pharmacological modulation of platelet function in hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 1-7.
41. Verdecchia P., Carini G., Circo A. et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1829-1835.

ВЛИЯНИЕ АМЛОДИПИНА И МЕТОПРОЛОЛА НА ВЕГЕТАТИВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ХОЛОДОВОМ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТРЕССЕ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫМ ФОНОМ

В.Р. Вебер, М.П. Рубанова, И.А. Сухенко, П.М. Губская

Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого
Институт медицинского образования, Великий Новгород

Влияние амлодипина и метопролола на вегетативные показатели при холодовом и психоэмоциональном стрессе у больных артериальной гипертензией с различным психоэмоциональным фоном

В.Р. Вебер, М.П. Рубанова, И.А. Сухенко, П.М. Губская

Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, Институт медицинского образования, Великий Новгород

Цель. Изучить влияния амлодипина и метопролола на вегетативные показатели и психоэмоциональный фон (ПЭФ) у больных артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Обследован 61 больной АГ II степени. Больным назначали лечение амлодипином или метопрололом, которое позволило достичь целевого уровня артериального давления (АД). Больные были разделены на 2 группы: 1 группа – больные АГ с нормальным ПЭФ, 2 группа – больные АГ с субклинической депрессией. Обследование проводилось до начала и через 30 дней лечения. Оно включало суточное мониторирование АД и оценку вегетативного статуса с помощью методов вариационной интервалометрии и спектрального анализ вариабельности сердечного ритма в условиях холодной и психоэмоциональной проб. Определяли уровень депрессии и тревоги с помощью шкалы HADS и шкалы Бека.

Результаты. Под влиянием амлодипина и метопролола ПЭФ больных АГ может улучшаться, ухудшаться и оставаться без изменений. При улучшении (нормализации) ПЭФ у больных АГ с субклинической депрессией меняется и вегетативная реакция на нагрузочные пробы: нарастают симпатические влияния, реакция на стресс становится более адекватной. При возникновении субклинической депрессии у больных АГ в процессе лечения симпатическая вегетативная реакция на стресс уменьшается и начинают преобладать ваготонические влияния.

Заключение. Результаты исследования указывают на необходимость проведения психометрического обследования больных АГ с целью выявления субклинической депрессии и тревоги.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, субклиническая депрессия, психоэмоциональный фон, амлодипин, метопролол.

РФК 2006; 3: 26–31

Effects of amlodipin and metoprolol on autonomic system in emotional and cold tests in hypertensive patients with different psychological profile

M.P. Rubanova, V.R. Veber, I.A. Suhenko, P.M. Gubskaya

Yaroslav the Wise Novgorod State University, Institute of Medical Education. Novgorod the Great

Aim. To assess effects of amlodipin and metoprolol on autonomic system in emotional and cold tests in hypertensive patients with different psychological profile (PP).

Material and methods. 61 patients with arterial hypertension of II grade were observed. Therapy with amlodipin or metoprolol was prescribed and allowed to reach target blood pressure (BP) level in all the patients. Patients were divided into 2 groups: 1-st one – patients with normal PP, 2-nd group – patients with subclinical depression. Patients were examined before and 30 days after therapy. Examination included ambulatory BP monitoring, assessment of autonomic status by variational intervalometry and spectral analysis of heart rate variability (HRV) in cold and emotional tests. Depression and anxiety levels were determined with Bek's and HADS scales.

Results. Treatment with amlodipin and metoprolol can result in improvement, worsening or unchanging of PP. In hypertensive patients with subclinical depression improving their PP resulted in autonomic reaction change: sympathetic activity increases and reaction on stress becomes more adequate. If subclinical depression occurred in hypertensive patients because of amlodipin and metoprolol therapy, sympathetic system stress-reaction decreased and parasympathetic influence increased.

Conclusion. The study results show necessity of psychometric examination of hypertensive patients in order to reveal subclinical depression and anxiety.

Key words: arterial hypertension, subclinical depression, psychological profile, amlodipin, metoprolol.

Rational Pharmacother. Cardiol. 2006; 3: 26–31

В настоящее время артериальную гипертензию (АГ) традиционно относят к группе классических психосоматических заболеваний [10, 23]. Доказано, что депрессия и тревога являются факторами риска развития АГ и мощным независимым предиктором смертности больных с сердечно-сосудистой патологией [8, 14, 16-19, 25, 26]. Примерно у 18-50% кардиологических больных имеет место субклиническая форма депрессии [9, 21].

Медикаментозная терапия до сих пор остается одним из основных методов лечения АГ [1, 2, 6, 13, 24]. Однако вопрос о влиянии длительного приема блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) и β_1 -адреноблокаторов (БАБ) на психический статус больных окончательно не выяснен. Ряд работ свидетельствует о том, что БАБ, препараты раувольфии, клонидин вызывают депрессию и, наоборот, препараты кальция обладают редуцирующим действием на депрессивные фазы аффективных расстройств [5, 11, 20].

Обсуждаются несколько возможных причин изменения психоэмоционального статуса больных АГ при длительной эффективной антигипертензивной терапии: исходно измененное состояние психоэмоционального фона до назначения антигипертензивного препарата; при достижении целевого АД у части больных АГ развивается ишемия головного мозга (кратковременная, клинически мало выраженная), что влечет за собой изменение психоэмоционального фона на определенный период времени; состояние мозгового кровообращения, т.е. возможное на каком-то этапе болезни бессимптомное атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга, сонных артерий; непосредственное влияние самих антигипертензивных препаратов на психоэмоциональный фон больных АГ.

Если первые 3 причины достаточно изучены, то влиянию антигипертензивных препаратов на психоэмоциональный статус больных исследований посвящено немного [23]. Поскольку большая часть больных АГ страдают субклинической депрессией и тревогой, необходимо изучение влияния антигипертензивных препаратов на психоэмоциональный фон больных АГ, причем интерес представляют не только пациенты с субклинической формой депрессии, но и больные АГ с неизменным психоэмоциональным фоном, которым проводится антигипертензивная терапия.

Цель исследования

Изучить особенности вегетативной регуляции в условиях психоэмоционального и холодового стресса при эффективной антигипертензивной терапии амлодипином и метопрололом у больных АГ с раз-

личным психоэмоциональным фоном и оценить влияние этих препаратов на психоэмоциональный фон больных.

Материалы и методы

Обследовали 61 больного АГ II степени мужского пола (по классификации ВОЗ/МОГ, 1999), средний возраст $50,1 \pm 1,6$ лет, рандомизированы по факторам риска АГ и состоянию психоэмоционального фона. Все больные дали информированное согласие на проведение исследования и были обследованы по общепринятой методике для исключения симптоматической АГ, а также осмотрены невропатологом. До обследования больные антигипертензивную терапию не получали.

Больные были разделены на 2 группы. 1-я группа получала лечение блокатором медленных кальциевых каналов амлодипином; 2-я – лечение селективным БАБ метопрололом. Дозу препаратов подбирали индивидуально, начиная с минимальной до достижения целевого уровня АД. Обследование больных проведено до и через 30 дней лечения. Осуществляли суточное мониторирование АД. Для изучения состояния вегетативной нервной системы (ВНС) использовали методы вариационной интервалометрии и спектрального анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР). Запись ритмограммы проводили в состоянии покоя. Определялись следующие параметры: мода (M_o , с) – наиболее часто встречающееся значение кардиоинтервала; амплитуда моды (AM_o , %) – число интервалов R-R, соответствующих M_o ; вариационный размах (BP, сек) – разница максимального и минимального значений кардиоинтервалов. Рассчитывали индекс напряжения (ИН) по формуле $ИН = AM_o / 2M_o \cdot BP$ и коэффициент монотонности (КМ) по формуле $КМ = AM_o(\%) / BP$. AM_o отражает состояние симпатического отдела, BP – парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; КМ характеризует соотношение активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС; ИН характеризует состояние центрального контура вегетативной регуляции.

Таблица 1. Характеристика обследуемых групп

Препарат	Больные без депрессии	Больные с субклинической депрессией и повышенной тревогой
Амлодипин	17	14
Метопролол	18	12

Определяли следующие параметры ВСР - низкочастотный составляющий компонент (медленные волны 2 порядка) и высокочастотный компонент (большие волны). За формирование больших волн 0,4-0,15Гц (2,5-6,5с) ответственна эфферентная парасимпатическая активность. Медленные волны 0,04-0,015Гц (25-65с) характеризуют активность симпатического отдела ВНС. Проводили исследование психоэмоционального фона (уровня депрессии и уровня тревоги) с помощью шкалы HADS (Госпитальная шкала тревоги и депрессии) и шкалы депрессии Бека (DBI). Холодовую пробу выполняли путем погружения кисти правой руки в воду с кусочками льда на 1 минуту. Эмоциональную пробу проводили путем решения математических задач в условиях дефицита времени с порицающей критикой [15, 24].

В исследование включили только тех больных, у которых был достигнут целевой уровень АД. С целью исключения влияния биоритмов на вегетативные и гемодинамические показатели обследования проводил один исследователь в одно и то же время в первой половине дня.

До начала лечения антигипертензивными препаратами все пациенты были разделены на 2 группы: в группу А входили больные АГ с нормальным психоэмоциональным фоном, в группу Б – больные АГ с субклинической депрессией (табл. 1).

Контрольная группа состояла из 27 мужчин в возрасте $47,5 \pm 1,1$ лет, не страдающих АГ или другими заболеваниями.

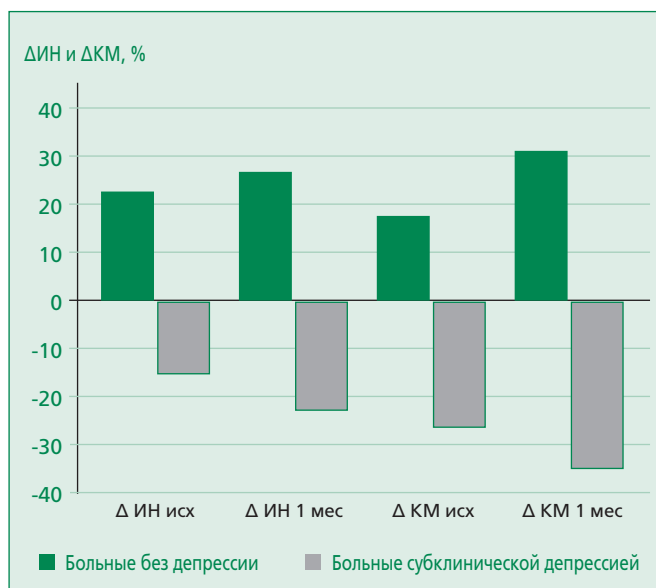


Рис. 1. Изменение ΔИН и ΔКМ при холодовой пробе у больных АГ с субклинической депрессией и без нее через 1 мес лечения амлодипином.

Результаты и обсуждения

На фоне лечения амлодипином происходило значительное снижение АД при психоэмоциональной пробе. Целевой уровень АД через 30 дней был достигнут у 58,8 % больных АГ. Одновременно наблюдалась тенденция к уменьшению реакции симпатической нервной системы на психоэмоциональный стресс. До лечения амлодипином показатель индекса напряжения (ИН) вариационной интервалаграммы при психоэмоциональном стрессе возрастал на 98,5%.

Степень реакции показателя ИН в группе больных без депрессии при психоэмоциональной пробе под влиянием амлодипина снизилась со 138,3 до 47,9% ($p < 0,05$), в группе больных АГ с субклинической депрессией – с (+)95,3 до (+)26,1 ($p < 0,05$), степень реакции показателя КМ, соответственно, в этих группах снизилась со 120,1 до 46,1% ($p < 0,05$) и с 71,7 до 20,5% ($p < 0,05$). Таким образом, у больных с субклинической депрессией сохраняется, как и до лечения амлодипином, значительно менее выраженная симпатическая реакция на эмоциональный стресс, чем у больных без депрессии. Полученные данные показывают, что во время стресса у больных с субклинической депрессией даже после нормализации АД под влиянием лечения амлодипином отсутствует адекватное вегетативное обеспечение эмоционального стресса. Различие в вегетативном обеспечении холодового стресса у больных АГ без депрессии и с субклинической депрессией еще более выражено по сравнению с результатами, полученными при изучении психоэмоционального стресса. У больных с субклинической депрессией после лечения амлодипином сохраняется недостаточное

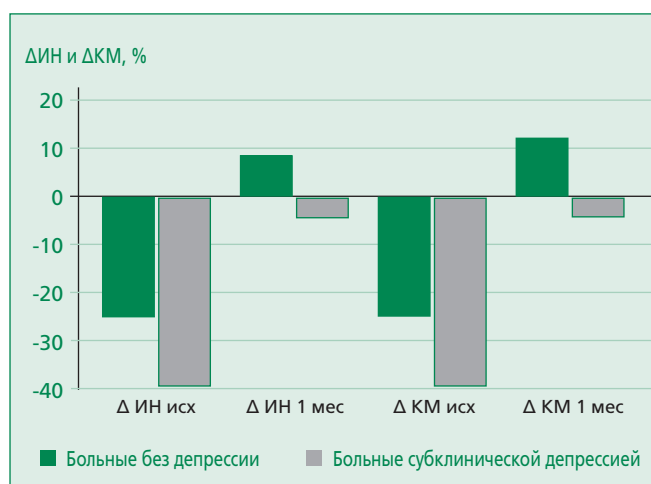


Рис. 2. Изменение ΔИН и ΔКМ при холодовой пробе у больных АГ с различным психоэмоциональным фоном под влиянием метопролола.

вегетативное обеспечение холодового стресса (рис.1).

В группе А степень изменения показателя ИН была равна (+)22,9%, через 1 мес лечения она возросла до (+)27,9%. В группе Б вегетативная реакция на холодовой стресс до лечения была ваготонической - показатель ИН уменьшался до (-)13,3%, после лечения степень его уменьшения была еще более выраженной - (-)21,5%.

Было также установлено, что под влиянием амлодипина психоэмоциональный фон может улучшаться, ухудшаться и оставаться без изменений. Улучшение психоэмоционального фона отмечено у 32,3% больных АГ, ухудшение - у 12,9% и не отмечено изменений у 54,8% больных. В большинстве случаев значительного изменения психоэмоционального фона не произошло, но у той части больных, у которых отмечено улучшение психоэмоционального фона, реакция на стресс становилась физиологически более адекватной. Улучшение психоэмоционального фона по уровню депрессии совпадало с улучшением по уровню тревоги. У больных АГ психоэмоциональный фон изменялся в зависимости от изменений вегетативной регуляции. У тех больных, у которых улучшился психоэмоциональный статус, улучшилось и вегетативное обеспечение стресса.

После лечения метопрололом у больных АГ реакция симпатической нервной системы на психоэмоциональную нагрузку становилась менее выраженной. Так, степень нарастания показателя ИН до лечения была (+)77,9%, после лечения - (+)39,86% ($p>0,05$), степень реакции КМ через 1 мес лечения метопрололом снизилась с (+)74 до (+)43,45% ($p>0,05$). Сравнение результатов исследования в группах А и Б показало, что после лечения метопрололом различия между группами по реакции вегетативных показателей на эмоциональный стресс значительно уменьшились. Так, в группе А под влиянием метопролола в течение месяца степень изменения показателя ИН на психоэмоциональную пробу снизилась с (+)90,3 до (+)49,6% ($p>0,05$), степень изменения показателя КМ снизилась с (+)92,6 до (+)51%, в группе Б показатели ДИН и ДКМ снизились соответственно с (+)72,7 до (+)39,3% и с (+)65,8 до (+)44,2% ($p>0,05$).

Таким образом, под влиянием метопролола происходит «сближение» вегетативной реакции на психоэмоциональный стресс у больных АГ без депрессии и больных АГ с субклинической депрессией.

При холодовой пробе под влиянием метопролола в обеих группах значительно уменьшилась выраженность парасимпатических влияний (рис. 2).

В группе А под влиянием метопролола степень изменения показателя ИН повысилась с (-)24,1% (до лечения) до (+)8,4% (после лечения); в группе Б степень изменения показателя ИН составила, соответственно, (-)38,9 и (-)3,4% ($p<0,05$). Степень изменения показателя КМ в группе А до лечения метопрололом была равна (-)23,5%, после лечения она увеличилась до (+)13,2%, в группе Б степень изменения показателя КМ до лечения была равна (-)38,9%, после лечения она составила (-)3,4% ($p<0,05$). Несмотря на значительное уменьшение парасимпатических влияний при холодовой пробе под влиянием метопролола, у больных АГ с субклинической депрессией сохранилось недостаточное вегетативное обеспечение холодового стресса по сравнению с группой больных без депрессии.

Под влиянием метопролола психоэмоциональный фон не изменился лишь у 13,3% больных АГ, у 50% наступило улучшение и у 36,7% – ухудшение. Метопролол как вегетотропный препарат более значительно по сравнению с амлодипином влиял на вегетативную регуляцию больных АГ и, как следствие, на их психоэмоциональный фон.

Результаты исследования показали, что при ухудшении психоэмоционального фона у больных АГ нарастают ваготонические, а при его улучшении – симпатические влияния. Так, у больных АГ с улучшением психоэмоционального фона реакция ИН на психоэмоциональную пробу повысилась с (+)66,3 до (+)81% ($p>0,05$), а реакция показателя КМ - с (+)75,3 до (+)79,1% ($p>0,05$). В группе больных АГ с ухудшением психоэмоционального фона возросли ваготонические влияния: реакция показателя ИН снизилась с (+)137,2% до лечения до (+)44,3% после лечения ($p<0,05$), реакция показателя КМ снизилась соответственно с (+)114,9 до (+)34,2% ($p<0,05$).

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что при лечении амлодипином и метопрололом психоэмоциональный фон у больных АГ может улучшаться, ухудшаться и оставаться без изменений. При улучшении (нормализации) психоэмоционального фона у больных АГ с субклинической депрессией меняется и вегетативная реакция на нагрузочные пробы: нарастают симпатические влияния, реакция на стресс становится более адекватной. При возникновении субклинической депрессии у больных АГ в процессе лечения симпатическая вегетативная реакция на стресс уменьшается и начинают преобладать ваготонические влияния.

Наши данные подтверждают предположение, высказанное другими исследователями, о существовании обратной связи между состоянием вегетативной регуляции и психологическими характеристиками. В исследованиях М.Е. Сандомирского (2001) показано, что для симпатикотоников при эмоциональном стрессе характерно стенически-агрессивное поведение, для ваготоников – пассивное, сопровождаемое депрессивными проявлениями.

Результаты исследования указывают на необходимость проведения при лечении больных АГ обязательного психометрического обследования с целью выявления субклинической депрессии и тревоги. Психометрическое исследование должно проводи-

ться до начала лечения антигипертензивными препаратами и в процессе лечения для своевременного выявления неблагоприятного влияния препаратов на психоэмоциональный фон больных, даже при условии высокой эффективности препаратов и достижении целевого уровня АД. Скрининговые опросники, использованные в данном исследовании, продемонстрировали их высокую информативность, были просты в использовании и не требовали много времени для проведения исследования и интерпретации полученных результатов. Это позволяет рекомендовать их для использования в повседневной кардиологической практике для своевременной коррекции развивающихся депрессивных расстройств.

Литература:

1. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Лопатин Ю.М., Беленков Ю.Н. Роль различных клинических, гемодинамических и нейрогуморальных факторов в определении тяжести хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 1995; 11: 4-17
2. Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Гипертоническая болезнь. Кардиология для врача общей практики. С-Петербург, 2001. 128 с.
3. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М. Наука, 1984; 142 с.
4. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М. Москва, 1997; 294 с.
5. Богданов Я.В. Антагонисты кальция в психиатрии. XIII Съезд психиатров России. Материалы съезда. 2000. с.16.
6. Вебер В.Р., Бритов А.Н. Профилактика и лечение артериальной гипертонии. Москва – В.Новгород, 2002. 230 с.
7. Захаров В.И., Смирнов И.И. с соавт. Оценка различных функционально-лабораторных тестов в диагностике предгипертензивных состояний. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2002; 2: 31-33.
8. Кириченко А.А. Депрессия, беспокойство и сердечно-сосудистая система. Лечащий врач. 2002; 12: 32.
9. Краснов В.М. Психиатрические расстройства в общей медицинской практике. Русский медицинский журнал. 2002; 25: 24-26.
10. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. М. Медицина, 1950. 496 с.
11. Лазебник Л.Б. с соавт. β -адреноблокаторы в гериатрической практике. РМЖ, 1999; 16: 7-11.
12. Лазебник Л.Б., Постникова С.Л. Хроническая сердечная недостаточность у больных пожилого и старческого возраста. Сердечная недостаточность. 2000; 1 (3): 110-114.
13. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М. Медпрактика, 1996. 784 с.
14. Михайлов Б.В. Проблема депрессий в общесоматической практике. Международный медицинский журнал. 2003; 9(3): 22-27.
15. Никитин А.Э. Влияние дозированного интеллектуально-эмоционального напряжения на гемодинамику и некоторые показатели регуляторной системы у лиц с гипертонической болезнью. Автореферат дисс. канд. мед. наук. СПб., 1997. 28 с.
16. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б., Вейн А.М., Дробинцев М.Ю. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы «КОМПАС». Кардиология. 2004; 1: 14-17.
17. Погосова Г.В. Антидепрессанты в кардиологической практике. Лечащий врач. 2002; 7: 8-10.
18. Погосова Г.В. Депрессия - новый фактор риска ИБС и предиктор коронарной смерти. Кардиология. 2002; 4: 86-91.
19. Раюшкин В.А. Применение верапамила для профилактики рецидивов аффективного и шизоаффективного психоза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1998; 7: 17.
20. Решетников М.М. Технология медико-социологического исследования в социальной системе. М: ММА им. И.М. Сеченова, 2000. 210с.
21. Сандомирский М.Е. Психическая дезадаптация, нарушения вегетативной регуляции и психопатология. Личностно-типологические особенности и психическая адаптация. В кн.: Психическая адаптация в условиях пенитенциарного стресса и личностно-типологические особенности осужденных». Уфа: «Здравоохранение Башкортостана», 2001. 88с.
22. Ходжаев А.И., Салимова Н.Р., Шакиров М.Р. и др. Сравнительная оценка влияния вариантов гипотензивной монотерапии на состояние нервно-психической сферы у больных артериальной гипертонией. Кардиология СНГ. 2004; 2: 32-35.
23. Чазов Е.И. Будущее кардиологии в свете успехов медицинской науки. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004; 3(3). Ч. 1: 6-9.
24. Шабалин А.В., Гуляева Е.Н. Информативность психоэмоциональной нагрузочной пробы «математический счет» и ручной дозированной изометрической нагрузки в диагностике стресс-зависимости у больных эссенциальной артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия; 9(3): 45-49.
25. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В., Оганов Р.Г. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Профил. забол. укрепл. здор. 2001; 2:3-7.
26. Barefoot J.C., Scholl M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. Circulation 1996; 93: 1976-1980.

ВЛИЯНИЕ ЦИТОПРОТЕКЦИИ НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

А.В.Шабалин^{1,2}, Ю.И.Рагино², С.А.Любимцева², Я.В.Полонская², М.В.Иванова²

¹ Новосибирская государственная медицинская академия, ² НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск

Влияние цитопroteкции на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца

А.В.Шабалин^{1,2}, Ю.И.Рагино², С.А.Любимцева², Я.В.Полонская², М.В.Иванова²

¹Новосибирская государственная медицинская академия; ²Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, Новосибирск

Цель. В открытом контролируемом исследовании изучить влияние цитопротектора милдроната (Гриндекс, Латвия) на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых больных ишемической болезнью сердца.

Материал и методы. Обследованы 117 пожилых пациентов с ИБС: мужчин и женщин старше 60 лет с сердечной недостаточностью II или III класса (согласно классификации NYHA) и контролируемой артериальной гипертензией (АГ). Основная группа состояла из 67 пациентов (средний возраст 75,4±0,5 лет), принимавших базисную терапию и милдронат в дозе 500 мг/сут в течение 12 недель. Пациенты группы сравнения аналогичного возраста (средний возраст 74,0±0,6 лет, p>0,05) получали только базисную терапию без милдроната. Биохимический анализ крови у пациентов проводили троекратно: до начала, через 4 недели и через 12 недель исследования. Определяли общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), ХС липопротеинов низкой плотности, (ЛНП), антиоксидантный потенциал ЛНП (содержание в них α-токоферола и ретинола), исходный уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в ЛНП, их устойчивость к окислению и концентрацию в крови метаболитов (нитратов/нитритов) оксида азота (NO).

Результаты. Терапия милдронатом не влияла на параметры липидного профиля крови у пожилых пациентов с ИБС. После 12 недель приема милдроната исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП снизился в среднем на 33%, а устойчивость ЛНП к окислению повысилась на 26% в сравнении с показателями до начала исследования и с показателями в группе сравнения (p<0,05). Уровень метаболитов NO в крови у пациентов с ИБС после 12 недель приема милдроната повысился в среднем в 1,4 раза в сравнении с показателями до приема препарата и с показателями в группе сравнения (p<0,05). Выявили более выраженное повышение устойчивости ЛНП к окислению после 12-недельного приема милдроната у мужчин, чем у женщин, у пациентов со стенокардией напряжения ФК II, чем ФК III и у больных с сердечной недостаточностью ФК II, чем ФК III.

Заключение. У пожилых пациентов с ИБС милдронат имеет антиатерогенные эффекты, такие как снижение интенсивности процессов ПОЛ в ЛНП и повышение синтеза NO.

Ключевые слова: цитопroteкция, пожилые больные, ишемическая болезнь сердца, перекисное окисление липидов, эндотелиальная функция

РФК 2006; 3: 32–36

Effect of cytoprotection on the oxidative processes and endothelial function in elderly patients with ischemic heart disease

A.V. Shabalin^{1,2}, Yu.I. Ragino², S.A. Lyubimtseva², Ya.V. Polonskaya², M.V. Ivanova²

¹Novosibirsk State Medical Academy, ²Research Institute of Therapy of Siberia Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk

Aim. To investigate the effects of cytoprotection with mildronate (Grindex, Latvia) on oxidative processes and endothelial function in elderly patients with ischemic heart disease (IHD).

Material and methods. 117 elderly (upwards 60 y.o.) patients with IHD were included into controlled study. They were also suffering from heart failure II-III functional class (according to NYHA classification) and from arterial hypertension (AH). All patients were randomized into 2 groups: 1) 67 patients (75,4±0,5 y. o.) were treated with mildronate 500 mg/day simultaneously with basic therapy during 12 weeks (the main group) and 2) 50 patients (74,0±0,6 y. o.) were treated only with basic therapy during 12 weeks (the compare group). Total cholesterol (CH), triglycerides (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL), high density lipoprotein CH (HDL), LDL antioxidant potential (concentration of α-tocopherol and retinol in LDL), initial level of lipid peroxidation (LPO) products in LDL, LDL resistance to oxidation and blood level of NO metabolites were determined before and after 4 and 12 weeks of the therapy.

Results. Mildronate did not have any effect on the blood lipid profile in elderly patients with IHD. The initial level of LPO products in LDL was decreased by 33% and LDL resistance to oxidation was increased by 26% in the main group after 12 weeks of therapy in comparison with the same parameters before the study and in comparison with control group of patients (p<0,05). The blood level of NO metabolites was 1,4 fold higher in the main group of patients after 12 weeks of therapy in comparison with the same parameters before therapy and in comparison with control group of patients (p<0,05). More prominent growth of LDL resistance to oxidation after 12 week therapy with mildronate was revealed in men than in women, in patients with angina II class than in patients with angina III class, in patients with heart failure II class than in patients with heart failure III class.

Conclusion. Some antiatherogenic effects of mildronate are observed in elderly patients with IHD. These are the decrease in LPO activity in LDL and the increase in synthesis of NO.

Key words: cytoprotection, elderly patients, ischemic heart disease, lipid peroxidation, endothelial function

Rational Pharmacother. Cardiol. 2006; 3: 32–36

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротического генеза продолжают занимать лидирующие позиции в структуре смертности населения России [4]. Известно, что значимыми патогенетическими компонентами атеросклероза, наряду с гиперхолестеринемией и высоким уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП), являются окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция [7,9,10], причем интенсивность этих патологических изменений увеличивается с возрастом [5]. Окислительный стресс при атеросклерозе приводит к окислительной модификации ЛНП и повышению в них активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [8,10]. Окисленные ЛНП способствуют развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции за счет ингибирования синтеза и высвобождения эндотелиального NO, одного из основ-

ных регуляторов нормальной функции эндотелия [6].

Терапевтические воздействия, направленные на нормализацию вышеперечисленных нарушений, являются сегодня актуальными и приоритетными в профилактике и лечении атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). В связи с большим перечнем современных сердечно-сосудистых медикаментов возникает необходимость выявления и выделения преимуществ одних лекарств по отношению к другим, необходимость получения данных относительно их эффектов антиатерогенной направленности. Это позволит объективно обосновать дополнительные рекомендации практическим клиницистам к применению таких препаратов. В настоящем исследовании нами изучена потенциально антиатерогенная эффективность цитопротекторного препарата милдронат (Гриндекс, Латвия).

Целью исследования явилось изучение воздействия милдроната на некоторые параметры окислительных процессов и эндотелиальной функции у пожилых пациентов с ИБС в процессе комплексной медикаментозной терапии.

Материал и методы исследования

Исследование было одобрено Этическим Комитетом НИИ терапии СО РАМН (протокол №3 от 22 мая 2002 г.). В открытое контролируемое исследование продолжительностью 12 недель было включено 117 пожилых пациентов с ИБС. Критериями включения пациентов в исследования были: пациенты обоего пола старше 60 лет с ИБС, проявлениями сердечной недостаточности II или III функциональных классов (ФК), согласно классификации NYHA, корригируемой артериальной гипертонией (АГ), без наличия сахарного диабета. Включенные в исследование пациенты были разделены случайным методом на 2 группы. Основная группа состояла из 67 больных в возрасте от 60 до 84 лет (в среднем $75,4 \pm 0,5$ лет), дополнительно к базисной общепринятой терапии добавляли милдронат в капсулах, в дозе 500 мг/сут в течение 12 недель. Группа сравнения включала 50 пациентов аналогичного возраста ($74,0 \pm 0,6$ лет, $p > 0,05$) и пола, которые получали только общепринятую терапию без милдроната. От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании, включая проведение биохимических анализов крови.

Забор крови для биохимических исследований проводили трехкратно: до начала исследования, через 4 недели и через 12 недель терапии. Забор крови осуществляли утром, натощак, из локтевой вены, не ранее, чем через 12 ч после последнего приема пищи.

Общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ) и липопротеины высокой плотности (ЛВП) определяли энзиматическим методом с использованием стандартных реактивов «Bioscop» на биохимическом автоанализаторе «Labsystem-FP-901». ЛНП рассчитывали по формуле Friedewald W.T. et al. (1972). Уровень атерогенного ХС («не ЛВП») рассчитывали как разницу общего ХС и ЛВП.

ЛНП крови выделяли методом осаждения с гепарином. В выделенных ЛНП определяли исходный уровень продуктов ПОЛ, проводили индуцированное катализаторами окисление ЛНП *in vitro*, исследовали концентрации жирорастворимых антиоксидантов (α -токоферола и ретинола) [8]. Концентрацию белка в ЛНП оценивали по методу Лоури и соавторов (1951). Концентрации α -токоферола, ретинола, малонового диальдегида (МДА) в ЛНП детектировали флуориметрическими методами на спектрофлуориметре «Hitachi F-300». Уровень метаболитов NO в крови (нитриты/нитраты) оценивали спектрофотометрическим методом, с предварительными депротеинизацией сыворотки и восстановлением NO_3^- до NO_2^- и использованием гранулированного кадмия [1].

Статистическую обработку результатов выполняли на компьютере типа «Pentium» в статистической программе SPSS (версия 11.5). Использовали методы вариационной статистики с применением парного и независимого *t*-критерия Стьюдента и корреляционного анализа. Критерием достоверности считали уровень $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

До начала исследования различий по оцениваемым показателям между двумя группами пациентов не отмечено (таблицы 1,2). Исходный уровень общего ХС и ЛНП в двух группах пациентов был повышенным (более 190 мг/дл и 115 мг/дл, соответственно), согласно критериям Национальных рекомендаций 2005 г. ВНОК [2]. Исходный уровень ТГ в двух группах пациентов был близок к верхней границе рекомендуемых значений (< 150 мг/дл). Через 4 и 12 недель терапии статистически значимых различий в исследуемых параметрах липидного профиля крови внутри групп и между группами пациентов не зафиксировано (табл. 1). Таким образом, нами не выявлено воздействия 12-недельного приема милдроната на показатели липидного профиля крови (общий ХС, ТГ, ЛВП, ЛНП, «не ЛВП») у пациентов с ИБС.

При исследовании эффекта терапии милдронатом на параметры окислительных процессов нами был сделан акцент на оценку прооксидантно-антиоксидантного потенциала частиц ЛНП, и в частности, содержания в них продуктов ПОЛ и жирорастворимых антиоксидантов, а также устойчивости ЛНП к индуцированному катализаторами окислению. Обнаружено, что у пожилых пациентов с ИБС после 12 недель приема милдроната снизился исходный уровень продуктов ПОЛ в выделенных из крови ЛНП на 33% ($p < 0,05$) по сравнению с данными до начала исследования. В группе сравнения подобных изменений выявлено не было (табл. 2). Отмечено также различие между сравниваемыми группами: через 12 недель исследования в основной группе пациентов, принимавших милдронат, указанный показатель был ниже на 29% ($p < 0,05$) по отношению к аналогичному показателю группы сравнения. Таким образом, после 12-недельного курса терапии милдронатом ЛНП из крови пожилых пациентов с ИБС оказались менее окисленными, то есть они в меньшей степени подверглись окислительной модификации *in vivo*.

С целью оценки воздействия милдроната на «предрасположенность» ЛНП к окислительной модификации нами исследовалась их устойчивость к окислению *in vitro* в присутствии катализаторов окисления — ионов Cu^{2+} . Этот показатель отражает в целом, с одной стороны, прооксидантную возможность ЛНП (содержание в них ненасыщенных жирных кислот, гидроперекисей липидов и других субстратов окисления), с другой стороны — антиоксидантный потенциал ЛНП, обусловленный содержанием в них α -токоферола, γ -токоферола, рети-

нола и других антиоксидантов [3]. У пациентов с ИБС, принимавших милдронат, после 12 недель исследования количество продуктов ПОЛ в ЛНП после 0,5 ч их инкубации с ионами меди (начальный этап окисления ЛНП *in vitro*) оказалось ниже на 26% ($p < 0,05$) в сравнении с этим показателем до лечения (табл. 2). В группе сравнения подобных изменений показателя устойчивости ЛНП к окислению не было прослежено. Различия между группами по этому показателю через 12 недель исследования также были отмечены: количество продуктов ПОЛ в ЛНП после 0,5 ч их инкубации с катализаторами окисления было на 30% ($p < 0,05$) ниже в основной группе, чем в группе сравнения. С другой стороны, каких-либо изменений в содержании α -токоферола и ретинола в ЛНП в период исследования в обеих группах пациентов нами зафиксировано не было (табл. 2).

Таким образом, после 12-недельного курса терапии милдронатом, у пожилых пациентов с ИБС устойчивость ЛНП к окислению на начальном этапе их инкубации с катализаторами процесса ПОЛ повысилась, что свидетельствует о меньшей предрасположенности ЛНП подвергаться окислению в сосудистой стенке. Причем, по нашим данным, эти изменения связаны не с повышением содержания жирорастворимых антиоксидантов в ЛНП, а, вероятно, со снижением в ЛНП уровня липидных прооксидантов – потенциальных субстратов процесса ПОЛ.

Для оценки воздействия милдроната на эндотелиальную функцию исследовался уровень метаболитов NO (нитриты/нитраты) в крови (табл. 2). У пациентов с ИБС, принимавших милдронат, после 12 недель терапии концентрация метаболитов NO в крови повысилась в 1,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с данными до приема препарата. В группе сравнения подобной динамики этого показателя не было. Различия между группами в концентрации метаболитов NO в крови через 12 недель терапии показало следующее: уровень метаболитов NO в крови оказался в 1,6 раз ($p < 0,05$) выше в основной группе, чем в группе сравнения. Таким образом, после

Таблица 1. Показатели липидного профиля пациентов с ИБС основной (М) и группы сравнения (К) ($M \pm m$)

		0 недель	4 недели	12 недель
Общий ХС, мг/дл	М	242,4 $\pm$ 30,0	238,5 $\pm$ 30,1	236,9 $\pm$ 29,9
	К	228,3 $\pm$ 23,7	228,2 $\pm$ 27,7	233,1 $\pm$ 27,3
ЛВП, мг/дл	М	50,2 $\pm$ 9,2	49,6 $\pm$ 8,1	50,6 $\pm$ 8,5
	К	50,7 $\pm$ 7,8	52,4 $\pm$ 6,4	52,6 $\pm$ 5,4
ТГ, мг/дл	М	153,3 $\pm$ 29,1	147,5 $\pm$ 28,3	147,7 $\pm$ 27,6
	К	138,8 $\pm$ 26,5	136,1 $\pm$ 25,2	135,7 $\pm$ 23,2
ЛНП, мг/дл	М	161,5 $\pm$ 22,1	159,4 $\pm$ 20,8	156,8 $\pm$ 21,7
	К	149,8 $\pm$ 21,6	148,6 $\pm$ 19,8	153,4 $\pm$ 20,9
«не ЛВП», мг/дл	М	192,2 $\pm$ 19,6	188,9 $\pm$ 19,3	186,3 $\pm$ 20,3
	К	177,6 $\pm$ 19,1	175,8 $\pm$ 20,7	180,5 $\pm$ 20,4

12-недельного курса терапии милдронатом, у пожилых пациентов с ИБС повысился уровень нитратов/нитритов в крови, что свидетельствует о возросшем образовании/секреции NO эндотелиальными клетками и улучшении функции эндотелия. Проведенный корреляционный анализ показал значимые обратные связи между изменениями исходных и стимулированных катализаторами окисления уровней продуктов ПОЛ в ЛНП и концентрацией метаболитов NO в крови (коэффициенты корреляции Спирмена: $-0,409$ и $-0,297$, $p < 0,001$, соответственно).

При статистической обработке результатов в разных подгруппах пациентов группы милдроната было проведено детальное исследование таких показателей прооксидантно-антиоксидантного потенциала ЛНП как исходный уровень продуктов ПОЛ в выделенных ЛНП и устойчивость ЛНП к окислению *in vitro* в присутствии ионов меди. Было проведено разделение пациентов группы милдроната на следующие подгруппы: 1) в зависимости от пола (мужчины и женщины), 2) в зависимости от ФК стенокардии напряжения (ФК II и ФК III), 3) в зависимости от наличия в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) (есть ИМ и нет ИМ в анамнезе), 4) в зависимости от ФК сердечной недостаточности (СН) (ФК II и ФК III).

У мужчин в группе милдроната (табл. 3) исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП снизился за 4 и 12 недель приема препарата на 13% и 33%, соответственно ($p < 0,01$), у женщин также – на 12% и 33%, соответственно ($p < 0,01$). У мужчин устойчивость ЛНП к окис-

Таблица 2. Показатели окислительно-антиоксидантного потенциала ЛНП и функции эндотелия у пациентов с ИБС в группе, получающей милдронат (М), и в группе сравнения (К) ($M \pm m$)

		0 недель	4 недели	12 недель
α -Токоферол ЛНП, мг/мг белка ЛНП	М	0,26 $\pm$ 0,07	0,25 $\pm$ 0,07	0,25 $\pm$ 0,07
	К	0,25 $\pm$ 0,03	0,27 $\pm$ 0,05	0,27 $\pm$ 0,04
Ретинол ЛНП, мкг/мг белка ЛНП	М	26,0 $\pm$ 6,9	27,0 $\pm$ 8,1	27,0 $\pm$ 8,4
	К	25,0 $\pm$ 7,0	24,0 $\pm$ 6,9	24,0 $\pm$ 7,4
0 ч	М	6,9 $\pm$ 1,4	6,0 $\pm$ 1,5	4,6 $\pm$ 1,0**
	К	6,5 $\pm$ 1,3	6,3 $\pm$ 1,1	6,5 $\pm$ 0,6
0,5 ч	М	24,3 $\pm$ 4,8	21,5 $\pm$ 5,0	17,9 $\pm$ 3,7**
	К	25,7 $\pm$ 4,8	25,0 $\pm$ 5,3	25,4 $\pm$ 4,5
1 ч	М	26,6 $\pm$ 4,5	25,5 $\pm$ 4,7	24,8 $\pm$ 4,8
	К	28,4 $\pm$ 4,7	27,8 $\pm$ 5,0	28,5 $\pm$ 4,1
2 ч	М	28,3 $\pm$ 4,6	27,3 $\pm$ 4,6	26,3 $\pm$ 4,7
	К	30,1 $\pm$ 4,7	29,7 $\pm$ 5,2	30,2 $\pm$ 4,2
Метаболиты NO в крови, мкмоль/л	М	5,8 $\pm$ 1,1	6,7 $\pm$ 1,2	8,4 $\pm$ 1,3**
	К	5,1 $\pm$ 1,0	5,3 $\pm$ 1,3	5,2 $\pm$ 1,2

* разница внутри группы с показателем до лечения при $p < 0,05$;

^ разница между группами через 12 нед исследования при $p < 0,05$.

лению через 4 недели исследования на 30 минутном временном отрезке инкубации липопротеинов в присутствии катализаторов окисления была выше на 11%, а у женщин на 12% ($p<0,01$) в сравнении с данными до начала исследования. Через 12 недель исследования у мужчин уровень продуктов ПОЛ в ЛНП, стимулированный ионами меди, через 30 минут, 1 ч и 2 ч инкубации ЛНП был на 25%, 8% и 9% ниже, соответственно ($p<0,01$), чем показатели до начала исследования. У женщин же статистически значимое снижение уровня продуктов ПОЛ в ЛНП отмечено только в 30 минутной точке инкубации ЛНП (на 27%, $p<0,01$). Таким образом, у мужчин после 12-недельного приема милдроната выявлено более выраженное повышение устойчивости ЛНП к окислению, чем у женщин.

У пациентов со стенокардией напряжения ФК II в группе милдроната (табл. 4) исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП снизился за 4 и 12 недель приема препарата на 12% и 33%, соответственно ($p<0,01$), у пациентов со стенокардией напряжения ФК III также – на 13,5% и 36%, соответственно ($p<0,01$). У пациентов со стенокардией напряжения ФК II устойчивость ЛНП к окислению через 4 недели исследования на 30 минутном временном отрезке инкубации липопротеинов в присутствии катализаторов окисления была выше на 11% ($p<0,01$). У пациентов со стенокардией напряжения ФК III значимых изменений в этом показателе через 4 недели исследования не выявлено в сравнении с данными до начала исследования. Через 12 недель исследования у пациентов со стенокардией напряжения ФК II уровень продуктов ПОЛ в ЛНП, стимулированный ионами меди, через 30 минут, 1 ч и 2 ч инкубации ЛНП был на 26%, 7% и 7% ниже, соответственно ($p<0,01$), чем показатели до начала исследования (табл. 4). У пациентов со сте-

нокардией напряжения ФК III статистически значимое снижение уровня продуктов ПОЛ в ЛНП отмечено только в 30 минутной точке инкубации ЛНП (на 29%, $p<0,01$). Таким образом, более заметное положительное влияние 12 недельного приема милдроната на устойчивость ЛНП к Cu^{2+} -зависимому окислению показано у пациентов со стенокардией напряжения ФК II, чем у больных стенокардией ФК III.

У пациентов с ИМ в анамнезе в группе милдроната исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП снизился за 4 и 12 недель приема препарата на 14% и 26%, соответственно ($p<0,01$), у пациентов без ИМ в анамнезе также – на 13,5% и 33%, соответственно ($p<0,01$). У пациентов с ИМ в анамнезе устойчивость ЛНП к окислению через 4 недели исследования на 30 минутном временном отрезке инкубации липопротеинов в присутствии катализаторов окисления была выше на 13%, а у пациентов без ИМ в анамнезе на 10% ($p<0,01$) в сравнении с данными до начала исследования. Через 12 недель исследования у пациентов с ИМ в анамнезе уровень продуктов ПОЛ в ЛНП, стимулированный ионами меди, через 30 минут инкубации ЛНП был на 28% ниже ($p<0,01$), а у пациентов без ИМ в анамнезе – на 25% ниже ($p<0,01$), чем показатели до начала исследования. Таким образом, не замечено существенных различий в отношении положительного влияния 12 недельного приема милдроната на устойчивость ЛНП к окислению между подгруппами пациентов с ИМ и без ИМ в анамнезе.

У пациентов с сердечной недостаточностью ФК II в группе милдроната (табл. 5) исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП снизился за 4 и 12 недель приема препарата на 13% и 34%, соответственно ($p<0,01$), у пациентов с сердечной недостаточностью ФК III также – на 14% и 32%, соответственно ($p<0,01$). У пациентов с сердеч-

Таблица 3. Исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП и их устойчивость к окислению (нмоль МДА/мг белка ЛНП) у мужчин и женщин в группе милдроната ($M\pm m$)

Инкубация ЛНП в присутствии ионов меди				
	0 ч	0,5 ч	1 ч	2 ч
Мужчины	7,2±0,3	24,5±1,1	26,6±1,0	28,0±1,0
Женщины	6,6±0,3	24,1±1,1	26,5±1,1	28,6±1,1
Мужчины	6,3±0,3*	21,8±1,1*	25,2±1,0	26,6±0,9
Разница в %	-13%	-11%	-5%	-5%
Женщины	5,8±0,3*	21,2±1,1*	25,8±1,1	28,1±1,0
Разница в %	-12%	-12%	-3%	-2%
Мужчины	4,8±0,2*	18,2±0,7*	24,4±1,0*	25,4±0,9*
Разница в %	-33%	-25%	-8%	-9%
Женщины	4,4±0,2*	17,6±0,8*	25,2±1,1	27,3±1,1
Разница в %	-33%	-27%	-5%	-5%

* отличие при $p<0,01$ и разница в % в сравнении с показателями у лиц того же пола до приема препарата

Инкубация ЛНП в присутствии ионов меди				
	0 ч	0,5 ч	1 ч	2 ч
II	6,9±0,2	24,3±0,8	26,7±0,8	28,6±0,8
III	6,7±0,5	23,9±2,1	25,4±2,1	26,1±1,7
II	6,1±0,2*	21,7±0,8*	25,7±0,8	27,6±0,7
Разница в %	-12%	-11%	-4%	-3,5%
III	5,8±0,6	20,1±2,0	24,0±2,0	25,4±1,7
Разница в %	-13,5%	-16%	-6%	-3%
II	4,6±0,1*	18,1±0,6*	25,0±0,8*	26,6±0,7*
Разница в %	-33%	-26%	-7%	-7%
III	4,3±0,5*	17,0±1,6*	23,3±1,7	24,6±1,6
Разница в %	-36%	-29%	-8%	-6%

* отличие при $p<0,01$ и разница в % в сравнении с данными у лиц того же ФК стенокардии напряжения до приема препарата

Таблица 5. Исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП и их устойчивость к окислению (нмоль МДА/мг белка ЛНП) у пациентов с сердечной недостаточностью ФК II и III в группе милдроната ($M \pm m$)

Инкубация ЛНП в присутствии ионов меди				
	0 ч	0,5 ч	1 ч	2 ч
II	7,0 $\pm$ 0,2	24,6 $\pm$ 0,8	26,9 $\pm$ 0,8	28,7 $\pm$ 0,7
III	6,6 $\pm$ 0,4	23,3 $\pm$ 1,4	25,8 $\pm$ 1,4	28,4 $\pm$ 1,2
II	6,1 $\pm$ 0,2*	21,9 $\pm$ 0,8*	25,7 $\pm$ 0,7	27,7 $\pm$ 0,7
Разница в %	-13%	-11%	-5%	-4%
III	5,7 $\pm$ 0,2*	21,3 $\pm$ 1,5	23,8 $\pm$ 1,2	26,4 $\pm$ 0,9
Разница в %	-14%	-9%	-8%	-7%
II	4,6 $\pm$ 0,2*	18,2 $\pm$ 0,5*	25,1 $\pm$ 0,8*	26,7 $\pm$ 0,7*
Разница в %	-34%	-26%	-7%	-7%
III	4,5 $\pm$ 0,4*	18,1 $\pm$ 0,9*	23,6 $\pm$ 1,5	26,2 $\pm$ 0,9
Разница в %	-32%	-22%	-9%	-8%

* - отличие при $p < 0,01$ и разница в % в сравнении с данными у лиц той же группы по ИМ в анамнезе до приема препарата

ной недостаточностью ФК II устойчивость ЛНП к окислению через 4 недели исследования на 30 минутном временном отрезке инкубации липопротеинов в присутствии катализаторов окисления была выше на 11% ($p < 0,01$). У пациентов с сердечной недостаточностью ФК III значимых изменений в этом показателе через 4 недели исследования не выявлено в сравнении с данными до начала исследования. Через 12 недель исследования у пациентов с сердечной недостаточностью ФК II уровень продуктов ПОЛ в ЛНП, стимулированный ионами меди, через 30 минут, 1 ч и 2 ч инкубации ЛНП был на 26%, 7% и 7% ниже, соответственно ($p < 0,01$), чем показатели до начала исследования (табл. 6). У пациентов с сердечной недостаточностью ФК III статистически значимое снижение уровня продуктов ПОЛ в ЛНП отмечено только в 30 минутной точке инкубации ЛНП (на 22%, $p < 0,01$). Таким образом, более заметное положительное влияние 12 недельного приема милдроната на устойчивость ЛНП к Cu^{2+} -зависимому окислению показано у пациентов с сердечной недостаточностью ФК II, чем ФК III.

Подытоживая результаты полученных исследований, можно заключить, что у пациентов с ИБС старше 60 лет,

принимавших милдронат в течение 12 недель в дозе 500 мг/сут, не обнаружено изменений в липидном профиле крови. Однако выявлены благоприятные изменения в виде снижения уровня продуктов ПОЛ в ЛНП, повышение устойчивости ЛНП к окислению и повышение в крови метаболитов NO. Такой потенциально антиатерогенный эффект препарата на окислительную модификацию ЛНП теоретически можно объяснить двумя причинами, в частности, способностью милдроната потенцировать: а) ингибирование процесса окисления ненасыщенных жирных кислот в ЛНП и/или б) снижать в ЛНП уровень ненасыщенных жирных кислот — основных субстратов процесса ПОЛ. Ассоциированный с торможением окислительных процессов в ЛНП, потенциально антиатерогенный эффект милдроната в виде нормализации функции эндотелия за счет повышения образования/секреции NO также положительно характеризует этот препарат и является основанием для дополнительных рекомендаций к его назначению пожилым пациентам с ИБС.

Выводы

1. У пациентов с ИБС старше 60 лет, принимавших милдронат 500 мг/сут в течение 12 недель, не выявлено существенных изменений в липидном профиле крови (общий ХС, ТГ, ЛНП, ЛВП).
2. У пациентов с ИБС старше 60 лет после курса терапии милдронатом 500 мг/сут в течение 12 недель уровень продуктов перекисного окисления липидов в ЛНП снизился в среднем на 33%, а устойчивость ЛНП к окислению повысилась на 26%.
3. Терапия милдронатом в дозе 500 мг/сут в течение 12 недель ассоциирована с повышением в крови концентрации метаболитов NO в среднем в 1,4 раза.
4. При анализе в разных подгруппах пациентов группы милдроната было констатировано, что у мужчин после 12-недельного приема милдроната отмечено более выраженное повышение устойчивости ЛНП к окислению, чем у женщин. Более заметное положительное влияние приема милдроната прослежено у пациентов со стенокардией напряжения ФК II, чем ФК III и у пациентов с сердечной недостаточностью ФК II, чем ФК III.

Литература

1. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NO) в сыворотке крови. Биомед. химия 2004; 1: 79–85.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. 2005. М: 20.
3. Рагино Ю.И., Воевода М.И., Душкин М.И. и др. Применение новых биохимических способов для оценки окислительно-антиоксидантного потенциала липопротеинов низкой плотности. Клини. лабор. диагностика 2005; 4: 11–15.
4. Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В. и др. Смертность от основных болезней системы кровообращения в России. Рос. Кардиол. Журн. 2005; 1: 5–16.

5. Finkel T., Holbrook N.J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. Nature 2000; 408: 239–247.
6. Haynes V., Elfering S.L., Squires R.J. et al. Mitochondrial Nitric-oxide synthase: role in pathophysiology. IUBMB Life 2003; 55: 599–603.
7. Osterud B. and Bjorklid E. Role monocytes in atherogenesis. Physiol Review. 2003; 83: 1069–1113.
8. Shishehbor M.H., Hazen S.L. Inflammatory and oxidative markers in atherosclerosis: relationship to outcome. Cur Atheroscler Rep 2004; 6: 243–250.
9. Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. Nature Medicine 2002; 8: 1211–1218.
10. Stocker R., Keaney J.F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. Physiol Rev 2004; 84: 1381–1478.

МИЛДРОНАТ®

Антиишемическое средство уникального действия

**Поможет приобрести
«второе дыхание»
Вашему организму!**

- Оптимизирует потребление кислорода в организме
- Тренирует клетки, обучая выживать и функционировать в неблагоприятных условиях
- Улучшает мозговое и периферическое кровообращение
- Активизирует деятельность центральной нервной системы



Grindex

NYCOMED

КАРДИОМАГНИЛ®

Положа руку на сердце



Уникальная низкодозовая комбинация ацетилсалициловой кислоты и гидроксида магния для первичной и вторичной профилактики тромбообразования

Первая комбинация ацетилсалициловой кислоты и гидроксида магния в России

Антацидный компонент препарата – гидроксид магния, устраняет ulcerогенное действие кислоты на слизистую желудка

Специальные кардиологические дозировки – 75 мг и 150 мг, соответствующие международным стандартам



ТОЧКА ЗРЕНИЯ: АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ОТ БЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИХ АНТИАГРЕГАНТОВ К СТАТИНАМ И ОКСИДУ АЗОТА. РЕАЛЬНО ЛИ?

И.А. Латфуллин, А.А. Подольская

Казанский государственный медицинский университет

Антитромботическая терапия ишемической болезни сердца: от быстродействующих антиагрегантов к статинам и оксиду азота. Реально ли?

И.А. Латфуллин, А.А. Подольская

Казанский государственный медицинский университет

В обзоре рассматриваются механизмы атеротромбоза при атеросклерозе коронарных артерий. Обсуждается механизм действия и клиническая эффективность антитромботических и антитромбоцитарных средств, таких как ацетилсалициловая кислота, варфарин, тиклопидин и клопидогрель. Приводятся данные по изучению новых антитромбоцитарных средств: селективных ингибиторов и антагонистов рецепторов тромбоксана, блокаторов тромбоцитарных рецепторов гликопротеидов GPIIb/IIIa. Обсуждается возможность клинического использования дополнительных антитромбоцитарных свойств статинов, их связь со стимуляцией продукции оксида азота, мощного эндогенного антитромбоцитарного фактора. Приводятся примеры других донаторов оксида азота и стимуляторов его эндогенного синтеза.

Ключевые слова: атеротромбоз, антитромбоцитарные средства, ацетилсалициловая кислота, тиклопидин, клопидогрель, варфарин, рецепторы гликопротеидов GPIIb/IIIa, статины, оксид азота.

РФК 2006; 3: 37–45

Antithrombotic therapy of ischemic heart disease: from fast acting antiaggregants to statines and nitrate oxide. Is it real?

I.A. Latfullin, A.A. Podolskaya

Kazan State Medical University

Mechanisms of atherothrombosis in atherosclerosis of coronary arteries are described. Mechanism of action and clinical efficiency of antithrombotic and antiplatelet medicines such as acetylsalicylic acid, warfarin, ticlopidine and clopidogrel are discussed. Study data on new antiplatelet drugs are given: selective thromboxane inhibitors, antagonists of thromboxane receptors, blockers of platelet receptors for glycoproteins GPIIb/IIIa. Possibility of clinical use of additional antiplatelet features of statines is discussed, as well as their connection to stimulation of nitrate oxide production, powerful endogenous antiplatelet factor. Examples of other donators of nitrate oxide and activators of its endogenous synthesis are given.

Key words: atherothrombosis, antithrombocyte means, acetylsalicylic acid, ticlopidine, clopidogrel, warfarin, receptors of glycoproteins GPIIb/IIIa, statines, nitrate oxid.

Rational Pharmacother. Card. 2006; 3: 37–45

Повреждение атеросклеротической бляшки с последующим тромбообразованием является основным патогенетическим механизмом ее роста и причиной развития осложнений атеросклероза, в частности, ишемической болезни сердца (ИБС). Развитие окклюзии артерии подразделяют на две стадии: 1) организация и рост атеросклеротической бляшки; 2) тромбоз на бляшке вследствие ее разрыва или расщепления. Ключевым звеном в этом процессе является активация тромбоцитов. Весь процесс получил название атеротромбоз, так как тромботическая окклюзия артерии развивается только на месте подлежащей бляшки.

Атеросклеротические бляшки в зависимости от состава могут отличаться той или иной степенью предрасположенности к разрыву ("ранимостью"). Бляшки без липидов или с минимальным их содер-

жанием, состоящие преимущественно из фиброзной и склеротической ткани, характеризуются как фиброзные, а с умеренным или высоким содержанием жиров – как липидные. Показано, что фиброзные бляшки преобладают у больных стабильной стенокардией (90%), а липидные – у больных стенокардией покоя (81%). Основная причина "ранимости" бляшек (по P. Libbi) заключается в их капсуле (наружной покрывке), где снижен синтез коллагена и повышено его разрушение. Следующий фактор, от которого зависит подверженность бляшки разрыву (E. Falk и соавт.), механическая "усталость" ее фиброзной оболочки, которая является результатом длительного циклического напряжения под влиянием огромного числа периодов сжатия и растяжения. Это зависит от месторасположения бляшки.

Еще один фактор, ослабляющий капсулу, – это

воспаление внутри бляшки, сопровождающееся инфильтрацией ее "покрышки" макрофагами. Воспалительная реакция (в частности, подтверждается показателями С-реактивного белка) в последние годы признается одним из наиболее вероятных механизмов, способствующих ослаблению капсулы бляшки и последующему ее разрыву.

У большинства больных атеросклерозом имеется поражение более одного сосуда. Пациенты, у которых ранее проявлялись атеротромботические осложнения, представляют группу высокого риска смерти не только вследствие возможного их повторения в том же сосуде, но также и в других сосудах. Поэтому атеротромбоз должен рассматриваться как маркер распространенного атеросклероза в сосудах и как предиктор будущих ишемических осложнений [10].

Тромбообразование происходит в 3 стадии: 1) циркулирующая кровь соприкасается с поврежденным эндотелием сосуда, являющимся тромбогенной поверхностью; 2) тканевой фактор инициирует последующий каскад реакций тромбоцитов в виде их адгезии, агрегации и высвобождения при этом аген-

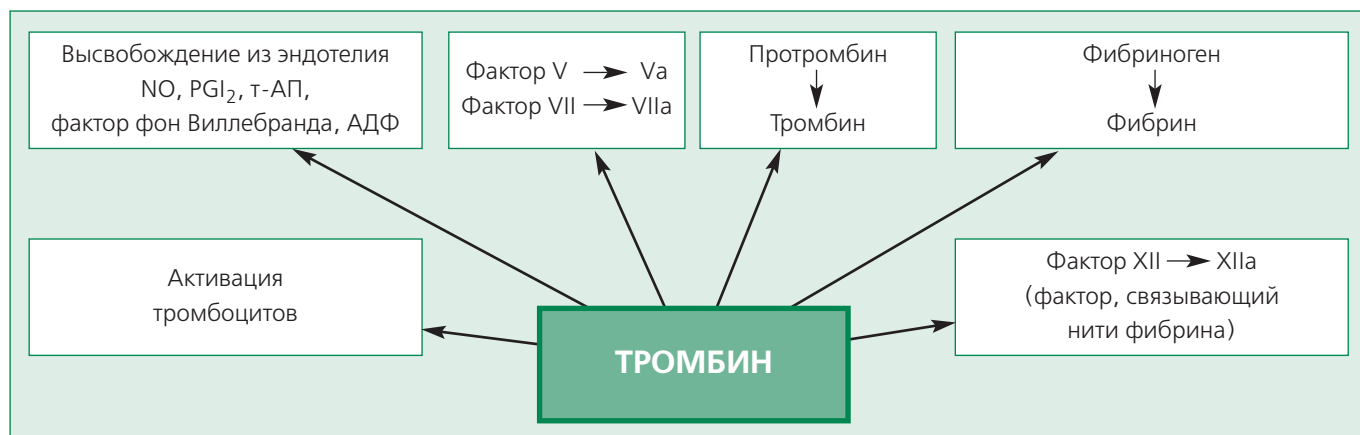
ногена, как и повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови, является предиктором сердечно-сосудистых осложнений (G. Montalescot и др., 1998).

Среди активаторов тромбоцитов наиболее активным и физиологически важным фактором является тромбин. Кроме тромбина, активаторами тромбоцитов являются фактор активации тромбоцитов (с участием тромбина и коллагена), АДФ, адреналин, норадреналин, тромбоксан A₂ (TxA₂), коллаген и фактор фон Виллебранда (S.N. Petersen, E.G. Lapetina, 1994; V. Fuster, V. Verstraete, 1997).

Способность тромбоцитов реагировать на действие различных активаторов тормозится антагонистами тромбоцитов – простагландинами PGE₁ и PGI₂. Простагландины образуются в эндотелиальных клетках и высвобождаются в кровяное русло, где и оказывают тормозящее действие на функцию тромбоцитов.

Следовательно, применение антитромботической терапии является патогенетически обоснованной необходимостью воздействия на течение ИБС. В группе

Участие тромбина в процессе коагуляции (по V. Fuster, M. Verstraete, 1997)



тов, вызывающих вазоконстрикцию и усиливающих дальнейшую агрегацию тромбоцитов; 3) агрегированные тромбоциты при их адгезии к месту локального повреждения сосуда создают отрицательный заряд, что приводит к запуску механизма образования тромбина и фибрина. Тромбин является очень мощным стимулятором агрегации и адгезии тромбоцитов, обеспечивает превращение фибриногена в фибрин, что приводит к образованию тромба (см. схему).

Уже в начальной стадии тромбообразования дополнительную роль играют гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa, находящиеся на мембранах тромбоцитов, которые после активации связывают фибриноген. Известно, что существует взаимосвязь между уровнем фибриногена в плазме крови и коронарными осложнениями, т.е. повышенный уровень фибри-

антитромботических лекарственных средств «быстрого реагирования» эталонным препаратом является ацетилсалициловая кислота (АСК) – дезагрегант первого поколения, антитромбоцитарные свойства которого впервые были обнаружены в 1950 г. Кроме АСК, рассмотрим и тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрель), также обладающие сильным антиагрегационным действием. Появились новые сведения о влиянии статинов и оксида азота на гемостаз.

АСК подавляет как синтез тромбоксана в тромбоцитах, так и синтез простагландина в эндотелиальных клетках сосудов. АСК необратимо блокирует активность фермента циклооксигеназы тромбоцитов, что приводит к подавлению синтеза простагландинов, в частности PGI₂, который обладает антитромбогенной (антиагрегационной) активностью в течение всего периода жизни клетки (7-10 дней). Однако цикло-

оксигеназа тромбоцитов и эндотелия обладает разной чувствительностью к АСК. Аспирин – один из наиболее часто назначаемых препаратов, его регулярно принимают 6-9% популяции [41], имеются показания класса IА для лечения различных форм коронарной болезни [32], он инактивирует изофермент циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) преимущественно в зрелых мегакариocyтах. Учитывая, что ежедневное обновление пула тромбоцитов составляет около 10%, то однократный прием аспирина способен практически полностью прекращать синтез TxA_2 . Уже в дозе 50 – 100 мг аспирин эффективно подавляет синтез TxA_2 в тромбоцитах, оказывая значительно меньшее влияние на образование в эндотелии простациклина. Следовательно, если образование TxA_2 в тромбоцитах блокируется на длительный период, то действие АСК на синтез простациклина менее продолжительно, поскольку клетки эндотелия способны ресинтезировать фермент ЦОГ-1, что ведет к восстановлению эндотелийзависимой вазодилатации [3]. Это мало известно, и, назначая АСК [9], врачи испытывают определенные затруднения при выборе дозы, поскольку не было выявлено различий в эффективности использования высоких (500-1500 мг/сут), средних (160-325 мг/сут) или низких (75-150 мг/сут) доз АСК, но все же большинство врачей используют (как мы считаем из-за геморрагических осложнений) дозы 75-150 мг/сут. Оказалось, что именно такие дозы АСК снижают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

Клиническая эффективность АСК подтверждена многочисленными контролируемыми исследованиями и мета-анализами. Объединенный анализ результатов 65 исследований, включавших 59 395 пациентов высокого риска развития сосудистых осложнений, показал, что прием АСК на 23% снижает суммарный риск развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и сосудистой смерти. В малых дозах (75 – 150 мг/сут) АСК способна вызвать снижение риска смерти у больных с нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда (ОИМ), эффективна при вторичной профилактике у больных, перенесших ИМ, с заболеваниями периферических артерий, при мерцательной аритмии, а также уменьшает риск развития инсульта и риск смерти больных с цереброваскулярными заболеваниями [6]. Заслуживают внимания результаты исследования HOT, в котором назначение АСК в дозе 75 мг/сут снижало общий риск основных сердечно-сосудистых событий на 15%, а риск ИМ – на 36% [24].

Для вторичной профилактики ИБС рекомендуемыми дозами являются суточные дозы АСК от 75 до 325 мг (часто 160 мг/сут). Для первичной профилактики ИБС можно рекомендовать прием АСК толь-

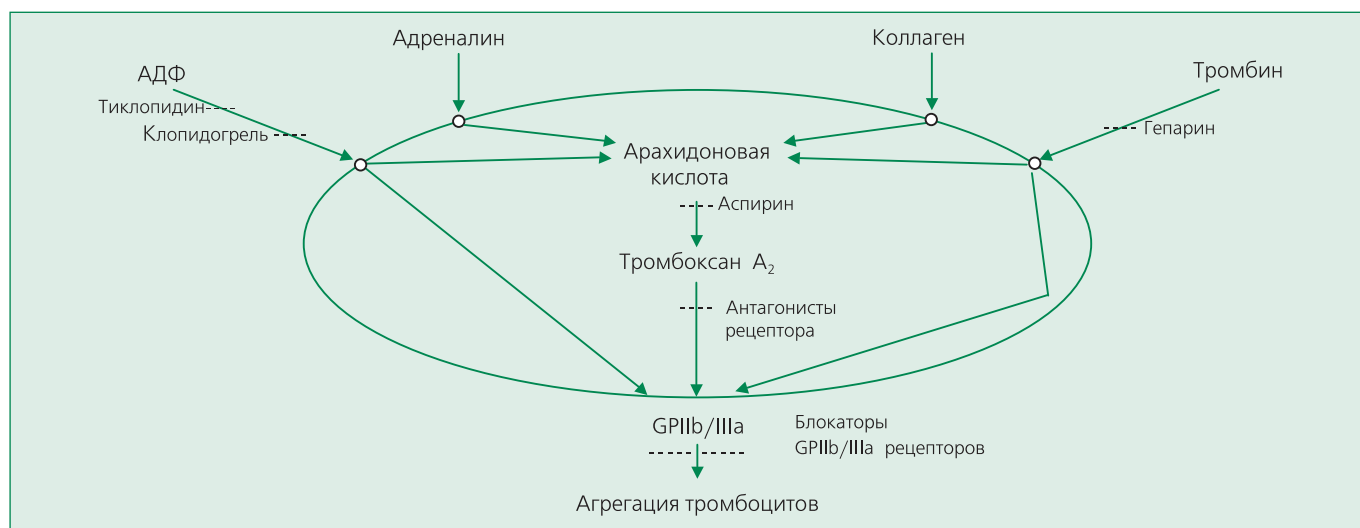
ко мужчинам старше 50 лет, имеющим неконтролируемые факторы риска, за исключением неконтролируемой артериальной гипертензии [10]. К недостаткам АСК относятся: блокада только одного пути активации тромбоцитов (связанного с ингибированием циклооксигеназы и образованием тромбоксана A_2), торможение синтеза простациклина эндотелием, раздражение и поражение желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диспепсия, язва и кровотечения), анафилаксия, бронхоспазмы и бронхиальная астма, обострение подагры (АСК ухудшает секрецию уратов), учащение вазоспастической стенокардии, повышение АД. Побочные эффекты АСК (язвенно-геморрагический и геморрагический) менее выражены у пациентов, получающих АСК в дозе 75-150 мг/сут. Дополнительную безопасность обеспечивают кишечнорастворимые формы (КРФ) АСК (например, ТромбоАС, широко применяемый в клинике, но нет исследований по эффективности, в частности, при ИБС). Однако исследования последних лет показали, что КРФ АСК не столь безопасны, как это предполагалось ранее. На фоне их приема у ряда пациентов обнаруживались эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка, иногда плохо поддающиеся лечению антагонистами H_2 – рецепторов и антацидами [13]. Отмена КРФ АСК приводила к рубцеванию этих поражений у подавляющего большинства больных. Применение КРФ АСК также может спровоцировать поражение кишечника, так как после приема вся доза препарата поступает в этот отдел желудочно-кишечного тракта [13]. Все это привело к разработке принципиально новых препаратов, в которых АСК комбинируется с антацидами. На российском лекарственном рынке единственным препаратом такого рода является Кардиомагнил, выпускаемый в виде покрытых пленочной оболочкой таблеток, содержащих 75 и 150 мг АСК и 15,2 мг неабсорбируемого антацида магния гидроксида. Защитное действие неабсорбируемых антацидов на слизистую оболочку желудка обусловлено комплексом эффектов, включая связывание соляной кислоты, инактивацию пепсина, обволакивающее действие. Магния гидрооксид, входящий в состав Кардиомагнила, является быстродействующим антацидом. Это имеет клиническое значение, поскольку АСК быстро всасывается из желудка, поступая в системный кровоток уже через 15–20 мин после приема, а магния гидрооксид, как известно, не влияет на всасывание АСК.

Согласно рекомендациям Европейского и Всероссийского обществ кардиологов прием АСК, при отсутствии противопоказаний, показан всем больным с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) без подъемов сегмента ST на ЭКГ [7]. АСК приносит пользу как в ранние сроки заболевания (первые

24–48 ч после болевого приступа), так и при длительной вторичной профилактике. Лечение надо начинать как можно раньше после возникновения подозрения на обострение ИБС. Если больной до этого не принимал АСК, то для своевременного и быстрого эффекта первая доза должна быть более высокой (325 мг/сут), таблетку, не покрытую кишечнорастворимой оболочкой, нужно разжевать и запить водой, прополаскивая рот. Поддерживающая доза АСК 75 – 160 мг/сут. Однако имеются доказательства, что назначение АСК при ОКС не в полной мере эффективно (очевидно, в случаях резистентности к АСК) и примерно 20% больным, перенесшим ОКС, в течение первого же года требуется повторная госпитализация [9]. Следует подчеркнуть, что больные, получавшие АСК новые эпизоды обострения ИБС переносят гораздо легче, чем пациенты со схожей картиной заболевания, но без предшествовавшего приема АСК. Учитывая очень низкую стоимость АСК, простоту применения и объем клинического опыта, доминирующее положение АСК как антитромбоцитарного препарата вряд ли на сегодняшний день будет оспорено какими-либо новыми или уже существующими препаратами. Поэтому АСК сохраняется в стандартных схемах лечения больных ИБС и, учитывая неполную возможность блокады активированных (как правило, крупных) тромбоцитов (а именно их активацией объясняют повторные случаи ОКС), возникает потребность усиления действия АСК благодаря комбинации с другими антитромботическими средствами, отличающимися по механизму действия от последней [19]. Такими могут быть тииенопиридины, оральные антикоагулянты (варфарин, аценокумарол). Однако для граждан РФ немаловажное значение имеет их стоимость.

В настоящее время из оральных антикоагулянтов (ОАК) наиболее широко применяется варфарин. Под

влиянием варфарина происходит снижение уровня прокоагулянтов – факторов II, VII, IX, X. Варфарин не оказывает прямого воздействия на уже образовавшийся тромб. Цель лечения варфарином заключается в том, чтобы предотвратить возникновение тромбов и дальнейшее увеличение их размеров, а также препятствовать вторичным тромбоэмболическим осложнениям, которые могут закончиться серьезными и, возможно, фатальными последствиями [8]. Клинически значимые изменения в свертывании крови после приема первой дозы варфарина определяются через 8-12 ч, максимальный эффект проявляется спустя 72-96 ч, а продолжительность действия однократно принятой дозы может составлять от 2 до 5 дней. Терапию варфарином рекомендуется начинать с 2,5-5 мг один раз в день в фиксированное время. Более низкие стартовые дозы показаны пациентам старше 60 лет, с нарушением функции почек и печени, артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью. При наличии противопоказаний к приему АСК варфарин может быть альтернативой для вторичной профилактики инфаркта миокарда. Пациентам с мерцательной аритмией, застойной сердечной недостаточностью и выраженной дисфункцией левого желудочка с этой целью более целесообразно применять варфарин. МНО следует поддерживать в пределах 2,5 [МНО – международное нормализованное отношение, представляет собой математическую коррекцию, стандартизирующую протромбиновое время (ПВ) отдельных тромбопластинов, имеющих различную чувствительность. Для этого определяют протромбиновое отношение (ПВ больного: ПВ контрольной плазмы), которое затем возводят в степень, равную МИЧ (международный индекс чувствительности – указывается при маркировке производимого тромбопластина)]. Возможно сочетание низких доз аспирина (75-80 мг/сут) и



Активация тромбоцитов (по Peterson и Mark с изменениями)

низких доз варфарина для первичной профилактики ИБС у мужчин с очень высоким риском ее развития (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела и их сочетание). МНО=1,5. Мы применяем сочетание варфарина и АСК при сохранении протромбинового индекса на фоне АСК до 95% и более.

Тиенопиридины (тиквид, клопидогрель) препятствуют активации тромбоцитов через механизмы, отличные от действия АСК (см. рисунок).

Тиенопиридины тормозят агрегацию тромбоцитов, блокируя рецепторы АДФ- индуцированной активации IIb/IIIa рецепторов на мембранах тромбоцитов, и не оказывают влияния на циклооксигеназу. По данным исследования CATS (1989), тиклопидин в дозе 250 мг 2 раза в сутки у 1072 больных с тромбоэмболическим инсультом при вторичной профилактике снижал частоту возникновения повторного инсульта, ИМ и смертность от сосудистых заболеваний, однако не влиял на общую смертность [14]. Применение тиклопидина существенно ограничивается двумя недостатками. Прежде всего замедленное начало действия (через 24 – 48 ч) на агрегацию тромбоцитов препятствует его применению при неотложных состояниях, например, при ОКС. Кроме того, тиклопидин обладает рядом побочных эффектов. Некоторые из них (кожные и желудочно-кишечные) приводили к преждевременному прекращению приема препарата, более редкие (нейтропения, тромбоцитопения) требуют обязательного лабораторного контроля. Большинство побочных эффектов связано с длительностью приема препарата, поэтому рекомендуемый срок лечения тиклопидином 4-6 нед.

В настоящее время возрос интерес к применению тиенопиридинов, особенно после появления препарата следующего поколения – клопидогреля, который был зарегистрирован в РФ в 1998 г. для профилактики обусловленных тромбозом острых сердечно-сосудистых состояний. Клопидогрель отличается от тиклопидина значительно лучшей переносимостью (включая отсутствие серьезных гематологических осложнений), быстротой наступления эффекта (через 2 ч после приема в дозе 75 мг), возможностью назначения препарата один раз в сутки, совместимостью с большинством средств, используемых для лечения ИБС. Несколько рандомизированных исследований и регистров было посвящено сравнению тиклопидина и клопидогреля при коронарном стентировании [3]. В 2002 г. Bhatt с соавт. при мета-анализе результатов этих исследований [31] получили свидетельства большей эффективности клопидогреля при оценке его влияния на риск таких событий, как сердечная смерть, ИМ и необходимость повторной реваскуляризации подвергнутого стенти-

рованию сосуда. Смертность у получавших клопидогрель больных оказалась на 45% ниже, чем при применении тиклопидина. Частота других составляющих комбинированной конечной точки (ИМ, повторное вмешательство на стентированном сосуде) при применении клопидогреля также была достоверно ниже [2]. Сегодня для получения аддитивного эффекта нередко необходима комбинация 2 антиагрегантов, отличающихся по механизму действия (например, АСК и клопидогреля). Это подтверждено в исследовании CURE, в которое было включено 12 562 больных с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ, а длительность наблюдения составила 3–12 мес. Клопидогрель применялся однократно в нагрузочной дозе 300 мг, что обеспечивало быстрое достижение терапевтической концентрации, а затем по 75 мг в дополнение к 75 – 325 мг АСК. При данной комбинации, в сравнении с монотерапией АСК, снижение риска развития ИМ, инсульта, сосудистой смерти составило 20%. Результаты данного исследования дают основания рекомендовать комбинацию клопидогреля с АСК всем больным с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ, оптимальная доза АСК при комбинации с клопидогрелем составляет 75–100 мг/сут. В исследовании MATCH 7599 пациентов высокого риска с недавно перенесенным ишемическим инсультом или транзиторным нарушением мозгового кровообращения и по крайней мере одним дополнительным сосудистым фактором риска получали клопидогрель в дозе 75мг/сут [2]. Они были рандомизированы к приему АСК и плацебо, продолжительность исследования и последующего наблюдения составили 18 мес. Комбинированная первичная конечная точка включала ишемический инсульт, инфаркт миокарда, сосудистую смерть или повторную госпитализацию по поводу острых ишемических событий (транзиторное нарушение мозгового кровообращения, стенокардия или ухудшение течения периферического сосудистого заболевания). Сердечно-сосудистая патология, отмеченная в этом исследовании, наблюдалась у 16,7% больных в группе клопидогреля и 15,7% пациентов, получавших клопидогрель в сочетании с АСК. В последней группе чаще наблюдались эпизоды угрожающих жизни кровотечений – 2,6% против 1,3% при приеме одного клопидогреля. Таким образом, в данном исследовании было показано, что по результатам 18 мес лечения риск кровотечений перевешивает пользу от добавления к клопидогрелю АСК, хотя в острой фазе кратковременное совместное применение препаратов может быть эффективным (Lancet 2004; 364: 305-307, 331-337)

В длительном исследовании CAPRIE (1995-1996) у 19 185 больных с перенесенными ИМ, инсультом или с заболеваниями периферических сосудов лече-

ние клопидогрелем в дозе 75 мг/сут в сравнении с результатом лечения АСК в дозе 325 мг/сут в течение в среднем 1,91 года привело к относительному снижению риска ишемического инсульта, ИМ или смерти (сосудистые причины) на 8,7% по сравнению с АСК [22].

Таким образом, антитромбоцитарная терапия (АСК, тиклид, клопидогрель, варфарин) является основой длительного (базовой терапией) медикаментозного воздействия на течение ИБС, способствует снижению сосудистых осложнений у пациентов высокого риска (нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия, мерцательная аритмия, безболевого ишемия миокарда).

В последние годы успехи экспериментальной фармакологии способствовали созданию новых подгрупп антитромбоцитарных средств: 1) более селективных ингибиторов продукции TxA_2 , 2) антагонистов рецепторов TxA_2 и 3) антагонистов рецепторов тромбоцитов. Из первых пока только препарат КС-764 проходит экспериментальное исследование, из вторых (антагонисты рецептора TxA_2) предполагалось, что кроме антитромботической активности, возможно, будут иметь прямой кардиопротективный эффект при развитии ишемии миокарда или после эпизода тяжелой ишемии миокарда. Но препарат сулотробан (в дозе 800 мг 4 раза в сутки) пока заметно уступает аспирину в дозе 325 мг/сут (исследование M-Heart II, 1995). Другие препараты этой группы – ридогрель и пикотамид еще изучаются на животных. Лучшие перспективы у препаратов третьей группы (антагонисты рецепторов тромбоцитов). Показано, что обязательным конечным звеном в агрегации тромбоцитов, несмотря на иницирующие стимулы, является связывание фибриногена с активированным гликопротеиновым комплексом GPIIb/IIIa мембраны тромбоцитов. Возможно, что ингибиторы рецепторов гликопротеинов IIb/IIIa могут оказаться лекарственными средствами, способными противодействовать клеточной адгезии и тем самым тормозить завершающий этап агрегации тромбоцитов. Предложена классификация антагонистов рецепторов GPIIb/IIIa тромбоцитов (по Lefkovitz J., Topol E.J., 1996):

1) моноклональные антитела к GPIIb/IIIa – патентованные названия абциксимаб и РеоПрог;

2) дезинтегрины, или класс RGD – пептидов с наличием аминокислотной последовательности аргинин-глицин-аспарагиновая кислота (Арг-Гли-Асп) – барбури, МК-852, DMP-728, TP-9201, SC-54701, G4120;

3) KGD-пептиды с аминокислотной последовательностью лизин-глицин-аспарагиновая кислота (Лиз-Гли-Асп) – интегрелин, эпифибатид;

4) производные пептидов для парентерального введения – ламифибан, тирофибан (шифр МК-383);

5) препараты, действующие при приеме внутрь – ксемилофибан (SC-54684), фрадафибан (BIBU-104 и GR-144053).

Показано, что фрадафибан обладает высоким сродством, а также селективностью в отношении рецепторов GPIIb/IIIa тромбоцитов человека и в условиях *in vitro* способен в значительной степени тормозить агрегацию тромбоцитов. Однако он имеет высокую полярность и из-за этого низкую абсорбцию после приема внутрь. Препарат абциксимаб отличается от интегрелина относительно большей молекулярной массой и большим сродством к рецепторам тромбоцитов GPIIb/IIIa, более продолжительным периодом полувыведения, более постепенным восстановлением нормальной функции тромбоцитов после прекращения его инфузии. Интегрелин отличается от RGD пептидов большей специфичностью к рецепторам тромбоцитов GPIIb/IIIa. Ламифибан и тирофибан обладают относительной специфичностью к рецепторам тромбоцитов GPIIb/IIIa.

Изучение препаратов антагонистов рецепторов GPIIb/IIIa тромбоцитов у больных проводили в нескольких крупных клинических исследованиях (EPIC, EPILOG, CAPTURE, RAPPORT) в связи с тем, что они способны тормозить активность тромбоцитов в атеросклеротической бляшке, в частности, в коронарных артериях. Рецептор GPIIb/IIIa на поверхности мембран тромбоцитов участвует в связывании циркулирующего фибриногена или фактора Виллебранда, а также в перекрестном связывании тромбоцитов как конечном звене общего механизма, ведущего к агрегации тромбоцитов.

В настоящее время блокаторы рецепторов тромбоцитов GPIIb/IIIa изучаются в лекарственной форме только для внутривенного введения, поэтому их применение пока ограничено больничными условиями (возможно, из-за наличия риска кровотечения, и высокой стоимости этих препаратов).

В последние два десятилетия интенсивно изучаются статины как гиполипидемические средства. В известном исследовании 4S впервые было показано, что на фоне весьма благоприятного влияния на показатели липидограммы уменьшилась на 30% общая летальность и на 42% летальность от ИБС. По первым данным объяснить этот факт не представлялось возможным, но оказалось, что статины обладают многочисленными плейотропными эффектами, одним из которых является действие на гемостаз [35]. Представители группы статинов различаются по многим характеристикам (гемодинамической активности, длительности пребывания в кровотоке, растворимости в жирах, путях обмена и выведения) [40]. Это

позволяет предполагать, что выраженность и скорость наступления многих эффектов препаратов данной группы различны. В 2003 г. в отечественной литературе появилось сообщение об изменениях некоторых маркеров воспаления и характеристик функционального состояния тромбоцитов [15]. Эти же авторы [16] изучали сравнительные изменения показателей гемостаза на фоне раннего краткосрочного (2 нед) приема аторвастатина (в дозе 10 и 40 мг/сут) и правастатина (40 мг/сут) у больных ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ с практически одинаковыми исходными средними значениями ХС ЛПНП. Хорошо известно, что некоторые статины оказывают выраженное антитромботическое действие, в частности, прием правастатина в дозе 40 мг/сут у больных ИБС с гиперхолестеринемией в течение 2,5 мес. сопровождался уменьшением размеров тромбоцитарного тромба [26], причем площадь тромбоцитарных отложений стала такой, как у больных контрольной группы, страдающих ИБС без гиперхолестеринемии. В отношении аторвастатина близкие данные получены на кроликах при моделировании дислипидемии [20]. Это, по-видимому, связано с тем, что у людей гиперхолестеринемия ассоциируется с активацией тромбоцитов, что определяется по увеличению образования TxA_2 (см. рисунок). Лечение больных статинами (симвастатином) в дозе, которая приводит к снижению уровня ХС ЛПНП на 30-40%, нормализует нарушенную активность тромбоцитов и снижает экскрецию метаболита тромбоксана на 50% по сравнению с плацебо (Notarbartolo A. и соавт., 1995).

Е.В.Покровская и соавт.[16] обнаружили, что применение правастатина сопровождалось относительно быстрым снижением показателей, характеризующих образование фибрина, тогда как прием аторвастатина приводил к относительно раннему снижению фактора Виллебранда, более выраженному при большей дозе препарата. Полученные данные особенно интересны тем, что на фоне аторвастатина (40 мг/сут) выявлено снижение спонтанной агрегации тромбоцитов к концу 2-й недели, тогда как при приеме правастатина снижался уровень комплекса тромбин-антитромбин (ТАТ) на 10,17% к 7-му дню и на 17% к 14-му дню от исходной величины. Таким образом, при применении 2 препаратов класса статинов обнаружены разнонаправленные изменения характеристик гемостаза, отражающих, видимо, преимущественное влияние этих средств на разные звенья системы: правастатина – на образование тромбина и фибрина, а аторвастатина – на активность тромбоцитов и функцию эндотелия. Можно предположить, что применение рассмотренных статинов может быть средством выбора при ОКС: вначале предпочтительнее лечение правастатином (он

снижает образование тромбина и фибрина, а ОКС без подъемов сегмента ST на ЭКГ – это тромбоз различной степени выраженности над надрывом атеросклеротической бляшки или эрозией эндотелия коронарной артерии), а затем (через 14 дней) назначить аторвастатин (липофильный препарат), влияющий на активность тромбоцитов – уменьшает их дегрануляцию, что сопровождается уменьшением выделения фактора Виллебранда и падением его уровня в плазме крови. Если учесть, что одновременно аторвастатин (в эксперименте) вызывал увеличение экспрессии в тромбоцитах мДНК синтазы оксида азота эндотелиального типа (eNOS) [16], то применение его становится средством выбора для последующего патофизиологически оправданного длительного лечения больных ИБС.

Оксид азота (NO), наряду с регуляторными функциями (реализуется генерацией его из L-аргинина), влияет и на процессы свертывания крови [34,36]. Механизм его антитромбогенного действия обусловлен ингибированием экспрессии адгезивных молекул сосудистого эндотелия [19], вследствие чего снижается адгезия форменных элементов крови к сосудистому эндотелию [21,27] и подавляется действие тромбоцитарных вазоконстрикторов (TxA_2 и серотонина) [32]. В тромбоцитах человека обнаружены две изоформы NOS: конститутивная эндотелиальная (ec NOS) и индуцибельная (iNOS) синтазы, которые различаются молекулярной структурой, биохимическими характеристиками и уровнем ферментативной активности [29, 30]. Оказалось, что генерация NO тромбоцитами на порядок выше его генерации лейкоцитами [4,5,26]. Взаимодействие между тромбоцитами и нейтрофилами – важный этап повреждения кровеносных и лимфатических сосудов. Исследования показали, что добавление активированных тромбоцитов к нейтрофилам усиливает генерацию свободных кислородных радикалов и повышает образование розеток тромбоцит-нейтрофил. Освобождающийся NO взаимодействует с супероксидным анионо-радикалом O_2^- и таким образом модулирует воспалительный процесс в сосудистой стенке и внутрисосудистое свертывание [27]. В отличие от простагличина, мощного антиагрегантного фактора, продуцируемого сосудистым эндотелием, NO, обладая такими же эффектами, синтезируется не только в эндотелиоцитах, но и в самих тромбоцитах, сдерживая проагрегантное действие TxA_2 и осуществляя тем самым саморегуляцию тромбоцитами собственной активности [11,28]. Генерация NO тромбоцитами человека включает биохимический путь – L-аргинин/NO [37], который характеризуется механизмом обратной связи с короткой петлей; взаимодействие между тромбоцитами и клетками сосудистого эндотелия образует вторую петлю

обратной связи для предотвращения агрегации тромбоцитов [32]. Кроме того, NO облегчает растворение тромбоцитарных агрегатов на поверхности сосудистого эндотелия [36]. NO, генерируемый тромбоцитами, действует на фибринолитическую активность, регулируя освобождение активатора плазминогена [36]. Позитивная корреляция между абсолютной генерацией NO тромбоцитами крови и уровнем фибриногена в плазме крови установлена у доноров [6], у больных с ранением груди [25], при ожоговой болезни [6]. У больных коронарной болезнью выявлена позитивная корреляция между уровнем NO в сыворотке крови и уровнем фибриногена в плазме крови [37].

Изучение влияния аспирина (75 мг/сут) на синтез NO у здоровых добровольцев показало, что аспирин снижает агрегацию тромбоцитов. Повышение уровня NO в плазме крови под влиянием аспирина коррелирует со снижением агрегации тромбоцитов [34]. Аторвастатин (10 мг/сут в течение 1 мес) увеличивает в 1,7 раза активность ее NOS в тромбоцитах пациентов с гиперлипидемией. При этом изменения уровня внутритромбоцитарного NO коррелировали с уровнем холестерина, липопротеинов высокой плотности и триглицеридов. Следовательно, повышение генерации NO в тромбоцитах под влиянием аторвастатина подвигает тромбоцит к дезагрегации и анти-тромбогенному эффекту [39].

В настоящее время обнаружена способность ново-

го класса отечественных соединений – диазетинов неферментативно генерировать NO и активировать гуанилатциклазу, что находится в соответствии с их антиагрегантными свойствами: способностью ингибировать АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов человека и ускорять дезагрегацию агрегированных тромбоцитов [17]. Значительным антиагрегантным эффектом обладают производные N-нитропиразола, которые генерируют NO. Аналогичное образование нитрит-иона происходит и при восстановлении нитроэфиров (нитроглицерин). Важно отметить, что если для реализации гипотензивного эффекта необходима NO-зависимая активация гуанилатциклазы, то для ингибирования агрегации тромбоцитов механизм активации фермента несуществен [17].

Приведенные данные свидетельствуют о важной роли NO, генерируемого сосудистым эндотелием и тромбоцитами. К сожалению, до сих пор отсутствуют комплексные исследования влияния NO на факторы внешнего и внутреннего пути свертывания крови, на факторы фибринолиза и их ингибиторы, на острофазные белки крови, принимающие непосредственное участие в процессах гемостаза. Остается надеяться, что решение этих вопросов не только еще более расширит понимание роли NO в процессах гемостаза, но и явится важной основой патогенетической регуляции гемостаза и реологии при различных патологических состояниях [1].

Литература

1. Абакумов М.М., Голиков П.П. Оксид азота и свертывающая система крови в клинике. Вестн. РАМН 2005;10:53-56.
2. Аверков О.В. Клопидогрель: новые стандарты антитромбоцитарной терапии при внутрикоронарных вмешательствах и возможные перспективы использования. Фарматека 2003; 3: 36-41.
3. Аверков О.В., Атарщикова М.В. Антитромботические средства и чрескожные коронарные вмешательства: спорные вопросы применения клопидогреля. Фарматека 2004;14:32-39.
4. Ванин А.Ф. Биохимия 1998;7:867-869.
5. Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Абакумов М.М. и др. Вестн. РАМН 2003;4:23-28.
6. Голиков П.П., Смирнов С.В. Физиол. человека 2003;2:113-117.
7. Грацианский Н.А. При острых коронарных синдромах без подъема сегмента ST комбинация аспирина с клопидогрелем более эффективна, чем один аспирин. Кардиология 2001;41:5.
8. Грацианский Н.А. Результаты сравнения эффективности и безопасности варфарина, аспирина и клопидогреля у больных сердечной недостаточностью. Испытание WATCH. Кардиология 2004;44 (5):79-80.
9. Карпов Ю.А. Роль ацетилсалициловой кислоты в профилактике атеротромботических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Фарматека 2004;8:24-28.
10. Лагута П.С., Панченко Е.П. Роль антитромботической терапии во вторичной и первичной профилактике ИБС. Сердце 2003; 2(2): 68-71.
11. Марков Х.М. Вестн. РАМН 1996;7:73-78.
12. Задионченко В.С., Данилова Н., Горбачева Е. и др. Опыт применения клопидогреля у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Врач 2003;3:41-43.
13. Остроумова О.Д. Ацетилсалициловая кислота – препарат номер один для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Основные показания к применению, клинические преимущества. Эффективные дозы и пути повышения переносимости. ПМЖ 2003;11:5.
14. Панченко Е.П. Возможности современной антитромботической терапии у больных, перенесших острый коронарный синдром. Сердце 2002;1(1): 24-29.
15. Покровская Е.В., Ваулин Н.А., Грацианский Н.А. и др. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ: агрегация тромбоцитов и маркеры воспаления при раннем применении аторвастатина и правастатина. Кардиология 2003;1:7-18.
16. Покровская Е.В., Грацианский Н.А., Аверков О.В. и др. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ: разнонаправленные изменения показателей гемостаза при раннем применении аторвастатина и правастатина. Кардиология 2003;6:4-12.
17. Северина И.С. Вopr. мед. химии 2002; Вып. 1: 4-30.
18. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антитромботические препараты, применяемые при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (часть 1). Кардиология 1996;36(1):68-83.
19. Староверов И.И. Антитромбоцитарные препараты в лечении больных острым коронарным синдромом. Consilium medicum. 11(2):463-465.

20. Alfon J., Pueyo Palazon C., Royo T., Badimon L. Effect of statins in thrombosis and aortic lesion development in a dyslipemic rabbit model. *Thromb.Haemost* 1999;81:822-827.
21. Bates J.N., Harrison D.G., Myers P. *Basic Res.Cardi* 1991; 86(2): 17-26.
22. Caprie Steering Committee. A randomized, blinded, trial of Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
23. De la Cruz J.P., Guerrero A, Gonzales-Correa J. A. et al. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 2002; 57:775-780.
24. Hasnson L, Zanchetti A, Carruuthers SG, et al. Benefits of intensive blood pressure lowering and acetylsalicylic acid in hypertensive patients. Pricipal results of Hypertension Optimal Treatmeht (HOT) Stady. *Lancet* 1998;325:755-762.
25. Hirayama A. *Nitric Oxide* 1999; 3: 95-104.
26. Lacoste L., Lam J.Y.T., Hung J. et al. Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction. *Circulation* 1999;332:635-641.
27. Lancaster J.R. *Am.Scientist* 1992; 80:248-259.
28. Mancada S., Higgs A. N. *Engl. J. Med* 1993;329:2002-2012.
29. Marletta M.A. *J.Biol. Chem* 1993; 268:12231-12234.
30. Mehta J.L., Chen L.Y., Mehta P. *J.Lab.Clin.Med* 1995;125:370-377.
31. Bhatt DL et all. Meta-analisis of randomized and registry comparisions of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J. Am. Coll Cardiol* 2002;39:9-14.
32. Patrono C., Bachmann F., Baigent C. et al. European Society of Cardiology. Expert consensus document on the use antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur. Heart J* 2004;25:166-181.
33. Radomski M.W., Palmer R.M., Moncada S. *Br.J.Pharmacol* 1990;101:325-328.
34. Richardson G., Hicks S., O Byrne S. et al. *Nitric Oxide* 2002;7:24-26.
35. Rosenson R.S., Tangney C.C. Antiatherotrombotic properties of Statins: implication for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279:1643-1650.
36. Schini-Kerth V.B. *Transfus.Clin.Biol* 1999;6:355-363.
37. Soysal D., Savas S., Susam I. et al. *Anadolu. Kardiyol. Derg.* 2003;3:26-34.
38. Stamler J.S., Simon D.I., Osborne J.A. et al. *Proc.Natl. Acad. Sci. USA* 1991;89:444-448.
39. Tannous M., Cheung R., Vignini A. *Thromb. Haemost* 1999; 82: 1390-1394.
40. Vangyan C.J., Gotto A.M., Basson C.T. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J.Am. Coll.Cardi* 2000; 35: 1-10.
41. Well J., Colin-Jones D., Langman M. et al. Prophylaitic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *B.M.J.* 1995;310:827-830.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АСПИРИНУ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

П.Я. Довгалецкий, Н.В. Фурман, Н.Ф. Пучиньян

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Росздрава

Клиническая значимость резистентности к аспирину у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

П.Я. Довгалецкий, Н.В. Фурман, Н.Ф. Пучиньян

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Росздрава

Осложнением ишемической болезни сердца является атеротромбоз, приводящий к развитию острого коронарного синдрома. Атеротромбоз характеризуется внезапным повреждением атеросклеротической бляшки, ведущим к активации тромбоцитов и образованию тромба.

Аспирин - один из наиболее широко используемых антиагрегантных препаратов, предупреждает развитие повторного инфаркта миокарда, инсульта, внезапной коронарной смерти. Но у ряда больных аспирин оказывается неэффективным. Развитие повторных тромботических осложнений на фоне терапии аспирином или резистентность к аспирину является независимым предиктором высокого коронарного риска. Имеются разноречивые данные о распространенности резистентности к аспирину, которая колеблется от 5 до 48%. Обсуждается ряд возможных причин этого явления: низкая приверженность лечению, особенности функционального состояния тромбоцитов, генетически обусловленная изменчивость рецепторов тромбоцитов и др. Для оценки вероятности повторных тромботических осложнений, обусловленных резистентностью к аспирину, предложены различные методы, основанные на определении функциональной активности тромбоцитов.

Требуется продолжение исследований, включающих достаточное количество больных, для оценки распространенности резистентности к аспирину, выявления механизмов, лежащих в основе ее развития.

Ключевые слова: резистентность к аспирину, атеротромбоз, тромбоциты, антиагрегантная терапия, функциональная активность тромбоцитов.

РФК 2006; 3: 46-50

Clinical significance of aspirin resistance in patients with cardio-vascular diseases

P.J. Dovgalevsky, N.V. Furman, N.F. Puchinian

Saratov Research Center of Cardiology, Roszdrav

Atherothrombosis is a complication of ischemic heart disease, and it leads to development of acute coronary syndrome. Atherothrombosis is characterized by sudden destruction of atherosclerotic plaque, which results into platelets activation and thrombus formation. Aspirin - one of the most widely used antiaggregant drugs, prevents development of the recurring myocardium infarction, stroke, sudden coronary death. But in number of patients aspirin is not efficient. Development of repeated thrombotic complications with aspirin therapy or resistance to aspirin is independent predictor of high coronary risk. There are controversial data about aspirin resistance incidence, which varies from 5 to 48%. Possible reasons for this are discussed: low compliance with treatment, peculiarities of functional condition of platelets, genetically given variability of platelet receptors etc. Different methods, based on estimation of platelets activity are proposed to assess the possibility of repeated thrombotic complications, caused by resistance to aspirin. Further researches including valid number of patients are needed to assess incidence of aspirin resistance and to reveal mechanisms of its development.

Key words: aspirin resistance, atherothrombosis, platelets, antiaggregant therapy, functional platelet activity.

Rational Pharmacother. Card. 2006; 3: 46-50

Определяющим моментом течения ишемической болезни сердца является атеротромбоз. По данным Национального общества по атеротромбозу (НОАТ), он занимает ведущее место среди причин смерти – 30% [1].

Атеротромбоз характеризуется внезапным повреждением атеросклеротической бляшки, ведущим к активации тромбоцитов и образованию тромба [1-3].

Циркулирующие тромбоциты обычно поддерживаются в неактивном состоянии благодаря простагландину и оксиду азота (NO), которые высвобождаются клетками эндотелия, покрывающими стенки сосуда. Клетки эндотелия также экспрессируют на своей поверхности CD39, который способен угнетать активность тромбоцитов путем превращения аденозиндифосфата (АДФ) – мощного индуктора активации тромбоцитов – в аденозинмонофосфат (АМФ). В местах повреждения стенки кровеносного сосуда тромбоциты адгезируют к обнаженному субэндоте-

лию путем взаимодействия коллагена, фактора Виллебранда (vWF) и фибронектина с их рецепторами на тромбоцитах – соответственно интегрином $\alpha 2\beta 1$, гликопротеином Ib-IX (GP Ib-IX) и интегрином $\alpha 5\beta 1$. Связывание vWF с гликопротеиновыми Ib-IX рецепторами тромбоцитов характеризует начальный (обратимый) процесс адгезии тромбоцитов к стенке сосуда. Сигнал от взаимодействия vWF с GP Ib-IX приводит к экспрессии на поверхности тромбоцитов гликопротеина IIb/IIIa (GP IIb/IIIa). В свою очередь GPIIb/IIIa уже способен необратимо связываться с vWF, обеспечивая прочную адгезию тромбоцитов к сосудистой стенке. Тромбин и АДФ, высвобождающиеся при повреждении атеросклеротической бляшки, способствуют переходу тромбоцита в активированное состояние. Активированные тромбоциты высвобождают АДФ, тромбоцитарный фактор роста и фибриноген из гранул хранения, а также тромбоксан

A_2 (TxA_2). АДФ и TxA_2 способствуют изменению формы циркулирующих тромбоцитов и их активации. Гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa на поверхности активированных тромбоцитов связываются с фибриногеном, что ведет к формированию фибриногеновых “мостиков” между тромбоцитами – заключительному этапу их агрегации. Образующийся фибриновый каркас и дальнейшая ретракция сгустка ведет к образованию стабильного тромба [2, 4].

Теоретически блокаду агрегации тромбоцитов можно осуществить тремя путями (см. рисунок):

- воздействием на индукторы агрегации тромбоцитов и их рецепторы;
- воздействием на системы вторичных мессенджеров – соединений, передающих активирующий сигнал с поверхности тромбоцита внутрь клетки;
- воздействием на гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa, с которыми связываются молекулы фибриногена.

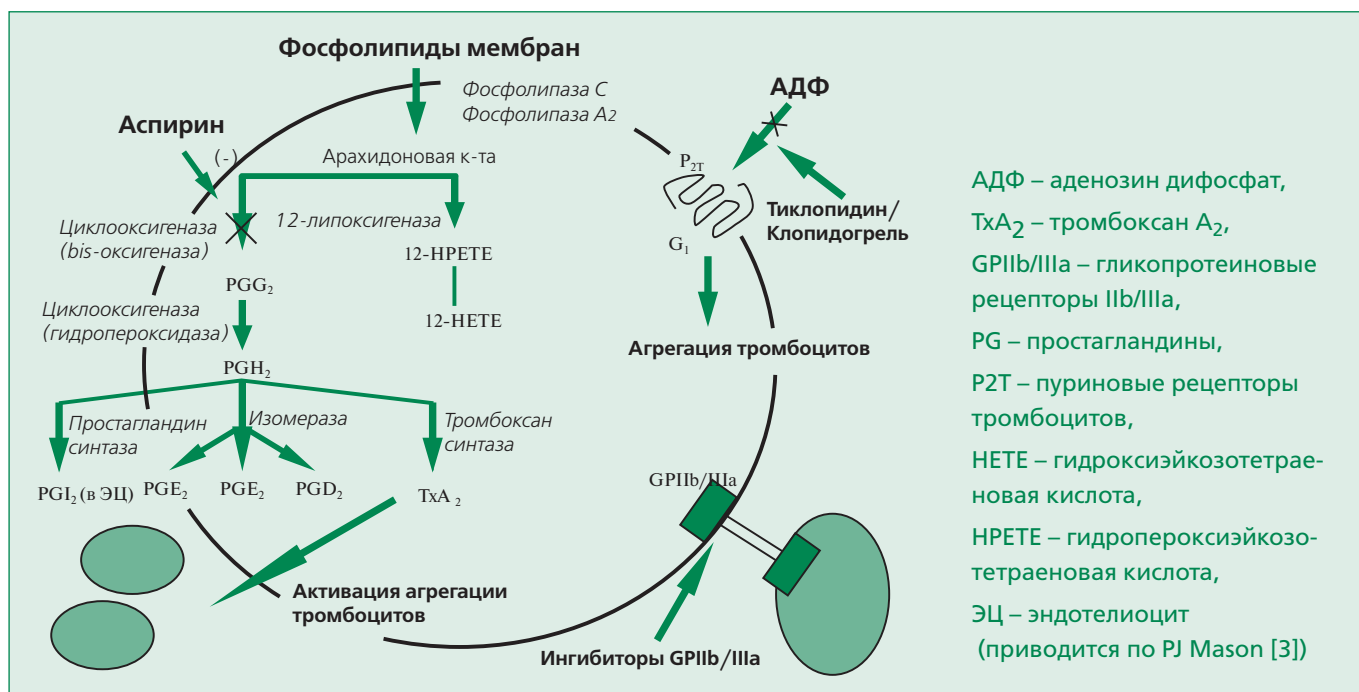
Наиболее широко применяемым сегодня антиагрегантом является аспирин, доказавший свою клиническую эффективность и безопасность в ходе многочисленных контролируемых исследований. Мета-анализ Antithrombotic Trialists' Collaboration на основе результатов 65 исследований, в которых приняли участие 59 395 пациентов с высоким риском развития сосудистых осложнений, показал, что прием аспирина снижает суммарный риск развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и сосудистой смерти на 23% [5].

Аспирин действует главным образом на фермент

циклооксигеназу, влияя на биосинтез циклических простагландинов: TxA_2 , простациклина и др. Механизм действия связан с необратимым ацетилированием молекулы серина в позиции 529 молекулы циклооксигеназы. Циклооксигеназа (ЦОГ) присутствует в двух изоформах: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Эти изоформы отличаются распределением в организме и специфической функцией. Так, ЦОГ-1, присутствующая во многих клетках организма, отвечает в большей степени за поддержание нормального кровотока (обеспечивая динамическое равновесие между вазоконстрикторами и вазодилататорами). Концентрация ЦОГ-2 в норме не так высока, но значительно возрастает при воспалительных реакциях. При приеме обычных доз аспирина (81-325 мг в день) в первую очередь ингибируется ЦОГ-1 тромбоцитов и практически не затрагивается ЦОГ-2. Причем не нарушается и синтез специфических вазодилаторов, например простациклина, за счет быстрого ресинтеза ЦОГ-1 в клетках эндотелия сосудов [6].

Преимуществами аспирина по сравнению с другими антиагрегантами являются его широкая доступность, целенаправленность действия (аспирин ингибирует циклооксигеназу-1, препятствуя синтезу в тромбоцитах TxA_2 – мощного вазоконстриктора и индуктора активации тромбоцитов, при этом он мало влияет на ЦОГ-2 эндотелия сосудов и синтез простациклина), быстрое достижение эффекта (начало действия через 5 мин после приема внутрь, максимальный эффект через 30-40 мин) [7].

Как показывает клинический опыт, для профилактики вторичного тромбоза у лиц повышенной группы



Механизмы агрегации тромбоцитов и возможности антиагрегантной терапии.

риска достаточная доза аспирина составляет 81-325 мг в день [8]. Однократный прием аспирина вызывает длительный функциональный дефект в уже циркулирующих тромбоцитах за счет необратимого ингибирования ЦОГ-1. Так как тромбоциты не могут генерировать новую ЦОГ-1, то эффект аспирина продолжается в течение всей жизни тромбоцита (10 дней). Необходимость ежедневного приема препарата объясняется тем, что параллельно с постепенной заменой циркулирующего пула тромбоцитов ежедневно активность тромбоцитарной ЦОГ-1 восстанавливается на 10%. Установлено, что присутствие уже 20% тромбоцитов с нормальной активностью ЦОГ-1 достаточно для нормализации гемостаза [6].

Однако, несмотря на обнадеживающие результаты клинического применения, в ходе последних исследований было показано, что не у всех пациентов удается достичь адекватного снижения агрегации тромбоцитов и предотвратить повторный тромбоз.

Неспособность аспирина вызывать ожидаемое подавление функции тромбоцитов получило название резистентность к аспирину.

Распространенность этого явления достаточно высока и, по данным ряда авторов, составляет от 5 до 48% [9-14].

Резистентность к аспирину в значительной степени ассоциирована с повышенным риском смерти, инфаркта миокарда или инсультов по сравнению с пациентами, чувствительными к аспирину. Так, среди резистентных к аспирину пациентов риск повторной артериальной реокклюзии после ангиопластики периферических сосудов, по данным M.R. Mueller и соавт., был на 87% выше [15].

Механизмы резистентности к аспирину недостаточно изучены и не определены. По-видимому, они обусловлены сочетанием клинических, биологических и генетических факторов, оказывающих влияние на функциональную активность тромбоцитов. Как показывают исследования, поведенческие особенности, приверженность к терапии, принимаемые одновременно препараты и продолжительная терапия аспирином могут вносить свой вклад в нечувствительность к аспирину у ряда пациентов.

Так, высказывается мнение, что повышенный риск повторных ретромбозов связан на самом деле с низкой приверженностью лечению. G. Cotter и соавт. [16] сообщают, что среди 73 пациентов, получающих аспирин ежедневно после перенесенного инфаркта миокарда, риск повторных событий (смерть, повторный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) в течение года был значительно выше в группе малоприверженных к лечению (42%) по сравнению с соблюдавшими назначения (6%).

Сообщалось также, о роли нестероидных проти-

вовоспалительных средств (НПВС) в снижении эффективности терапии аспирином. Хотя достоверно известно, что неселективные НПВС конкурентно взаимодействуют с ЦОГ-1 и могут препятствовать ее ингибированию, нет достоверных доказательств клинической целесообразности этого потенциального взаимодействия [17, 18].

Длительный прием аспирина также может снижать чувствительность к препарату. F.M. Pulcinelli и соавт. [19], рассматривая опыт применения аспирина (100-325 мг/день) у лиц с повышенным риском атеротромбоза, показали что, несмотря на адекватную степень ингибирования функциональной активности тромбоцитов, сохраняющуюся в течение 2 мес, более длительное использование аспирина приводило к прогрессирующему снижению чувствительности к его эффектам. При этом подчеркивалось, что чувствительность к аспирину не является дозозависимой величиной.

Хотя тромбоксановый путь активации первичного гемостаза является приоритетным, активация тромбоцитов может происходить под влиянием тромбина, АДФ, адреналина и коллагена. Катехоламининдуцированная агрегация – один из таких альтернативных путей активации. M. Hurlen и соавт. [20] сообщили, что, у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда аспирин смог достичь адекватных антитромботических эффектов в покое, но был неэффективен в отношении стрессиндуцированных образцов, подтвердив, таким образом, важную роль гиперактивности симпатической нервной системы в возникновении ретромбозов.

Несомненно, что АДФ и коллаген сосудистой стенки вносят свой вклад в активацию тромбоцитов [21, 22]. D. Erlinge и соавт. у 135 пациентов с острым коронарным синдромом установили корреляцию между уровнем АДФ в крови и развитием резистентности к аспирину. Риск развития резистентности к аспирину был достоверно выше у пациентов с повышенным уровнем АДФ [22].

Более частое возникновение резистентности к аспирину в группе больных с подъемом сегмента ST (83.3 против 26.0% в группе без подъема ST) лишь подтверждает, что вещества, высвобождаемые при нарушении целостности сосудистой стенки, оказывают мощное активирующее действие на систему первичного гемостаза [22].

У большинства пациентов ЦОГ-2 эндотелиальных клеток значительно не влияла на уровень TxA_2 , так как известно, что в обычных дозах (75-325 мг/день) аспирин не угнетает активность ЦОГ-2. Однако нельзя исключать, что в ряде случаев этот путь синтеза простагландинов являлся главным в развитии устойчивости к аспирину. У таких пациентов, по G. Syrbe и

соавт.[23], необходим подбор высоких индивидуальных доз препарата для полного подавления агрегации тромбоцитов.

Артериальный тромбоз – явление многофакторное, обусловленное взаимодействием факторов неустойчивости (ишемия, повреждение, воспаление, стресс), сосудистого эндотелия и форменных элементов крови. Так, эритроциты могут стимулировать синтез TxA_2 и экспрессию серотонина, АДФ на поверхности тромбоцитов [24]. А повышенный при остром коронарном синдроме (ОКС) уровень циркулирующих в крови моноцитарно-тромбоцитарных комплексов подчеркивает роль воспаления [25].

Высказываются мнения, что определенную роль могут играть генетические факторы: полиморфизм генов ЦОГ-1 [26] и гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов [27, 28].

D.L. Bhatt и F.J. Topol [29] выделили два вида резистентности к аспирину: 1) клиническую, характеризующуюся случаями повторных тромботических осложнений у пациентов, получающих аспирин, и 2) биохимическую, для которой характерно отсутствие адекватного ингибирования тромбоцитов, выявляемого с помощью лабораторных тестов.

Кроме чисто академического интереса к причинам резистентности к аспирину, возникает вопрос о корреляции между клиническими исходами и лабораторными показателями.

По мнению ряда исследователей [9-11], такая связь есть, и с помощью лабораторных данных можно предсказать возможную неэффективность лечения конкретных больных аспирином.

Для определения вероятности повторных тромботических осложнений предложены следующие тесты:

- определение агрегации тромбоцитов оптическим методом по Борну в присутствии агонистов – АДФ и арахидоновой кислоты [10];
- система PFA-100 (Platelet Function Analyzer) [9];
- определение стабильного метаболита TxA_2 - 11-дегидротромбоксана B_2 в моче [11].

В ходе проспективного анализа (326 пациентов со стабильной стенокардией, получавших аспирин в ежедневной дозе 325 мг), проведенного в клиниках Кливленда, Р.А. Gum и соавт. [10] показали, что пациенты с выявляемой биохимической резистентностью имели более высокий риск повторного инфаркта миокарда, инсульта и внезапной сосудистой смерти (примерно в 3,1 раза). Используемый ими метод является традиционным и наиболее доступным для определения функциональной активности тромбоцитов. Он основывается на измерении степени оптического пропускания в обогащенной тромбоцитами плазме при добавлении в нее агонистов агрегации (АДФ, адреналин или коллаген).

Резистентность к аспирину определялась как значение агрегации $\geq 70\%$ с 10 мкмоль АДФ и ≥ 20 с 0.5 мг/мл арахидоновой кислоты. С помощью данного метода устойчивость к аспирину была выявлена у 5,2% пациентов [10].

При исследовании образцов крови тех же пациентов с помощью системы PFA-100 была установлена резистентность к аспирину у 9,5% [9]. Система PFA-100 моделирует кровоток в поврежденном сосуде и позволяет количественно оценить функцию тромбоцитов по закрытию малой апертуры в биологически активной мембране, содержащей коллаген и адреналин/АДФ [30, 31]. При использовании данного анализатора о резистентности к аспирину свидетельствовало время прекращения кровотока через мембрану $\leq 193 \pm 3$ с [8]. Достоинствами этого метода является использование малого образца цельной крови, без его предварительной подготовки.

По-видимому, отсутствует корреляция между результатами, полученными с помощью агрегометра и с помощью устройства PFA-100: из 17 пациентов, у которых диагностировали резистентность к аспирину с помощью агрегации, только у 4 обнаруживалась резистентность к аспирину с помощью PFA-100 [9, 10].

W.H. Chen и соавт. отметили, что у лиц со стабильной стенокардией, которым выполнялись инвазивные методы диагностики и лечения, снижались эффекты от терапии аспирином. Была показана связь между повышением уровня МВ-креатинфосфокиназы и повторными сосудистыми событиями, несмотря на проводимую антитромбоцитарную терапию [13]. Для определения функциональной активности тромбоцитов применялся турбидиметрический метод Ultegra RPFA.

J.W. Eikelboom и соавт. в ходе исследования HOPE, проанализировав истории болезни 488 пациентов, определили, что у пациентов с более высоким уровнем 11-дегидротромбоксана B_2 в моче риск сердечно-сосудистых осложнений в 2-3.5 раза выше [11]. Однако, как было выяснено позднее, уровень 11-дегидротромбоксана B_2 в моче отражает выраженность атеросклеротического процесса в целом и только отчасти может предсказать повторные сердечно-сосудистые осложнения на фоне терапии аспирином [29].

Ни в одном из опубликованных исследований не изучалась эффективность изменения терапии на основании лабораторного выявления «резистентности» к аспирину. Таким образом, резистентность к аспирину и пути ее преодоления остаются нерешенной проблемой антиагрегантной терапии.

Согласно Меморандуму рабочей группы по изучению резистентности к аспирину международного общества по тромбозу и гемостазу [32], возможные механизмы неэффективности терапии аспирином

включают причины, обусловленные следующими моментами:

- Биодоступностью: низкая приверженность лечению, недостижение оптимальной дозы препарата, плохая абсорбция из ЖКТ, конкурентное взаимодействие с другими принимаемыми препаратами.

- Функциональным состоянием тромбоцитов: недостаточная супрессия образования TxA_2 , быстрое обновление популяции циркулирующих тромбоцитов, стресс-индуцированная экспрессия ЦОГ-2 в тромбоцитах, стимуляция активности тромбоцитов под влиянием АДФ и коллагена.

- Взаимодействием тромбоцитов с другими клетками крови: эндотелиальные клетки и моноциты могут синтезировать свой собственный TxA_2 .

Литература

1. Концепция атеротромбоза. НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО АТЕРОТРОМБОЗУ WWW.NOAT.RU.
2. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.: Спорт и культура 1999: 464.
3. Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin Resistance and Atherothrombotic Disease. J Am Coll Cardiol 2005; 46:986–93
4. Bhatt DL, Topol EJ. Antiplatelet and anticoagulant therapy in the secondary prevention of ischemic heart disease. Med Clin North Am 2000; 84(1): 163-179.
5. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324:71-86
6. Awtry EH, Loscalzo J: Aspirin. Circulation 2000, 101:1206-18
7. ESC Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. European Heart Journal 2004; 25: 166-181.
8. Taylor DW, Barnett HJM, Ferguson GG et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. Lancet 1999; 353: 2179-84.
9. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. Am J Cardiol 2001; 88:230-5.
10. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 961-5.
11. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. Circulation 2002; 105: 1650-5.
12. Grundmann K, Jaschonek K, Kleine B et al. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. J Neurol 2003; 250: 63-6.
13. Chen W-H, Lee P-Y, Ng W et al. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. J Am Coll Cardiol 2004; 43:1122-6.
14. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. Chest 2004; 126: 234S-64.
15. Mueller MR, Salat A, Stangl P et al. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. Thromb Haemost 1997; 78:1003-7.
16. Cotter G, Shemesh E, Zehavi M et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? Am Heart J 2004; 147: 293-300.
17. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. N Engl J Med 2001; 345:1809-17.
18. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Circulation 2003; 108:1191-5.
19. Pulcinelli FM, Pignatelli P, Celestini A et al. Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long-term treated patients. J Am Coll Cardiol 2004; 43:979-84.
20. Hurlen M, Seljeflot I, Arnesen H. Increased platelet aggregability during exercise in patients with previous myocardial infarction. Lack of inhibition by aspirin. Thromb Res 2000; 99:487–94.
21. Kawasaki T, Ozeki Y, Igawa T et al. Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin. Stroke 2000; 31: 591–5.
22. Erlinge D, Bornha C, Lazarowski E et al. Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels. Thrombosis Journal 2005; 3: 10.
23. Syrbe G, Redlich H, Weidlich B et al.: Individual dosing of ASA prophylaxis by controlling platelet aggregation. Clin Appl Thromb Hemost 2001; 7: 209-13.
24. Valles J, Santos MT, Aznar J et al. Erythrocyte promotion of platelet reactivity decreases the effectiveness of aspirin as an antithrombotic therapeutic modality: the effect of low-dose aspirin is less than optimal in patients with vascular disease due to prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. Circulation 1998; 97: 350-5.
25. Freedman JE. CD40-CD40L and platelet function: beyond hemostasis. Circ Res 2003; 92: 944-6.
26. Cipollone F, Rocca B, Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherothrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24:246-55.
27. Undas A, Brummel K, Musial J et al. PI(A2) polymorphism of beta(3) integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury. Circulation 2001; 104: 2666-72.
28. Michelson AD, Furman MI, Goldschmidt-Clermont P et al. Platelet GP IIb/IIIa (P1A) polymorphisms display different sensitivities to agonists. Circulation 2000;101:1013-8.
29. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. Nature Rev 2003; 2:15-28.
30. Kundu SK, Heilmann EJ, Sio R et al. Description of an in vitro platelet function analyzer – PFA-100. Semin Thromb Hemost 1995; 21(Suppl 2):106-12.
31. Homoncik M, Jilma B, Hergovich N et al. Monitoring of aspirin (ASA) pharmacodynamics with the platelet function analyzer PFA-100. Thromb Haemost 2000; 82: 316-21.
32. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW et al. Aspirin Resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. J Thromb Haemost 2005; 3: 1309-11.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ НЕПРЯМЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ: РОЛЬ СОДЕРЖАНИЯ ВИТАМИНА К В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ

А.П. Момот, О.В. Беспалова, Е.Н. Воробьева

Алтайский государственный медицинский университет, Городская больница № 11, Барнаул

Эффективность терапии непрямыми антикоагулянтами: роль содержания витамина К в пищевых продуктах

А.П. Момот, О.В. Беспалова, Е.Н. Воробьева

Алтайский государственный медицинский университет, Городская больница №11, Барнаул

Антикоагулянты непрямого действия на протяжении многих лет служат препаратами базисной профилактики и терапии тромбозомболических осложнений при сердечно-сосудистых, неврологических, онкологических, ортопедических и других заболеваниях, после хирургических вмешательств и травм, а также большой группы генетически обусловленных и приобретенных (вторичных) тромбофилий. Содержание витамина К в пище зависит от способа приготовления продукта. Самые высокие концентрации найдены в темно-зеленых овощах и травах: петрушке, шпинате, зеленой репе, а также в белокочанной капусте и листьях салата.

Для достижения стабильной гипокоагуляции при назначении антикоагулянтов непрямого действия необходимо ежедневное поступление с пищей постоянных количеств витамина К (на уровне 65-80 мкг/сут). Таким образом, лечащий врач при назначении антикоагулянтов обязан обращать внимание на характер питания пациента и информировать его о возможных нежелательных последствиях при употреблении продуктов, содержащих высокие уровни витамина К₁.

Ключевые слова: антикоагулянты непрямого действия, витамин К₁, тромбозомболия, тромбофилия.

РФК 2006; 3: 51-55

Efficacy of therapy with indirect anticoagulants: role of the foodstuff vitamin K contents

A.P. Momot, O.V. Bespalova, E.N. Vorobyova

Altai State Medical University, City Hospital №11, Barnaul

The anticoagulants of indirect action during many years serve drugs of basic prophylaxis and therapy of thromboembolic episodes at cardiovascular, neurological, oncology, orthopaedic and other diseases, after surgical interventions and traumas, and also large bunch of the generically caused and acquired (secondary) thrombophilia. The contents of vitamin K₁ in nutrition depend on a method of product preparation. The highest concentrations are found in dark green vegetables and grass: parsley, spinach, green turnip, and also in cabbage and lettuce.

For achievement stable hypocoagulation at assignment of anticoagulants of indirect action the daily entering with nutrition of constant amounts of vitamin K (at a level 65-80 mkg/day) is necessary. Thus, a doctor at assignment of anticoagulants, is obliged to pay attention to character of a food and to inform patient about possible undesirable consequences at the use of products keeping high levels of vitamin K₁.

Key words: anticoagulants of indirect action, vitamin K₁, thromboembolism, thrombophilia.

Rational Pharmacother. Card. 2006; 3: 51-55

Антикоагулянты непрямого действия (АНД) на протяжении многих лет служат для профилактики и терапии тромбозомболических осложнений при сердечно-сосудистых, неврологических, онкологических, ортопедических и других заболеваниях, после хирургических вмешательств и травм, а также большой группы генетически обусловленных и приобретенных (вторичных) тромбофилий [1, 2, 4]

АНД, не вмешиваясь самостоятельно и непосредственно в процесс тромбообразования, влияют на него через синтез факторов свертывания. По механизму действия АНД являются антагонистами витамина К и ингибируют витамин К-редуктазу [16]. В частности, в гидрохиноновой форме витамин К выполняет роль кофермента в реакции карбоксилирования расположенных рядом остатков глютаминовой кислоты (Glu) в полипептидной цепи факторов свертывания II, VII, X, X и протеинов С и S. В результате процесса карбоксилирования происходит превращение глютаминовой кислоты в гамма-карбоксиглутаминовую кислоту (Gla) [24], которая осуществляет

связывание иона кальция и делает возможным фиксацию витамин-К-зависимых факторов свертывания на поверхности клеточных мембран [18].

Витамин К поступает в организм с пищей и образуется в организме путем синтеза нормальной микрофлорой кишечника. Это жирорастворимый витамин. Витамины группы К являются производными 2-метил-1,4-нафтохинона, различающимися характером боковых цепей, при этом существует 2 основных разновидности витамина К - К₁ (филлохинон), представленный в фотосинтезирующих частях растений, и К₂ (менахинон (МК), являющийся продуктом синтеза микроорганизмов. Исключением является МК-4, который образуется в тканях животных из филлохинона [15].

Современный анализ содержания витамина К₁ в продуктах питания выполняется методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), с помощью которого к настоящему времени проанализирован уже весьма широкий перечень продуктов и блюд [25], что позволяет произвести качественную

оценку их пищевой ценности как поставщиков этого витамина. Необходимо отметить, что данные содержания витамина К₁, полученные методом ВЭЖХ, более низкие по сравнению со значениями, полученными биологическими методами [12], основанными на определении количества исследуемого материала, устраняющего авитаминоз К у подопытных животных [3]. Ранее считалось, что наиболее важным источником витамина К₁ являются продукты животного происхождения, такие как печень, сыры и яйца, однако, по данным ВЭЖХ, содержание в них витамина незначительно (см. таблицу). В 100 г яичного желтка содержится 1,5 мкг витамина К₁, в то же время в яичном белке его практически нет. В корнеплодах, мясистых частях плодов, фруктовых соках, а также в других напитках содержание витамина К₁ также низко. В высушенных плодах концентрация витамина К₁ в пересчете на 100 г продукта повышается. Так, например, свежие сливы содержат 6,4 мкг витамина на 100 г продукта, сливы же сушеные - 59,5 мкг на 100 г.

При кулинарной обработке количество витамина К₁, как правило, не снижается, что документируется следующим примером. В 100 г сырой моркови, по данным ВЭЖХ, содержится 13,1 мкг витамина К₁, в моркови вареной и высушенной - 13,7 мкг, в моркови замороженной, отваренной и высушенной - 13,6 мкг. Содержание витамина К₁ в пище зависит от способа приготовления продукта (см. таблицу). Некоторые продукты, содержащие незначительное количество витамина К₁ в сыром виде, после производственной обработки (например, с использованием масел, богатых витамином К₁) становятся дополнительными источниками витамина в пищевом рационе.

В большинстве пищевых продуктов концентрация витамина К₁ низкая (<10 мкг/100 г). Можно выделить несколько групп продуктов питания в зависимости от содержания в них витамина К₁.

- Самые высокие концентрации (300-600 мкг/100 г) найдены в темно-зеленых овощах и травах, таких как листовая капуста, зеленая кочанная капуста (в нашей стране не возделываются), петрушка, шпинат, зеленая репа.
- Промежуточное звено концентрации (100-200 мкг/100 г) найдено в растениях с более бледными листьями, таких как белокочанная капуста и салат, а также в зеленых не покрытых листвой овощах типа брокколи и брюссельской капусты.
- Жиры и масла содержат различные количества витамина К₁ с наибольшим его содержанием (30-130 мкг/100 г) в соевом, рапсовом, оливковом маслах и маргарине.
- Ряд продуктов питания (молочные и мясные

блюда, пищевые продукты на основе хлебных злаков, в том числе хлеб, бисквиты, пироги, десерты и т.д.), хотя и не особенно богаты витамином К₁ (<20 мкг/100 г), но могут внести значительный вклад в потребление, когда в рационе ограничено количество зеленых овощей [7].

В целом зеленые листовые овощи, учитывая, что блюда из них готовятся с добавлением растительных масел, составляют примерно 40-50% общего потребления витамина К₁ [11]. Выявлено, что поступление витамина К₁ в составе зеленых растительных продуктов питания линейно связано с повышением его концентрации в плазме крови [20].

Интересные данные получены при изучении структуры питания в Шотландии. Так, главным источником витамина К₁ (28%) в этой стране являются зеленые листья растений, но основное поступление данного витамина связано с употреблением смешанных блюд и злаков [17]. Кроме того, установлено, что основные пищевые источники витамина К₁ (темно-зеленые овощи) обычно не присутствуют в ежедневном рационе в США и в значительном количестве употребляется пища, приготовленная с использованием богатых витамином К₁ растительных масел [8].

Поскольку витамин К₁ жирорастворим, его усвоение ниже из растительных источников по сравнению с его биодоступностью из продуктов питания на основе растительных масел. Изучение поглощения витамина К₁ из богатых им овощей (брокколи) и растительных масел в двух возрастных группах (20-30 лет и 60-80 лет) показало, что усвоение из филохинон-содержащих масел выше, чем из овощей. При этом концентрация витамина К₁ в плазме у более молодых взрослых (20-30 лет) ниже, чем в старшей возрастной группе (60-80 лет) [10].

Связь алиментарного потребления витамина К₁ с планируемой эффективностью применения АНД

Варфарин, аналогично другим представителям АНД, снижает свертываемость крови, противодействуя эффектам витамина К₁. С другой стороны, потребление препаратов витамина К или пищевых продуктов, богатых этим витамином, блокирует действие данной группы лекарственных средств. В связи с этим изменения количества поступающего с пищевыми продуктами витамина К₁ могут приводить к нежелательным последствиям для пациентов, получающих варфаринотерапию, и даже быть причиной опасных для жизни осложнений – кровотечений или тромбозов [13, 22].

В настоящее время доказан дозозависимый ответ потребления витамина К₁ на стабильность оральной антикоагулянтной терапии на здоровых доброво-

Таблица. Содержания витамина К₁ в пищевых продуктах (мкг на 100 г продукта)

Продукт	Вес, г	Количество продукта (мкг витамина К ₁ в указанном количестве продукта)	мкг на 100 г продукта
Листовые овощи			
Петрушка сырая	10	10 веточек (164,0)	1640,0
Шпинат свежий	10	1 лист (48,3)	483,0
Свекла листья, зеленые, вареные	144	1 чашка (697,0)	484,0
Репа зеленая вареная	144	1 чашка (529,3)	367,6
Лук зеленый, перо и луковица	15	1 целый (31,1)	207,3
Салат, зеленые листья, сырые	10	1 лист (17,4)	174,0
Капуста сырая	70	1 чашка (42,0)	60,0
Капуста квашеная с рассолом	236	1 чашка (135,0)	57,2
Овощи			
Горох зеленый консервированный	170	1 чашка (36,4)	21,4
Огурцы свежие с кожицей	301	1 большой (49,4)	16,4
Морковь сырая	72	1 морковь (9,5)	13,2
Тыква консервированная	245	1 чашка (39,2)	16,0
Помидоры красные зрелые сырые	123	1 помидор (9,7)	7,9
Картофельное пюре с добавлением молока и маргарина	210	1 чашка (12,5)	6,0
Картофель жареный в растительном масле	134	1 средний (6,4)	4,8
Картофель испеченный с кожурой	202	1 картофель (4,0)	2,0
Картофель отваренный с кожурой	136	1 картофель (2,9)	2,1
Картофель отваренный без кожуры	135	1 картофель (2,8)	2,1
Растительное масло			
Оливковое масло	13,6	1 ст. ложка (6,6)	48,5
Масло растительное подсолнечное	13,6	1 ст. ложка (0,7)	5,1
Молочные продукты			
Маргарин (80% жирности)	14,2	1 ст. ложка (13,2)	93,0
Масло соленое сливочное	14,2	1 ст. ложка (1,0)	7,0
Сливки цельные	15	1 ст. ложка (0,5)	3,3
Сыр			2,4
Орехи, семечки			
Орехи кедровые	8,6	1 ст. ложка (4,6)	53,5
Орехи грецкие	28,4	14 половин (0,8)	2,8
Арахис жареный	28,4		0,0
Тыквенные семечки жареные	28,4	142 семени (13,4)	47,3
Подсолнечника семечки жареные	32	1/4 чашки (0,9)	2,8
Хлеб и мучные изделия			
Хлеб белый	25	1 кусок (0,8)	3,2
Хлеб ржаной	23	1 кусок (0,1)	0,4
Хлеб пшеничный	23	1 кусок (0,0)	0,0
Печенье песочное	8	1 печенье (0,8)	10,0
Печенье овсяное обезжиренное	11	1 печенье (0,1)	1,0
Макароны	140	1 чашка (0,1)	0,1

Блюда из круп			
Гречневая крупа, приготовленная	168	1 чашка (3,2)	1,9
Овсяная каша быстрого приготовления	175	1 пакет (0,8)	0,5
Рис белый длиннозернистый вареный	175	1 чашка (0,0)	0,0
Фрукты			
Сливы сушеные	42	5 штук (25,0)	59,5
Киви свежий	76	1 средний (30,6)	40,0
Виноград свежий	50	10 виноградин (7,3)	14,6
Сливы свежие	66	1 слива (4,2)	6,4
Яблоки свежие с кожурой	100	1 яблоко (2,2)	2,2
Вишни сладкие свежие	68	10 вишен (1,4)	2,0
Бананы свежие	118	1 банан (0,6)	0,5
Апельсин свежий	131	1 апельсин (0,0)	0,0
Ягоды			
Черника свежая	145	1 чашка (28,0)	19,3
Малина свежая	123	1 чашка (9,6)	7,8
Земляника свежая	166	1 чашка (3,7)	2,2
Соусы, приправы			
Майонез	13,8	1 ст. ложка (5,8)	42,0
Томатная паста	262	1 чашка (29,9)	11,2
Мясо, птица, колбасы			
Субпродукты, печень говяжья, жареные с небольшим количеством жира			3,9
Баранина постная	85	3,3	3,8
Говядина постная тушеная	85	1,4	1,6
Цыплята бройлеры	52	1 окорочек (2,0)	4,0
Печень куриная вареная	19,6	1 печень (0,0)	0,0
Сосиска говяжья	45	1 сосиска (0,8)	1,6
Салями	56,7	2 ломтика (0,7)	1,4
Сало			0,0
Рыба, морепродукты			
Сардины, консервированные в масле	85	2,2	2,6
Сельдь атлантическая соленая	85	0,2	0,23
Яйцо			
Яйцо свежее жареное	46	1 большое (2,6)	5,2
Яйца, свежий сырой желток	16	1 большой (0,1)	1,5
Яйцо целое вареное вкрутую	50	1 большое (0,2)	0,4
Яйца, сырой свежий белок	33	1 большой (0,0)	0,0
Салаты, закуски			
Салат из капусты, моркови, лука	99	3/4 чашки (56,4)	56,5
Попкорн воздушный	8	1 чашка (0,1)	1,2
Чипсы из высушенного картофеля	28,4	(2,0)	7,0
Примечание. В таблице приведены продукты, имеющие наибольшее содержание витамина К ₁ (выделенные) и используемые в пищевом рационе Сибирского региона, и некоторые продукты, содержащие его в очень незначительных количествах (для сравнения)			

льцах [23]. Японские специалисты сообщают о случае резкого снижения антикоагулянтного эффекта варфарина после употребления пациентом в пищу хлореллы – продукта, богатого витамином К₁ [21]. Есть сообщения и о выраженном влиянии на терапию варфарином употребления авокадо [6] и брокколи [19]. В отечественных публикациях также приводятся наблюдения, свидетельствующие, что при назначении АНД для профилактики или лечения тромбоэмболических осложнений лечащий врач обязан обращать внимание на особенности пищевого рациона больного. В частности, описываются 2 случая невозможности достижения целевых значений МНО (2,0-3,0) при приеме варфарина у пациентов после операции в связи с протезированием аортальных клапанов. Причиной такой резистентности к варфаринотерапии в одном случае определено употребление

больным помимо госпитальной пищи ежедневно по 500-600 г зеленого салата, в другом - прием до 1,25 л в день зеленого чая [5].

Исследователи из Туфтского университета (Бостон, США) считают, что для достижения стабильной гипокоагуляции при назначении АНД необходимо ежедневное поступление с пищей постоянных количеств витамина К₁ (на уровне 65-80 мкг/сут), ими же рекомендуются строгие критерии приема пищевых продуктов [8, 9].

Таким образом, лечащий врач при назначении препаратов АНД обязан обращать внимание на характер питания пациента и информировать его о возможных нежелательных последствиях при употреблении продуктов, содержащих высокие уровни витамина К₁.

Литература

1. Момот А.П., Тараненко И.А., Шойхет Я.Н. Основы пролонгированной профилактики и терапии тромбоэмболий антикоагулянтами непрямого действия (показания, подбор доз, лабораторный мониторинг). Методические указания. Барнаул 2002. 53.
2. Бокарев И.Н., Козлова Т.В. Принципы рациональной терапии оральными антикоагулянтами. Тромбоз, гемостаз и реология 2000; 4: 16-23.
3. Витамины. Под ред. М.И. Смирнова. М. 1974: 151-172.
4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботические препараты в акушерской практике. Москва 2003. Триада-Х.
5. Чуваева А.В., Балоян Г.М., Ройтман Е.В., Тараян М.В., Иванов А.С. Диета и варфаринотерапия (случай из практики). Тромбоз, гемостаз и реология. 2004; 1 (17): 73-74.
6. Blickstein D., Shakia M., Inbal A. Warfarin antagonism by avocado. Lancet 1991; 337: 914-915.
7. Bolton-Smith C., Price R.J., Fenton S.T. et al. Compilation of a provisional UK database the phyloquinone (vitamin K₁) content of foods. Br J Nutr. 2000; 83(4): 389-399.
8. Booth S.L., Centurelli V.A. Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. Nutr Rev. 1999; 57(9Pt 1): 288-296.
9. Booth S.L., Charnley J.M., Sadowski J.A., Saltzman E., Bovill E.G., Cushman M. Dietary vitamin K₁ and stability of oral anticoagulation: proposal of a diet with constant vitamin K₁ content. Thromb Haemost. 1997; 77 (3): 504-509.
10. Booth S.L., Lichtenstein A.H., Dallal G.E. Phyloquinone absorption from phyloquinone-fortified oil is greater than from a vegetable in younger and older men and women. J Nutr. 2002; 32 (9): 2609-2612.
11. Booth S. L., Pennington J.A., Sadowski J. A. Food sources and dietary intakes of vitamin K₁ (phyloquinone) in the American diet: data from the FDA Total Diet Study. J Am Diet Assoc. 1996; 96: 149-154.
12. Booth S.L., Suttie J.W. Dietary intake and adequacy of vitamin K. J Nutr. 1998; 128: 785-788.
13. Chow W.H., Chow T.C., Tse T.M., et al. Anticoagulation instability with life-threatening complication after dietary modification. Postgrad Med J. 1990; 6: 855-857.
14. Davidson K. W., Booth S. L., Dolnikowski G. G., Sadowski J. A. The conversion of phyloquinone to 2, 3-dihydrophyloquinone during hydrogeneration of vegetable oils. J Agric Food Chem. 1996; 44: 980-983.
15. Davidson R.T., Foley A.L., Engelke J.A., Suttie J.W. Conversion of Dietary Phyloquinone to Tissue Menaquinone-4 in Rats is Not Dependent on Gut Bacteria. J Nutr. 1998; 128: 220-223.
16. Fasko M.J., Hildebrandt E.F., Suttie J.W. Evidence that warfarin anticoagulant action involves two distinct reductase activities. J Biological Chemistry 1982; 257: 11210-11212.
17. Fenton S.T., Price R.J., Bolton-Smith C., Harrington D., Shearer M.J. Nutrient sources of phyloquinone (vitamin K) in Scottish men and women. Proc Nutr Soc. 1997; 56 (3): 301.
18. Huang M., Rigby A.C., Morelli X., Grant M.A., Huang G., Furie B., Seaton B., Furie B.C. Structural basis of membrane binding by Gla domains of vitamin K-dependent proteins. Nat Struct Biol. 2003; 10 (9): 751-756.
19. Kempin S.J. Warfarin resistance caused by broccoli. N Engl J Med. 1983; 308: 1229-1230.
20. McKeown N.M., Jacques P.F., Gundberg C.M., Peterson J.W., Tucker K.L., Kiel D.P., Wilson P.W., Booth S.L. Dietary and nondietary determinants of vitamin K biochemical measure in men and women. J Nutr. - 2002; 132 (6): 1329-1334.
21. Ohkawa S., Yoneda Y., Ohsumi Y., Tabuchi M. [Warfarin therapy and chlorella]. Rinsho Shinkeigaku 1995; 35 (7): 806-807.
22. Pederson F.M., Hamberg O., Hess K., et al. The effect of dietary vitamin K on warfarin-induced anticoagulation. J Intern Med 1991; 229: 517-520.
23. Schurgers L.J., Shearer M.J., Hamulyak K., Stocklin E., Vermeer C. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. Blood 2004; 104(9): 2682-2689.
24. Stenflo J., Ferlund P., Egan W., Roepstorff P. Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin. Proc Natl Acad Sci USA 1974; 71: 2730-2733.
25. U.S. Department of Agriculture, 2005, USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 17.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ПРИМЕНЕНИЕ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СЕРДЦЕ

С.В. Недогода

Волгоградский государственный медицинский университет

Применение антагонистов кальция для профилактики сердечно-сосудистых осложнений при операциях на сердце

С.В. Недогода

Волгоградский государственный медицинский университет

Рассматриваются результаты рандомизированных клинических исследований по применению антагонистов кальция (АК) с целью предупреждения периоперационных осложнений при аортокоронарном шунтировании и операциях на клапанах сердца. АК уменьшали риск развития периоперационных инфарктов и эпизодов обратимой ишемии миокарда. После ангиопластики коронарных артерий АК (в частности амлодипин) оказывают положительное влияние на частоту рестенозов и почти в 3 раза снижают число повторных ангиопластик и операций аортокоронарного шунтирования. Применение АК сопровождалось более частой необходимостью электростимуляции сердца без различий по подклассам. Отмечается также, что нимодипин может усиливать интраоперационную кровопотерю.

Делают вывод о том, что АК имеют весомую доказательную базу, позволяющую рекомендовать их применение у кардиохирургических пациентов.

Ключевые слова: антагонисты кальция, интраоперационные осложнения, аортокоронарное шунтирование, ангиопластика.

РФК 2006; 3: 56–64

Application of calcium antagonists in prevention of cardiovascular complications during cardiac surgery

S.V. Nedogoda

Volgograd Medical State University

Results of randomized clinical trials on the usage of calcium antagonists (CA) in order to prevent perioperative complications during aortocoronary bypass procedure and operations on heart valves are analyzed. CA reduced the risk of perioperative myocardial infarctions and episodes of reversible myocardial ischemia. After angioplasty of coronary arteries CA (particularly amlodipine) show positive effects on restenosis incidence and reduce about 3 times a number of repeated angioplasty and aortocoronary bypass operations. The use of CA was accompanied by more often need in heart electro stimulation without any subclass differences. It is also registered that nimodipine can strengthen intraoperative blood loss.

It is concluded, that CA have significant evident base that allows recommending them to patients undertaken by cardiological surgery.

Key words: calcium antagonists, intraoperative complications, aortocoronary bypass, angioplasty.

Rational Pharmacother. Card. 2006; 3: 56–64

Аортокоронарное шунтирование является одним из распространенных хирургических вмешательств на сердце [1], реально снижающих заболеваемость [2] и смертность [3] от ишемической болезни сердца (ИБС). Однако частота осложнений в периоперационном периоде (смерть, инфаркт миокарда, нейрокognитивная дисфункция, острая почечная недостаточность) остается достаточно высокой.

Поскольку антагонисты кальция (АК) сочетают в себе доказанное антиангинальное и выраженное (в том числе и по данным рандомизированных клинических исследований – РКИ) антиатеросклеротическое действие, они потенциально могут рассматриваться как класс препаратов, способных уменьшить риск этих осложнений.

АК обеспечивают баланс между потребностью миокарда в кислороде и его снабжением через отрицательные хронотропный и инотропный эффекты, уменьшение постнагрузки и за счет расширения коронарных сосудов. Вазодилатация вследствие их применения предотвращает возможный спазм коронарных сосудов и развитие ишемии в послеопераци-

онном периоде [4]. АК уменьшают риск возникновения суправентрикулярных тахикардий [5] и мерцания предсердий, которые могут приводить к возникновению нейрокognитивных нарушений [6] и увеличивать длительность госпитализации [7]. Наличие у АК нефропротективного действия (за счет уменьшения сосудистого сопротивления почечных сосудов и увеличения скорости клубочковой фильтрации) [8] также является важной составляющей их положительных эффектов у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование.

Несмотря на положительные эффекты, АК недостаточно широко используются при реабилитации больных, перенесших кардиохирургическое вмешательство [9]. Можно лишь предположить, что это связано с «демонизацией» их негативных эффектов у больных с хронической сердечной недостаточностью (возможное отрицательное инотропное действие и усиление желудочковой дисфункции, увеличение смертности в нехирургических исследованиях [10] при применении короткодействующих форм и высоких доз нифедипина). Кроме этого, в немногочис-

ленных ретроспективных наблюдениях [9, 11, 12] АК не продемонстрировали выраженного положительного эффекта в периоперационном периоде.

Однако РКИ по применению АК в послеоперационном периоде, проведенные в последние годы, заставляют по-новому и более оптимистично оценить их роль и место в реабилитации больных, перенесших кардиохирургическое вмешательство в связи с ИБС.

Прежде всего следует напомнить результаты последнего и самого крупного мета-анализа по этой проблеме (D.N.Wijeyesundera и соавт. [13]). Он был проведен в соответствии с требованиями к качеству отчетов по мета-анализу РКИ [14]. Анализировали эффекты АК (назначенных в предоперационном, интраоперационном или послеоперационном периодах в течение 48 ч) при коронарном шунтировании или операциях на клапанах сердца. В качестве конечных точек были взяты смерть, инфаркт миокарда (ИМ), ишемия, суправентрикулярные тахикардии или изменение клиренса креатинина. Периоперационный период был определен как период от даты операционного вмешательства до 30 дней послеоперационного периода. Ишемию диагностировали по отклонению сегмента ST на ЭКГ или путем регистрации соответствующих изменений на трансэзофагальной эхокардиограмме. К суправентрикулярным тахикардиям относили мерцание или трепетание предсердий и суправентрикулярную тахикардию. Диагноз ИМ ставили на основании общепризнанных критериев. В анализ не включали результаты, полученные у пациентов в возрасте моложе 18 лет или при наличии подтвержденной суправентрикулярной тахикардии до операции. Кроме того, АК не назначали в качестве дополнительной терапии.

Подбор исследований для анализа проводили с помощью системы MEDLINE (с 1996 по декабрь 2001 г.) по ключевым словам: блокаторы кальциевых каналов + послеоперационные осложнения, периоперационное лечение, интраоперационные осложнения. Также использовалась система EMBASE (с 1980 по декабрь 2001 г.) по ключевым словам: блокаторы кальциевых каналов + послеоперационные осложнения, послеоперационный, периоперационный и интраоперационный периоды, периоперационные осложнения. Затем были подобраны соответствующие по названиям статьи и обзоры литературы. Два рецензента (D.N.Wijeyesundera и W.S.Beattie), независимо друг от друга, оценили качество статей по шкале Jadad score [15]. Эта общепризнанная шкала позволяет оценить качество РКИ по адекватности системы рандомизации, наблюдения и достоверности «ослепленного» исследования. Минимальная оценка по данной шкале – 1 балл. Затем рецензенты независимо оценили исследования по следующим

критериям: характеристика пациентов, операционное вмешательство, лечение, смерть, ИМ, ишемия, суправентрикулярные тахикардии, клиренс креатинина, предшествующая терапия, синдром низкого сердечного выброса, необходимость назначения инотропных препаратов, электростимуляция сердца и кровопотеря. Четкое определение синдрома низкого сердечного выброса не использовали из-за отсутствия однозначного критерия этого состояния в литературе. По возможности АК сравнивали с эффектом плацебо или нитроглицерина.

Предварительный (первичный) анализ. Эффект лечения, основанный на дихотомических конечных точках, был определен как отношение с доверительным интервалом 95% (95%ДИ). Эффект лечения оценивали как среднее изменение в сравнении с исходным показателем. Использовали модель со случайными уровнями факторов и Q-тест для расчета общего и гетерогенного эффекта лечения. Для расчетов применяли программу Cochrane Collaborations, Oxford. Достоверность эффективности лечения определяли при $p < 0.05$ и < 0.01 .

Оценивали влияние АК на уровень смертности, ишемии миокарда, ИМ, СТА и послеоперационный клиренс креатинина. Также было изучено влияние АК на возможные отрицательные эффекты: снижение сердечного выброса, необходимость назначения инотропных средств, кардиостимуляции и риск кровопотери. Модель с фиксированными уровнями факторов была использована для сравнения побочных эффектов и предварительного использования препаратов.

Вторичный анализ. На этом этапе изучали отдельные подгруппы АК (дилтиазем, верапамил, ди-гидропиридины). Кроме того, АК целенаправленно сравнивали с нитроглицерином, который считается препаратом выбора для профилактики ишемии миокарда в послеоперационном периоде [16].

Анализ чувствительности. Выполнены несколько определений чувствительности для оценки надежности результатов. Мета-анализ данных был проведен повторно для исследований, показавших наибольший эффект лечения АК.

Результаты. Было проанализировано 41 исследование, с общим числом пациентов 3327 [17-57] (табл. 1). Качество РКИ по шкале Jadad было определено в среднем в 1 балл (из возможных 4 баллов). В одном из исследований оценивали эффект АК как дополнительного препарата [31]. Это было единственное исследование, в котором изучали эффект быстродействующего нифедипина. Результаты анализа представлены на рис. 1-4.

Смертность и кардиоваскулярные исходы. В 11 исследованиях у 1001 пациента наблюдались смертельные исходы с частотой 3,1%. АК не влияли на

Таблица 1. Исследования, включенные в анализ

Источник	Препараты из класса АК	Контрольный препарат	Длительность лечения	Количество пациентов	Шкала Jadad
Аортокоронарное шунтирование					
J. Amano и соавт. [17]	Дилтиазем (0,12 мг/кг/ч в/в)		Интраоперационно и 1 день после операции	23	1
I.A. Apostolidou и соавт. [18]	Никардипин (0,7-1,4 мкг/кг/мин в/в)	Нитроглицерин (0,5-1 мкг/кг/мин в/в)	1 день после операции	77	2
J. Babin-Ebell и соавт. [19]	Дилтиазем (0,1 мг/кг/ч в/в)	Пропранолол	Интраоперационно и 3 дня после операции	70	2
M. Bertolissi и соавт. [20]	Нифедипин (0,24-0,59 мкг/кг/мин в/в)		Интраоперационно	20	2
P. Colson и соавт. [21]	Дилтиазем (0,12 мг/кг/ч в/в)	Плацебо	Интраоперационно	29	3
P. Combes et al. 1992 [22]	Никардипин (62-4 мг/ч в/в)	Нитропруссид (0,5-2 мкг/кг/мин в/в)	1 день после операции	16	1
D. David и соавт. [23]	Никардипин (2-4 мг/ч в/в)	Нитропруссид (0,5-6 мкг/кг/мин в/в)	1 день после операции	74	1
R. Davison и соавт. [24]	Верапамил (80 мг 4 р/д внутрь)	Плацебо	1-7 дней после операции	200	4
E. Donegani и соавт. [25]	Дилтиазем (0,03-0,12 мг/кг/ч в/в)		Интраоперационно и 2 дня после операции	40	1
A. Donmez и соавт. [26]	Нимодипин (1-15 мкг/кг/ч в/в)	Допамин (2 мкг/кг/мин в/в)	Интраоперационно	50	1
J.Y. Dupuis и соавт. [27]	Нифедипин (0,2 мкг/кг/мин в/в)		4 ч после операции	63	3
V.A. Ferraris и соавт. [28]	Верапамил (80 мг 3 р/д внутрь)	Плацебо	7 дней после операции	113	4
W. Hannes и соавт. [29]	Дилтиазем (0,1 мг/кг/ч в/в)	Нитроглицерин (1 мкг/кг/мин в/в)	Интраоперационно и 1 день после операции	91	1
W. Hannes и соавт. [30]	Дилтиазем (0,1 мг/кг/ч в/в)	Нитроглицерин (1 мкг/кг/мин в/в)	Интраоперационно и 1 день после операции	64	2
G.L. Hicks и соавт. [31]	Нифедипин (10 мг 4 р/д п/я)		После операции	39	1
T. Hirnle и соавт. [32]	Дилтиазем (0,1 мг/кг/ч в/в)	Нитроглицерин (1 мг/ч в/в)	5 дней до и 1 день после операции	49	1
M. Keilich и соавт. [33]	Дилтиазем (0,1 мг/кг/ч в/в)	Нитроглицерин (1 мкг/кг /мин в/в)	Интраоперационно и после операции до выписки	211	2
C. Knothe и соавт. [34]	Нифедипин (0,25 мкг/кг/мин в/в)	Нитроглицерин (1,5 мкг/кг/мин в/в)	Интраоперационно	45	1
J.J. Koolen и соавт. [35]	Никардипин (5 мкг/кг/мин в/в)	Плацебо	Интраоперационно	56	1
A. Lassnigg и соавт. [36]	Дилтиазем (0,1 мг/кг/ч в/в)	Нитроглицерин (1 мкг/кг/мин в/в)	Интраоперационно и 1 день после операции	49	4
J. Leslie и соавт. [37]	Исрадипин (8,3-16,6 мкг/мин в/в)	Нитропруссид (25-50 мкг/мин в/в)	1 день после операции	178	3
V. Lischke и соавт. [38]	Дилтиазем (0,12 мг/кг/ч в/в)	Нитроглицерин (1 мкг/кг/мин в/в)	Интраоперационно	55	1
R. Malhorta и соавт. [39]	Дилтиазем (0,1 мг/кг/ч в/в)	Нитроглицерин (1 мкг/кг/мин в/в)	Интраоперационно и 1 день после операции	71	2
H.J. Nathan и соавт. [40]	Нифедипин (0,67-1 мкг/кг/мин в/в)	Нитропруссид (0,5-8 мкг/кг/мин в/в)	1 день после операции	49	2
A. Petry et и соавт. [41]	Нифедипин (0,5 мкг/кг/мин в/в)	Нитроглицерин (3 мкг/кг/мин в/в)	Интраоперационно	44	1
P.C. Ruegg и соавт. [42]	Исрадипин (0,075-0,3 мкг/мин в/в)	Нитропруссид (0,5 мкг/кг/мин в/в)	3 ч после операции	198	3

Таблица 1. Продолжение

Источник	Препараты из класса АК	Контрольный препарат	Длительность лечения	Количество пациентов	Шкала Jadad
R. Seitelberger и соавт. [43]	Дилтиазем (0,1 мг/кг/ч в/в)	Нитроглицерин (1 мг/кг/мин в/в)	Интраоперационно и 1 день после операции	120	1
R. Seitelberger и соавт. [44]	Нифедипин (10 мкг/кг/мин в/в)	Нитроглицерин (1 мг/кг/мин в/в)	Интраоперационно и 1 день после операции	104	2
R. Seitelberger и соавт. [45]	Нифедипин (10 мкг/кг/мин в/в)	Нитроглицерин (1 мг/кг/мин в/в)	1 день после операции	50	2
O.M. Shapira и соавт. [46]	Дилтиазем (0,1 мг/кг/ч в/в)	Нитроглицерин (1 мг/кг/мин в/в)	Интраоперационно и после операции до выписки	161	1
E.E. Smith и соавт. [47]	Верапамил (40 мг 3 р/д внутрь)		1-8 дней после операции	91	2
H.B. Van Wezel и соавт. [48]	Никардипин (3 мг/кг/мин в/в)	Нитропруссид (1 мг/кг/мин в/в)	Интраоперационно	90	1
H.B. Van Wezel и соавт. [49]	Никардипин (3 мг/кг/мин в/в)	Нитропруссид (1 мг/кг/мин в/в)	Интраоперационно	80	1
Y.B. Van Wezel и соавт. [50]	Верапамил (0,6 мг/кг/ч в/в) Нифедипин (0,7 мкг/кг/мин в/в)	Нитроглицерин (0,7 мкг/кг/мин в/в)	Интраоперационно	80	1
D.B. Williams и соавт. [51]	Верапамил (80 мг 3 р/д внутрь)	Плацебо	1-5 дней после операции	141	4
G. Zanardo и соавт. [52]	Дилтиазем (0,12 мг/кг/ч в/в)		Интраоперационно и 1 день после операции	23	1
Операции на клапанах					
C. Legault и соавт. [53]	Нимодипин (30 мг 4 р/д внутрь)	Плацебо	1-5 дней после операции	149	4
A. Tschirkov и соавт. [54]	Дилтиазем (60 мг 3 р/д внутрь)		5 дней до операции	72	1
Смешанные операции					
W. Fang и соавт. [55]	Никардипин (20 мг 3 р/д внутрь)		7 дней до операции	21	1
M. Forsman и соавт. [56]	Нимодипин (0,5 мкг/кг/ч в/в)	Плацебо	Интраоперационно	35	3
A. Schoneberger и соавт. [57]	Верапамил (3 мг/ч в/в)	Пропафенон	После операции до выписки	136	1
в/в – внутривенно; р/д – раз в день; п/я – под язык					

смертность (относительный риск (ОР) 1,01; $p=1,0$) в гетерогенных группах пациентов (см. рис. 1). В исследовании по изучению нимодипина [53] было показано, что смертность увеличилась в основном из-за кровотечений. После исключения исследований по нимодипину [53,56] ОР для смерти составил 0,66 (95% ДИ=0,26-1,70; $p=0,4$).

В 22 исследованиях (см. рис. 2) ИМ наблюдали в 4,7% случаев среди 1853 пациентов. АК значительно уменьшали риск ИМ (ОР=0,58; 95% ДИ=0,37-0,91; $p=0,02$) при отсутствии значительной гетерогенности в группах (χ^2 распределение=7,56; $p=1,0$). Анализ препаратов по группам показал, что дилтиазем (ОР=0,55; 95% ДИ=0,26-1,20, $p=0,13$) и дигидропиридины (ОР=0,46; 95% ДИ=0,22-0,96; $p=0,04$) уменьшали риск ИМ в большей степени,

чем верапамил (ОР=0,83; 95% ДИ=0,35-1,98; $p=0,7$). Последующий анализ исследований, трактованных ИМ как появление выраженного зубца Q и/или повышение уровня креатинкиназы [19, 25, 27, 29, 32, 35, 38, 43-48], показал уменьшение частоты ИМ в периоперационный период (ОР=0,49; 95% ДИ=0,28-0,86; $p=0,01$).

В 20 исследованиях анализировали появление ишемии миокарда. Она составила 17,1% у 1522 пациентов. АК значительно уменьшали частоту ишемии (ОР=0,53; 95% ДИ=0,39-0,72; $p<0,001$) без значительной вариабельности по подклассам препаратов (χ^2 распределение=16,62; $p=0,62$). Анализ по подклассам препаратов показал, что дилтиазем (ОР=0,60; 95% ДИ=0,35-1,05; $p=0,07$) и дигидропиридины (ОР=0,47; 95% ДИ=0,32-0,71; $p<0,001$)

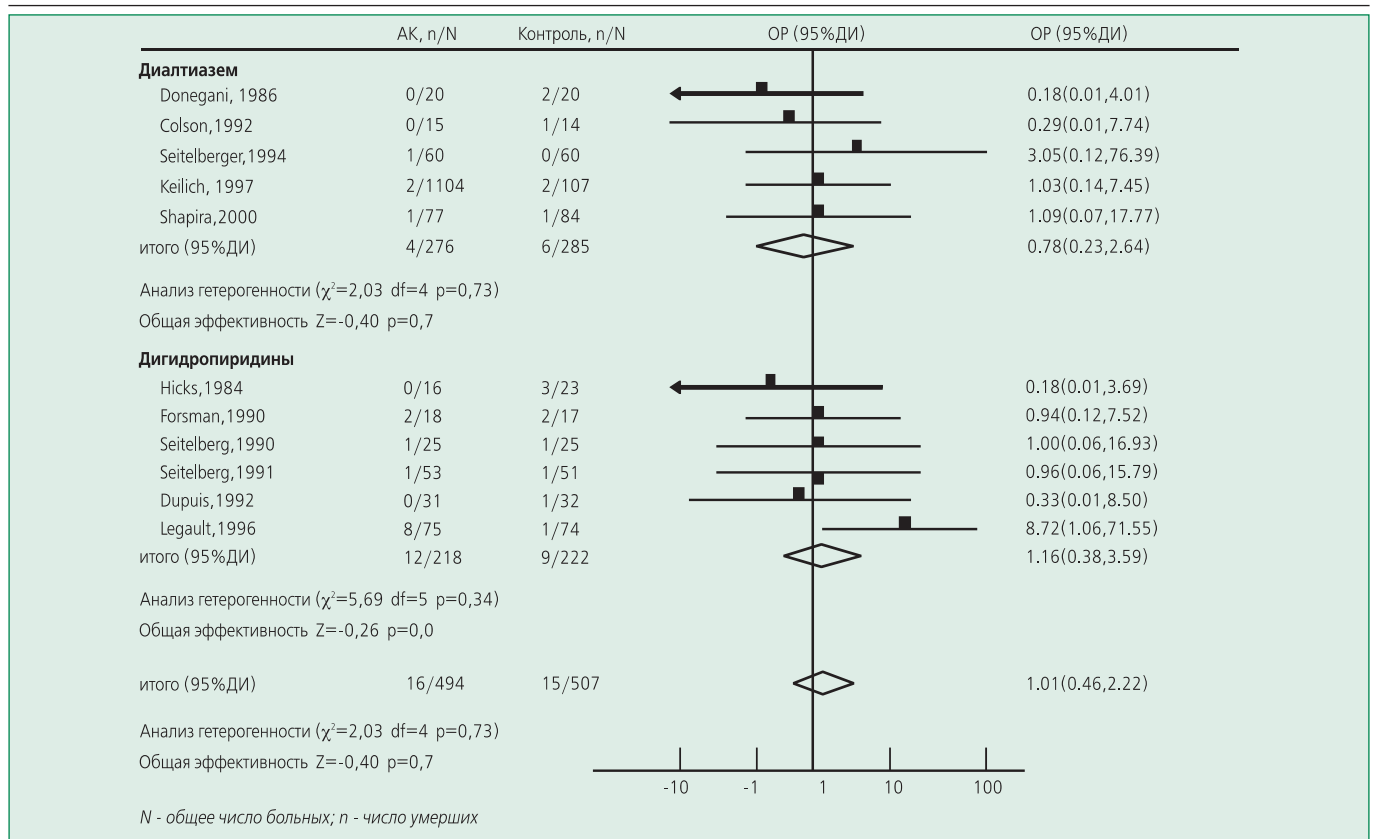


Рис. 1. Влияние АК на смертность в периоперационном периоде (по данным различных РКИ).

уменьшали ишемию в периоперационный период (см. рис. 3).

В 15 исследованиях (см. рис. 4) было проанализировано число суправентрикулярных тахикардий (СВТА). Оно составило 17,3% у 1756 пациентов. Общий эффект АК на ее появление был незначительным (ОР=0,73; 95%ДИ=0,48-1,12; p=0,15). Однако результаты Q-теста значительно различались по подклассам препаратов. Так, дигидропиридины и недигидропиридины оказывали противоположный эффект на СВТА. Недигидропиридиновые АК значительно уменьшили частоту СВТА (ОР=0,62; 95%ДИ=0,41-0,93; p=0,02), в то время как дигидропиридины незначимо увеличили ее (ОР=2,69; 95%ДИ=0,57-12,64). Было показано, что диалтиазем (ОР=0,54; 95%ДИ=0,28-1,04) и верапамил (ОР=0,69; 95%ДИ=0,42-1,15) в одинаковой степени снижали частоту развития СВТА.

Влияние на функцию почек. В 5 исследованиях [17, 20, 26, 41, 52], включавших 161 пациента, оценивали влияние АК на клиренс креатинина. АК незначительно увеличивали клиренс креатинина в послеоперационном периоде (увеличение на 7,65 мл/мин; 95%ДИ=4,21-19,51 мл/мин; p=0,2). При этом были выявлены различия во влиянии разных препаратов изучаемого класса на клиренс креатинина (различия по критерию $\chi^2=19,63$; p=0,0006). Эти данные показали, что АК значительно улучшали клиренс креатинина

в послеоперационном периоде, если он был < 95 мл/мин (увеличение на 13,12 мл/мин; 95%ДИ=9,16-17,07; p<0,001), без различий по подклассам (различия по критерию $\chi^2=1,30$; p=0,52). Было отмечено, что АК незначительно ухудшали функцию почек после операции, если перед хирургическим вмешательством клиренс креатинина был >95 мл/мин (уменьшение клиренса на 5,03 мл/мин; 95%ДИ=-12,38-2,33; p=0,18), без различий по подклассам (различия по критерию $\chi^2=0,20$; p=0,66).

Вторичный анализ. По сравнению с нитроглицерином АК уменьшали частоту ИМ (ОР=0,51; 95%ДИ=0,25-1,06; p=0,07), ишемии (ОР=0,65; 95%ДИ=0,39-1,09; p=0,10) и СВТА (ОР=0,52; 95%ДИ=0,26-1,14; p=0,10). Различий между подклассами АК по влиянию на частоту ИМ (различия по критерию $\chi^2=2,23$; p=0,95) и ишемию (различия по критерию $\chi^2=10,48$; p=0,23) не выявлено. В то же время были выявлены различия по частоте СВТА ($\chi^2=14,62$; p=0,012). По сравнению с нитроглицерином АК не увеличивали смертность (ОР=1,18; 95%ДИ=0,37-3,79; p=0,8).

Было обнаружено, что у пациентов после коронарного шунтирования АК уменьшали смертность (ОР=0,66; 95%ДИ=0,26-1,70; p=0,4), частоту ИМ (ОР=0,58; 95%ДИ=0,37-0,91; p=0,02), ишемии (ОР=0,53; 95%ДИ=0,39-0,73; p<0,001) и СВТА (ОР=0,76; 95%ДИ 0,48-1,21; p=0,3). Не было вы-

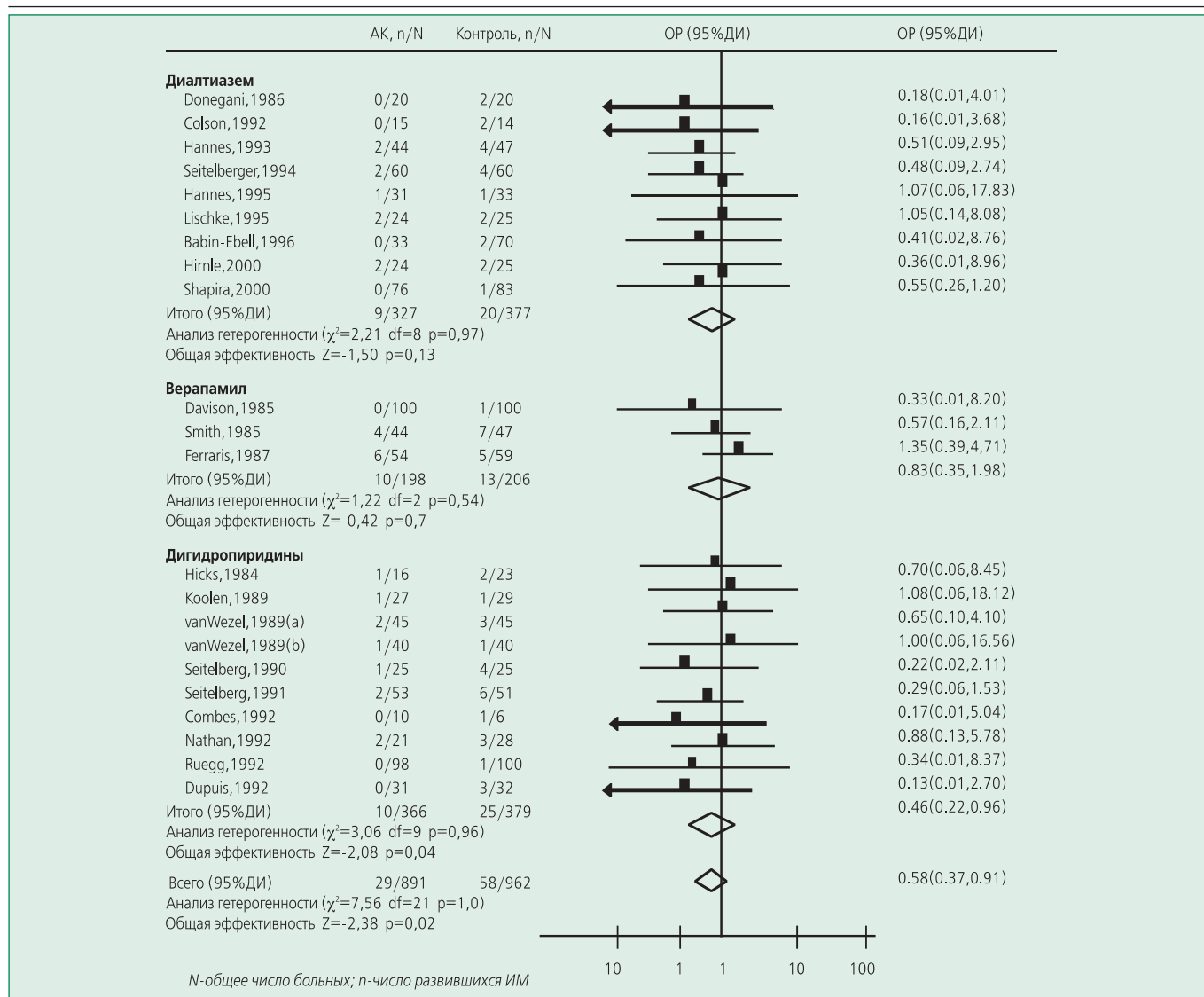


Рис. 2. Влияние АК на частоту ИМ в периоперационном периоде (по данным различных РКИ).

явлено гетерогенности подклассов АК по влиянию на смертность (различия по критерию $\chi^2=3,17$; $p=0,92$), частоту ИМ (различия по критерию $\chi^2=7,56$; $p=1,0$), ишемию (различия по критерию $\chi^2=16,17$; $p=0,58$) и СВТА (различия по критерию $\chi^2=31,07$; $p=0,0033$).

Таким образом, данные первого мета-анализа показали, что АК уменьшали риск развития ИМ и ишемии миокарда в операционном и послеоперационном периодах при операциях на сердце.

Нежелательные события. В 3 исследованиях был отмечен синдром низкого сердечного выброса [21, 46, 54]. Достоверных различий между контрольной группой и пациентами, принимавшими АК, выявлено не было (ОР=1,01; 95%ДИ=0,25-4,11; $p=1,0$) без различий по подклассам (различия по критерию $\chi^2=2,28$; $p=0,32$). В 11 исследованиях был выявлен инотропный эффект [19, 21, 25, 27, 36, 40, 43, 46, 50, 52, 54]. В 3 исследованиях была проведена электростимуляция сердца после операции

[46, 50, 54]. Применение АК сопровождалось более частой необходимостью электростимуляции сердца (ОР=6,57; 95%ДИ=3,54-12,18; $p<0,001$) без значительной гетерогенности по подклассам (различия по критерию $\chi^2=0,50$; $p=0,78$).

В 3 исследованиях изучали кровопотерю в послеоперационном периоде [22, 23, 39]. Различия в группе активной терапии и контрольной группе были недостоверными (различия составили -0,47 мл; $p=1,0$ без различий по подклассам (различия по критерию $\chi^2=1,70$; $p=0,43$). Исследование по нимодипину [53] показало, что значительное кровотечение, определяемое как кровопотеря >10 Ед крови во время операции или дренаж из грудной клетки более 2400 мл в течение 24 ч, было больше в группе пациентов, принимавших нимодипин (ОР=3,64; $p=0,04$).

Представляет интерес возможность применения АК не только для профилактики операционных осложнений в кардиохирургии, но и их целенаправленное использование для снижения числа рестено-

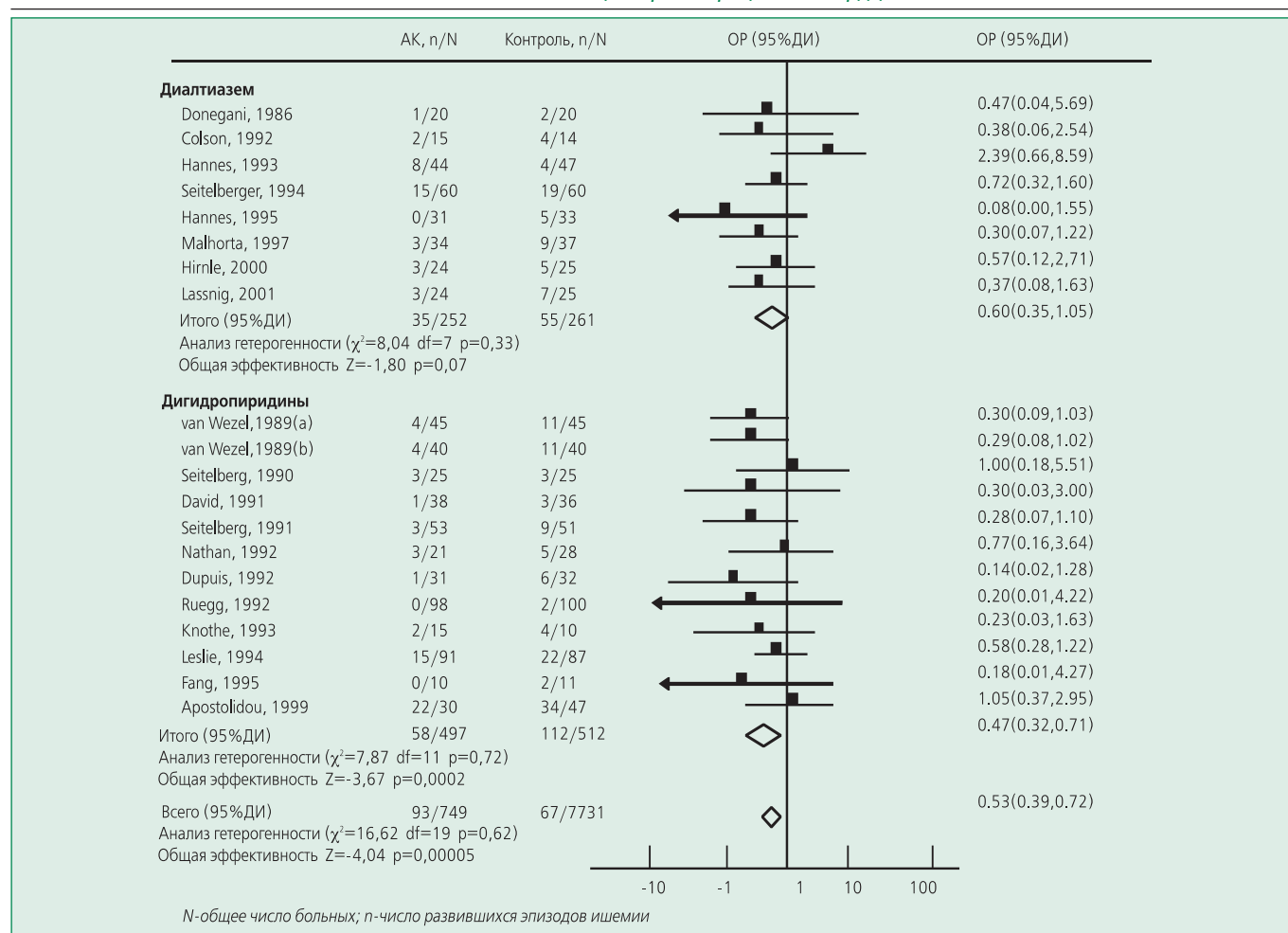


Рис. 3. Влияние АК на частоту ишемии миокарда в периоперационном периоде (по данным различных РКИ).

зов после ангиопластики. Мета-анализ РКИ по влиянию АК на частоту ангиографического рестеноза, проведенный W.B. Hillegass и соавт. [58], показал, что АК примерно на 30% уменьшают их частоту (ОР=0,68; 95%ДИ=0,49-0,94; $p=0,03$) по сравнению с контрольной группой больных.

Вехой в этом направлении стало двойное слепое плацебоконтролируемое исследование **Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES)** [59]. За 2 нед до операции на коронарных артериях больные со стабильной стенокардией рандомизированно получали амлодипин в дозе 10 мг в день (318 больных) или плацебо (317 больных). Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика произведена у 585 больных. Общая длительность наблюдения после операции составила 4 мес. Первичной конечной точкой было уменьшение минимального диаметра просвета коронарной артерии, измеренного методом количественной ангиографии (произведена у 451 больного). Клиническими конечными точками были смерть, ИМ, коронарное шунтирование и повторная ангиопластика.

При терапии амлодипином наблюдалась тенденция к снижению общей смертности, числа инфарктов

миокарда, аортокоронарного шунтирования и конечных ангиографических точек (табл. 2,3). Однако указанные изменения были статистически недостоверными, что можно объяснить как короткой продолжительностью исследования, так и небольшим количеством пациентов в группах. В то же время прием амлодипина достоверно снижал число повторных ангиопластик и суммарной конечной точки соответственно на 56 и 35%. В группе больных, перенесших ангиопластику, было отмечено снижение случаев аортокоронарного шунтирования при назначении амлодипина почти в 3 раза.

Таким образом, менее чем полугодовая терапия амлодипином оказывает положительное влияние на частоту рестенозов и достоверно улучшает прогноз заболевания после ангиопластики.

Представленные результаты мета-анализов и РКИ позволяют рассматривать антагонисты кальция, и прежде всего амлодипин, как препараты, имеющие одну из наиболее весомых доказательных баз для применения у кардиохирургических пациентов.

Появление качественных недорогих генерических препаратов амлодипина делает данное лечение экономически доступным большинству больных. При-

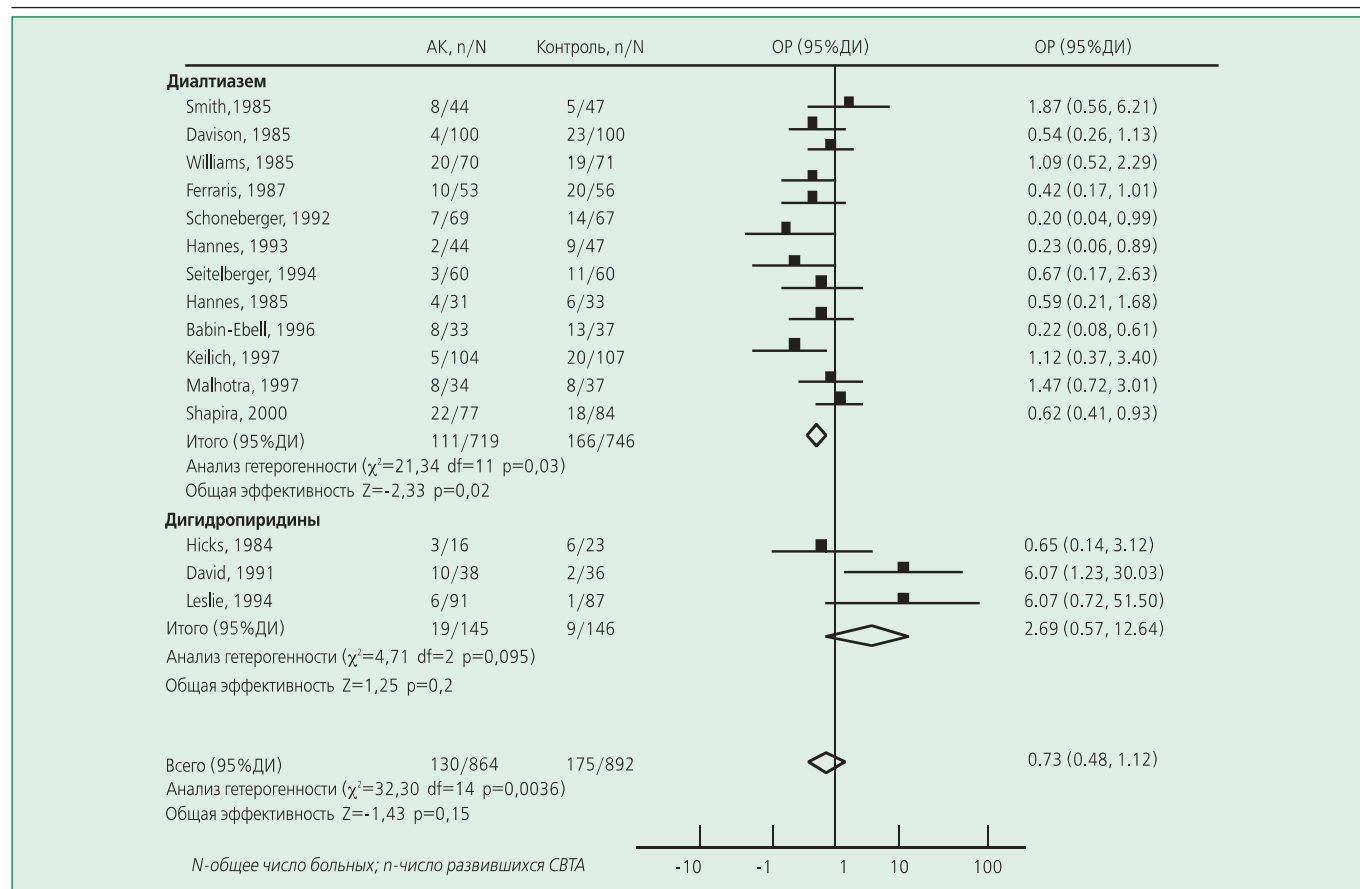


Рис. 4. Влияние АК на частоту СВТА в периоперационном периоде (по данным различных РКИ).

мером такого препарата является Кардилопин компании «Эгис». Терапевтическая эквивалентность Кардилопина оригинальному препарату подтверждена в рандомизированном перекрестном двойном слепом исследовании. Оба препарата не отличались по выраженности антигипертензивного эффекта и переносимости [60]. В другом исследовании показана полная эквивалентность действия Кардилопина и оригинального амлодипина в уменьшении гипертрофии левого желудочка и в улучшении мозгового кровотока [61]. Полученные данные позволяют предположить схожесть отдаленных результатов лечения этими препаратами.

Таблица 3. Влияние амлодипина на ангиографические конечные точки у больных после коронарной ангиопластики в исследовании CAPARES

	Минимальный диаметр просвета коронарных артерий, мм	
	амлодипин n=236	плацебо n=215
Исходно	0,92	0,92
После ангиопластики	1,82	1,79
Через 4 мес после ангиопластики	1,52	1,50

Таблица 2. Влияние амлодипина на частоту клинических конечных точек у больных после коронарной ангиопластики в исследовании CAPARES

Клинические конечные точки	Все рандомизированные больные			Все больные, перенесшие ангиопластику		
	амлодипин n=318	плацебо n=317	p	амлодипин n=291	плацебо n=294	p
Смерть	1	2	нд	1	1	нд
ИМ	8	11	нд	5	11	нд
Аортокоронарное шунтирование	14	18	нд	5	13	0,06
Повторная ангиопластика	10	23	0,02	9	23	0,01
Суммарная конечная точка	30	46	0,049	20	40	0,007
нд – различие недостоверно						

Литература

- American Heart Association. 2002 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, TX: American Heart Association, 2001.
- The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Five-year clinical and functional outcome comparing bypass surgery and angioplasty in patients with multivessel coronary disease. *JAMA* 1997;277:715-21.
- Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.
- Sarabu MR, McClung JA, Fass A, Reed GE. Early postoperative spasm in left internal mammary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1987;44:199-200.
- Talajic M, Papadatos D, Villemaire C, Nayeypour M, Nattel S. Antiarrhythmic actions of diltiazem during experimental atrioventricular reentrant tachycardias: importance of use-dependent calcium channel-blocking properties. *Circulation* 1990;81:334-42.
- Stanley TO, Mackensen GB, Grocott HP, et al. The impact of postoperative atrial fibrillation on neurocognitive outcome after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg* 2002;94:290-5.
- Mathew JP, Parks R, Savino JS, et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. *JAMA* 1996;276:300-6.
- Fisher M, Grotta J. New uses for calcium channel blockers: therapeutic implications. *Drugs* 1993;46:961-75.
- Weightman WM, Gibbs NM, Sheminant MR, Whitford EG, Ma-hon BD, Newman MA. Drug therapy before coronary artery surgery: nitrates are independent predictors of mortality and beta-adrenergic blockers predict survival. *Anesth Analg* 1999;88:286-91.
- Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;92:1326-31.
- Slogoff S, Keats AS. Does chronic treatment with calcium entry blocking drugs reduce perioperative myocardial ischemia? *Anesthesiology* 1988;68:676-80.
- Chung F, Houston PL, Cheng D, et al. Calcium channel blockade does not offer adequate protection from perioperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 1988;69:343-7.
- Wijesundera DN, Beattie WS, Rao V, et al. Calcium antagonists reduce cardiovascular complications after cardiac surgery. *JACC* 2003; 41:1496-05.
- Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports on meta-analyses of randomised controlled trials: the QUO ROM statement. *Lancet* 1999;354:1896-900.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
- Shapira OM, Xu A, Vita JA, et al. Nitroglycerin is superior to diltiazem as a coronary bypass conduit vasodilator. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:906-11.
- Amano J, Suzuki A, Sunamori M, Tofukuji M. Effect of calcium antagonist diltiazem on renal function in open heart surgery. *Chest* 1995;107:1260-5.
- Apostolidou IA, Despotis GJ, Hogue CW Jr., et al. Antischematic effects of nicardipine and nitroglycerin after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999;67:417-22.
- Babin-Ebell J, Keith PR, Elert O. Efficacy and safety of low-dose propranolol versus diltiazem in the prophylaxis of supraventricular tachyarrhythmia after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;10:412-6.
- Bertolissi M, Antonucci F, De Monte A, Padovani R, Giordano F. Effects on renal function of a continuous infusion of nifedipine during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vase Anesth* 1996;10:238-42.
- Colson P, Medioni P, Saussine M, et al. Hemodynamic effect of calcium channel blockade during anesthesia for coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vase Anesth* 1992;6:424-8.
- Combes P, Durand M. Comparison of nicardipine and sodium nitroprusside in the treatment of hypertension after coronary bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 1992;43:113-9.
- David D, Dubois C, Loria Y. Comparison of nicardipine and sodium nitroprusside in the treatment of paroxysmal hypertension following aortocoronary bypass surgery. *J Cardiothorac Vase Anesth* 1991;5:357-61.
- Davison R, Hartz R, Kaplan K, Parker M, Feiereisel P, Michaelis L. Prophylaxis of supraventricular tachyarrhythmia after coronary bypass surgery with oral verapamil: a randomized, double-blind trial. *Ann Thorac Surg* 1985;39:336-9.
- Donegani E, Costa P, De Paulis R, et al. Myocardial protection by perioperative diltiazem drip: a clinical evaluation. *Thorac Cardiovasc Surg* 1986;34:168-71.
- Donmez A, Ergun F, Kayhan Z, Tasdelen A, Dogan S. Verapamil and nimodipine do not improve renal function during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Ital* 1998;49:173-7.
- Dupuis JY, Nathan HJ, Laganier S. Intravenous nifedipine for prevention of myocardial ischemia after coronary revascularization. *Can J Anaesth* 1992;39:1012-22.
- Ferraris VA, Ferraris SP, Gilliam H, Berry W. Verapamil prophylaxis for postoperative atrial dysrhythmias: a prospective, randomized, double-blind study using drug level monitoring. *Ann Thorac Surg* 1987;43:530-3.
- Hannes W, Fasol R, Zajonc H, et al. Diltiazem provides anti-ischemic and anti-arrhythmic protection in patients undergoing coronary bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993;7:239-45.
- Hannes W, Seitelberger R, Christoph M, et al. Effect of perioperative diltiazem on myocardial ischemia and function in patients receiving mammary artery grafts. *Eur Heart J* 1995;16:87-93.
- Hicks GL Jr., Salley RK, DeWeese JA. Calcium channel blockers: an intraoperative and postoperative trial in women. *Ann Thorac Surg* 1984;37:319-23.
- Hirnl T, Stachurski A, Negrusz-Kawecka M, Halawa B, Bross T. Myocardial protection during coronary artery by-pass surgery with nitroglycerin or diltiazem. *Kardiologia Pol* 2000;52:277-84.
- Keilich M, Kulinna C, Seitelberger R, Fasol R. Postoperative follow-up of coronary artery bypass patients receiving calcium antagonist diltiazem. *Int J Angiol* 1997;6:8-12.
- Knothe C, Boldt J, Zickmann B, et al. Cardiac protection in heart surgery interventions by preventive drug administration before extracorporeal circulation: studies with troponin T as a parameter for perioperative myocardial damage. *Herz* 1993; 18:379-86.
- Koolen JJ, van Wezel HB, Visser C A, et al. Nicardipine for preservation of myocardial metabolism and function in patients undergoing coronary artery surgery. *Anesthesiology* 1989;71:508-18.
- Lassnigg A, Wutte M, Grubhofer G, et al. Diltiazem versus nitroglycerin for myocardial protection following coronary artery bypass grafting as assessed by dobutamine stress echocardiography. *Wien Klin Wochenschr* 2001;113:439-45.
- Leslie J, Brister N, Levy JH, et al. Treatment of postoperative hypertension after coronary artery bypass surgery: double-blind comparison of intravenous isradipine and sodium nitroprusside. *Circulation* 1994;90 Suppl 11:11256-61.
- Lischke V, Probst S, Behne M, Dietrich HA. Prevention of myocardial ischemia: study following aortocoronary bypass operation with the calcium antagonist diltiazem. *Anaesthesist* 1995;44:92-100.
- Malhotra R, Mishra M, Kler TS, Kohli UM, Mehta Y, Trehan N. Cardioprotective effects of diltiazem infusion in the perioperative period. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:420-7.
- Nathan HJ, Laganier S, Dube L, et al. Intravenous nifedipine to treat hypertension after coronary artery revascularization surgery: a comparison with sodium nitroprusside. *Anesth Analg* 1992;74:809-17.
- Petry A, Wulf H, Blomer U, Wawersik J. Nifedipine versus nitroglycerin in aortocoronary bypass surgery: the effect on hemodynamics, kidney function and homologous blood requirement. *Anaesthesist* 1992;41:39-46.
- Ruegg PC, David D, Loria Y. Isradipine for the treatment of hypertension following coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial versus sodium nitroprusside. *Eur J Anaesthesiol* 1992;9:293-305.
- Seitelberger R, Hannes W, Gleichauf M, et al. Effects of diltiazem on perioperative ischemia, arrhythmias, and myocardial function in patients undergoing elective coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:811-21.
- Seitelberger R, Zwolfer W, Huber S, et al. Nifedipine reduces the incidence of myocardial infarction and transient ischemia in patients undergoing coronary bypass grafting. *Circulation* 1991;83:460-8.
- Seitelberger R, Zwolfer W, Binder TM, et al. Infusion of nifedipine after coronary artery bypass grafting decreases the incidence of early postoperative myocardial ischemia. *Ann Thorac Surg* 1990;49:61-7.
- Shapira OM, Alkon JD, Macron DS, et al. Nitroglycerin is preferable to diltiazem for prevention of coronary bypass conduit spasm. *Ann Thorac Surg* 2000;70:883-8.
- Smith EE, Shore DF, Monro JL, Ross JK. Oral verapamil tails to prevent supraventricular tachycardia following coronary artery surgery. *Int J Cardiol* 1985;9:37-44.
- van Wezel HB, Koolep JJ, Visser C A, et al. The efficacy of nicardipine and nitroprusside in preventing poststernotomy hypertension. *J Cardiothorac Anesth* 1989;3:700-6.
- van Wezel HB, Koolen JJ, Visser CA, et al. Antihypertensive and antischematic effects of nicardipine and nitroprusside in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1989;64:22H-7H.
- van Wezel HB, Bovill JG, Schuller J, Gielen J, Hoeneveld ML. Comparison of nitroglycerine, verapamil and nifedipine in the management of arterial pressure during coronary artery surgery. *Br J Anaesth* 1986;58:267-73.
- Williams DB, Misbach GA, Kruse AP, Ivey TD. Oral verapamil for prophylaxis of supraventricular tachycardia after myocardial revascularization. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1985;90:592-6.
- Zanardo G, Michelson P, Rosi P, et al. Effects of a continuous diltiazem infusion on renal function during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vase Anesth* 1993;7:711-6.
- Legault C, Furbcrgh CD, Wagenknecht LE, et al. Nimodipine neuroprotection in cardiac valve replacement: report of an early terminated trial. *Stroke* 1996;27:593-8.
- Tschirkov A, Mishev B, Natschev G, Petkov R, Alexandro V, Jurukova Z. Perioperative myocardial protection with the calcium antagonist diltiazem. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992;6:225-35.
- Fang W, Mao L. Pretreatment with nicardipine against myocardial damage in hypothermic extracorporeal circulation. *Acta Acad Med Shanghai* 1995;22:359-62.
- Forsman M, Olsnes BT, Semb G, Steen PA. Effects of nimodipine on cerebral blood flow and neuropsychological outcome after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1990;65:514-20.
- Schoneberger A, Raschka C, Reifart N, Hoffmann S, Satter P. A comparative study of verapamil and propafenone in the prophylaxis of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Herz Kreislauf* 1992;24:94-7.
- Hilleagass W.B., Ohman E.M., Leimberger J.D., Califf R.M. A meta-analysis of randomized trials of calcium antagonists to reduce restenosis after coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73(12): 835-9.
- Jorgensen B., Simonsen S., Endersen K., et al. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary Angioplasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES). *J.Am.Coll.Cardiol.* 2000; 35:592-9.
- Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Дмитриева Н.А. и др. Российский кардиологический журнал; 2004;4:53-57.
- Маркова Л.И., Радзевич А.Э., Моргунов Г.Д. Российский кардиологический журнал; 2005;4:63-67.

ЭГИЛОК® 5 лет

ЭГИЛОК РЕТАРД®

метопролол таб. 25 мг, 50 мг, 100 мг
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
жизнеугро-
жающих
аритмий**

• **Доказанное
снижение
коронарных
катастроф**

• **Экономичное
лечение
сердечной
недостаточности**

ЭГИЛОК® (метопролол)

• **Применение и дозы.** Обычная доза классического Эгилека 100 - 200 мг в сутки в два приема, максимальная доза – 400 мг/сут. в два приема. Обычная доза Эгилека Ретард - 1 таб (50 или 100 мг) в сутки, максимальная доза 200 мг/сут. в один прием.

• **Форма выпуска.** Делимые таблетки 25 и 50 мг метопролола по 60 шт. в упаковке, 100 мг – по 30 и 60 шт. в упаковке. 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
123242 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





Сохраняет и продлевает ЖИЗНЬ Доказано

**ОМАКОР снижает
риск внезапной смерти
после инфаркта миокарда
на 45%***

*GISSI - Prevenzione: The Lancet 1999; 354:447-55

ОМАКОР

90% омега-3 ПНЖК



**SOLVAY
PHARMA**

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411-69-11, факс: (495) 411-69-10
E-mail: info@solvay-pharma.ru
[Http://www.solvay-pharma.ru](http://www.solvay-pharma.ru)

НОВЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОМЕГА-3 КИСЛОТ С ЦЕЛЬЮ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

А.И. Мартынов, В.Л. Хоменко

Кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета

Новые доказательства возможности применения ОМЕГА-3 кислот с целью вторичной профилактики инфаркта миокарда

А.И. Мартынов, В.Л. Хоменко

Кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета.

Рассматривают вопросы метаболизма, классификации, биологической роли и клинического применения полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК).

Показано, что ПНЖК класса омега-3 обладают комплексом положительных сердечно-сосудистых эффектов. Это, прежде всего, антиаритмогенное действие, сочетающееся с увеличением вариабельности сердечного ритма. Омега-3 ПНЖК вызывают снижение активности тромбоцитов, уменьшение выхода сосудосуживающих медиаторов (серотонина, тромбоксана А₂), снижение сосудистого тонуса, уменьшение выброса воспалительных медиаторов, уменьшение проницаемости эндотелия, увеличение эндотелийзависимой дилатации сосудов, уменьшение сосудистых реакций на ангиотензин II и норадреналин. Омега-3 ПНЖК ответственны за снижение АД, увеличение эластичности эритроцитов, уменьшение концентрации фибриногена и нормализацию липидного профиля плазмы. В больших дозах омега-3 ПНЖК оказывают антиатеросклеротический эффект.

Представлены данные клинических исследований, показывающих, что омега-3 ПНЖК увеличивают продолжительность жизни, прежде всего за счет снижения случаев внезапной смерти.

Предлагается использовать препараты омега-3-ПНЖК (ОМАКОР) для вторичной профилактики ишемической болезни сердца, лечения гипертриглицеридемии.

Ключевые слова: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, перекисное окисление липидов, внезапная смерть, инфаркт миокарда, гипертриглицеридемия.

РФК 2006; 3: 65-68

New evidences of possibility of OMEGA-3 acids use for myocardial infarction secondary prevention

A.I. Martinov, V.L. Chomenko

Chair of hospital therapy №1, Medical Faculty, Moscow State University of Medicine and Stomatology

The metabolism, classification, biomedical implication and clinical application of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) were analyzed.

It was proved that PUFAs class omega-3 have positive effects on cardiovascular system. First of all, this is an antiarrhythmogenic action, which is accompanied by the increase in variability of heart rhythm. Omega-3 PUFAs cause the reduction in platelet activity and vasoactive mediator release (serotonin, thromboxane A₂), vasodilatation, the reduction in inflammatory mediators release and endothelium permeability, the rising of endothelium dependent dilatation of vessels, the depression of vascular response on angiotensine II and noradrenalin. Omega-3 PUFAs are responsible for the reduction in blood pressure, the increase in erythrocytes elasticity, the fall of fibrinogen concentration and normalization of plasma lipid profile. Omega-3 PUFAs in large doses show antiatherosclerotic effect.

Clinical data showing that Omega-3 PUFAs increase in life time due to reduction in sudden death incidence were provided.

It is suggested to use Omega-3 PUFAs (OMAKOR) for secondary prevention of ischemic heart disease and treatment of hypertriglyceridemia.

Key words: omega-3 polyunsaturated fatty acids, lipid peroxidation, sudden death, myocardial infarction, hypertriglyceridemia

Rational Pharmacother. Cardiology 2006; 3: 65-68

Достижения последних лет в лечении инфаркта миокарда (ИМ) не вызывают сомнения [1-3]. Этому способствовало повышение квалификации врачей кардиологов, значительное улучшение оснащения блоков интенсивной кардиоургентной терапии, знание цели программного лечения и дальнейшей реабилитации больных ИМ. Прогресс в снижении смертности среди больных, перенесших ИМ, как в течение короткого периода (28 дней), так и в более длительные сроки (2-3 года) после перенесенного ИМ достигнут с использованием внутривенных (в ранние сроки ИМ) тромбо- и фибринолитиков, ацетилсалициловой кислоты, бета-адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Однако, по мнению многих исследователей, возможность развития внезапной смерти и других

фатальных сердечно-сосудистых осложнений в несколько раз выше у больных, перенесших ИМ [4-6]. В рандомизированных по многим показателям (возраст, пол, липидный обмен, наследственность и т.д.) группах было доказано, что у больных, перенесших ИМ, имеется повышенный риск развития повторного ИМ, уменьшения продолжительности жизни вследствие того, что не были полностью использованы возможности применения вторичной профилактики [7].

Большое значение в профилактике внезапной смерти у больных с постинфарктным кардиосклерозом имели инструментальные методы: искусственные водители ритма и последние разработки в виде кардиовертеров – дефибрилляторов, особенно у больных с высоким риском повторного ИМ.

Однако, несмотря на более выраженный эффект

лечения указанными методами, вряд ли было оправдано их использование у значительного количества больных из-за высокой стоимости и сложности применения.

За последние 15-20 лет вторичная профилактика у больных с постинфарктным кардиосклерозом приобрела отчетливость в отношении антиагрегантов (аспирин), бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, гиполипидемических средств [13,17].

При терапии аспирином (75 – 325 мг в сутки) в течение 27 мес у 20 000 больных отмечено снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 25%. Такой препарат как клопидогрель имеет незначительные преимущества перед аспирином и может назначаться при непереносимости последнего. Назначение антикоагулянтов улучшает прогноз у больных, перенесших ИМ, но эффективность их не превышает эффективность аспирина. Антикоагулянты показаны при постоянной форме мерцательной аритмии и аневризме левого желудочка.

Длительное применение бета-адреноблокаторов у больных, перенесших ИМ, снижает риск смерти на 23%. При обследовании более 200 000 больных, перенесших ИМ, был сделан вывод о том, что среди них нет таких больных, которым бы не были полезны бета-адреноблокаторы. Более того, доказанность полезности бета-адреноблокаторов при сердечной недостаточности (СН) еще больше повышает их ценность.

Сегодня на первый план выступает необходимость разработки нового эффективного простого в применении и доступного для широкого круга заинтересованных больных препарата для профилактики повторных коронарных катастроф и, в частности, внезапной смерти.

Одним из таких средств являются препараты полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), в частности, высокотехнологически изготовленных из натурального сырья. Это связано прежде всего с тем, что ПНЖК класса омега-3 (n-3), к которым относятся эйкозапентаеновая (ЭПК, C20:5) и докозагексаеновая кислота (ДГК, C22:6) являются одними из основных звеньев липидного метаболизма. Изменение количественного и качественного состава ПНЖК влияет на энергообеспечение сердечной мышцы и оказывает влияние на развитие атеросклеротического поражения сосудов путем изменения функционального состояния клеточных мембран. Это происходит вследствие повышения концентрации продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Жирные кислоты (ЖК) классифицируют по длине углеродной цепи и количеству двойных связей. Так, ЖК с длиной цепи 18 углеродных атомов обозначают C18 при отсутствии двойных связей. Указанные соединения с двойной связью – 18:2. Число после

двоеточия обозначает количество двойных связей. Если в молекуле имеется 3 двойных связи и первая в положении омега-3, то регистрация будет выглядеть как C18:3 (n3).

Усиление ПОЛ сопровождается снижением количества ПНЖК, увеличением проницаемости мембран и снижением уровня мембраносвязанных ферментов. Физиологическое ПОЛ постоянно протекает в клеточных мембранах и при повышенной активности приводит к накоплению гидроперекисей липидов, которые разрушают мембраны и становятся причиной тяжелых повреждений сосудов. ПНЖК являются исходным материалом ПОЛ. С накоплением перекисей ЖК способность интимы сосудов поглощать атерогенные фракции липидов резко увеличивается.

Метаболические превращения ПНЖК являются субстратом высокофизиологически активных соединений: простациклина, тромбксана, простагландинов, влияющих на тонус сосудов и реологические свойства крови.

Состав ПНЖК так же, как и общих липидов и клеточных мембран зависит от средовых факторов (характера питания, национальных особенностей, места жительства, образа жизни и т.д.). Отмечено, что у жителей северных территорий Японии и эскимосов Гренландии относительно редко встречаются атеросклероз и его основные проявления – ишемическая болезнь сердца (ИБС), ИМ, недостаточность мозгового кровообращения. Уровень холестерина, бета-липопротеидов и триглицеридов у них ниже, чем у жителей континента. Подобные изменения связаны с особенностью питания, а именно с преобладанием в их рационе продуктов из морских животных и рыб, которые богаты ПНЖК, особенно n3.

Обнаружено также высокое содержание в плазме крови ПНЖК класса n3 (ЭПК, ДГК) и низкий уровень ПНЖК класса n6 (линолевая и арахидоновая кислоты) у жителей Чукотки, у которых концентрация ЭПК в крови была в 6 раз выше, а линолевой (ЛК) и арахидоновой кислот (АК) значительно ниже, чем у жителей центральной части страны.

Отмечена прямопропорциональная зависимость между уровнем АК (C20:4) в клеточных мембранах и частотой заболевания и смерти от ИБС. И, наоборот, при высоком уровне ЭПК и ДГК наблюдается снижение заболеваемости и смертности от ИБС, что связывают с положительным действием последних на липопротеинемии и некоторые факторы гемостаза (агрегация тромбоцитов, вязкость крови). ПНЖК класса n3 приводят к уменьшению уровня триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и возрастанию количества липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в

плазме крови. N.Y. Stone при эпидемиологическом исследовании показал низкую заболеваемость коронарной болезнью у мужчин, которые употребляли в пищу рыбу по крайней мере несколько раз в неделю. Снижение смертности от коронарной болезни отмечалось у мужчин, употреблявших рыбу в сравнении с группой лиц, игнорировавших рыбные пищевые продукты.

P.M. Kris-Etherton и соавт. [8] исследовали влияние ЭПК (C20:5 n-3) и ДГК (C22:6 n-3) на ряд показателей сердечно-сосудистой деятельности и гемостаза. Прием 4 г в сутки омега-3-ПНЖК снижает концентрацию ТГ в сыворотке крови на 20-25 %, снижает агрегацию тромбоцитов, судя по времени свертывания крови, и имеет небольшое дозозависимое гипотензивное действие. Рекомендовано применение омега-3-ПНЖК 2-5 г в сутки для лечения выраженной гипертриглицеридемии.

P. Marckmann и соавт. [9] не обнаружили положительного эффекта омега-3-ПНЖК (1 г в сутки) на уровень VII фактора свертывания крови, фибриногена, фактора Виллебранда и эндогенный фибринолиз.

Ряд исследователей пришли к выводу, что омега-3-ПНЖК уменьшает риск внезапной коронарной смерти и улучшает эндотелиальную функцию. Эти эффекты могут быть вторичными вследствие улучшения продукции оксида азота (NO) и небольшого гипотензивного действия. [1].

Широко используемые в практической медицине тромболитические препараты, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы и антиагреганты улучшили качество жизни, снизили смертность, сделали более благоприятным прогноз больных, перенесших ИМ. В то же время риск развития сердечно-сосудистых осложнений и внезапной смерти у них выше, чем у лиц того же возраста и пола, не перенесших ИМ [1-2]. Развитие повторного ИМ и сокращение продолжительности жизни обусловлено недостаточной вторичной профилактикой ИМ [10].

С учетом изложенного, становится очевидным повышенный спрос на фармакологические препараты из ПНЖК, которые должны вести к снижению смертности и повторных ИМ.

Одним из таких медикаментов является ОМАКОР, в состав которого входят высокоочищенные омега-3-ПНЖК (90%), в том числе ДГК и ЭПК, являющиеся основными компонентами (84%) ОМАКОРа. По результатам многоцентрового исследования [2,10], ОМАКОР рекомендован в качестве средства вторичной профилактики повторного ИМ (1 г в сутки).

При применении высокоочищенных омега-3-ПНЖК (1 г в сутки) риск внезапной смерти снижался на 45% [11-12]. Этот препарат значительно эффективнее, чем другие медикаментозные средства для

снижения риска внезапной смерти [13].

Риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений снизился на 20 % в сравнении с контрольной группой. Подробный анализ выявил положительный клинический эффект лечения на выживаемость по сравнению с контрольной группой через 3 мес от начала лечения [12].

В исследовании GISSI-P выявлено уменьшение риска сердечно-сосудистой смерти после 6-9 мес приема высокоочищенных омега-3-ПНЖК (ОМАКОР). Это обусловлено возможностью данного препарата предотвращать внезапную смерть на всем протяжении лечения.

В то же время существенного положительного влияния на уровень холестерина высокоочищенные омега-3-ПНЖК в дозе 1 г в день не оказывали, не менялись также показатели глюкозы крови и количество фибриногена. Была отмечена хорошая переносимость препарата. Диспептические побочные эффекты, повлекшие отмену препарата, были ничтожно малы (1,4 – 3,8%).

ОМАКОР более эффективен, чем витамин Е в предупреждении кардиальной летальности.

Длительный прием витамина Е (600 мг в сутки) в течение 5 лет не влиял на показатели общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [14-15].

Несмотря на то, что витамин Е является антиоксидантом и, таким образом, снижает атерогенез, результаты использования его для профилактики ССЗ неоднозначны. Следовательно, имеющиеся современные данные не позволяют рекомендовать витамин Е для вторичной профилактики ИМ [16-17].

Данные по выживаемости, полученные в исследовании DART [13], совпадают с таковыми в исследовании GISSI-Prevenzione. Сходство между исследованиями можно объяснить способностью омега-3-ПНЖК снижать смертность за счет антиаритмогенного действия. Оба исследования подтвердили, что именно омега-3-ПНЖК являются ответственными за данный механизм.

Последние публикации свидетельствуют о существовании кардиопротекторных влияний омега-3-ПНЖК. Изучение в течение 6 лет в США случаев внезапной смерти показало обратнопропорциональную зависимость между уровнем омега-3-ПНЖК в крови [9,17] или потреблением омега-3-ПНЖК и частотой возникновения внезапной смерти [9]. Это позволяет предположить возможность использования омега-3-ПНЖК не только для вторичной профилактики, но и первичной профилактики ИБС. Более того, отмечено, что чем больше потребление омега-3-ПНЖК, тем меньше риск развития ИБС, не сопровождающейся внезапной смертью.

Сообщалось также об уменьшении на 48% количества желудочковых экстрасистол после 16-недельного курса омега-3-ПНЖК в сравнении с плацебо [18].

В исследовании GISSI-Prevenzione и DART показано, что эффект при приеме омега-3-ПНЖК обусловлен влиянием на вариабельность сердечного ритма (BCP), профилактикой аритмии и фибрилляции желудочков [19].

BCP зависит в том числе от вегетативных влияний – низкая BCP является отражением преобладания тонуса симпатической нервной системы [20].

Многочисленные эпидемиологические исследования позволили установить четкую взаимосвязь снижения BCP и роста заболеваемости и смертности. Снижение BCP является фактором риска после ИМ [20]. Сильная обратная зависимость между BCP и смертностью после ИМ доказана также исследованием ATRAMI.

Показана достоверная зависимость содержания ДГК и BCP, причем эта зависимость носила прямо пропорциональный характер [12]. У больных после ИМ, принимавших омега-3-ПНЖК, был отмечен антиаритмогенный эффект, что также сочеталось с увеличением BCP. Отмечалось значительное снижение количества желудочковых экстрасистол у больных, лечившихся ПНЖК. В экспериментальных работах

показано снижение частоты аритмий у животных, получавших омега-3-ПНЖК. Кроме того, прием омега-3-ПНЖК приводит к развитию ряда других биологических процессов: снижению активности тромбоцитов, уменьшению выхода сосудосуживающих медиаторов (серотонина, тромбоксана A_2), снижению сосудистого тонуса, уменьшению выброса воспалительных медиаторов, уменьшению проницаемости сосудов, уменьшению проницаемости эндотелия, увеличению эндотелийзависимой дилатации сосудов, уменьшению сосудистых реакций на ангиотензин II, норадреналин. И, следовательно, снижению АД, увеличению эластичности эритроцитов и тем самым снижению вязкости крови, уменьшению концентрации фибриногена и т.д. [12]. Омега-3-ПНЖК, особенно в больших дозах, могут быть полезны для профилактики атеросклероза [2]. Омега-3-ПНЖК способствуют расширению сосудов и уменьшению агрегации тромбоцитов, к тому же эти кислоты обладают антиатерогенными свойствами [18].

Таким образом, в результате исследований показано увеличение продолжительности жизни и снижение риска внезапной смерти, при применении омега-3-ПНЖК (ОМАКОР) у пациентов после ИМ дополнительно к привычной терапии с целью вторичной профилактики.

Литература

1. Lampe F.C., Whincup P.H., Wannamethee S.G., et al. The natural history of prevalent ischaemic heart disease in middle-aged men. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1052-1062
2. Marchioli R., Rupp H. Высокоочищенные омега-3-жирные кислоты как средство вторичной профилактики инфаркта миокарда. Москва 2006: 1-81
3. Boaz M., Smetana S., Weinstein T., et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356(9237): 1213 – 1218
4. Albert C.M., Hennekens C.H., O'Donnell C.J., et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23-28
5. Chin J.P., Dart A.M. How do fish oils affect vascular function? *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1995; 22:71-81
6. Sellmayer A., Witzgall H., Lorenz R.L., Weber P.C. Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 974-977
7. Burr M.L., Fehily A.M., Gilbert J.F., et al. Effects of changes in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2(8666): 757-761
8. Kris-Etherton P.M., Taylor D.S., Yu-Poth S., et al. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71 (1 Suppl.): 179S-188S
9. Marckmann P., Bladbjerg E.M., Jespersen J. Dietary fish oil (4 g daily) and cardiovascular risk markers in healthy men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 3384-3391
10. Marchioli R., Barzi F., Bomba E., et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897-1903
11. Albert C.M., Campos H., Stampfer M.J., et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J. Med.* 2002; 346: 1113-1118
12. Christensen J.H., Korup E., Aaroe J., et al. Fish consumption, n-3 fatty acids in cell membranes, and heart rate variability in survivors of myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am.J. Cardiol.* 1997; 79: 1670-1673
13. Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk patients after myocardial infarction. *N.Engl.J.Med.* 1998; 339: 489-497
14. Task Force on Sudden cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1374-1450
15. Stephens N.G., Parsons A., Schofield P.M., et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347(9004): 781 – 786
16. Siscovick D.S., Raghunathan T.E., King I., et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995; 274: 1363-1367
17. Antithrombotic. Trialist' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86
18. Jha P., Flather M., Lonn E., et al. The antioxidant vitamins and cardiovascular disease. A critical review of epidemiologic and clinical trial data. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 860-872
19. Mehta R.H., Eagle K.A. Secondary prevention in acute myocardial infarction. *BMJ* 1998; 316: 838-842
20. Stein P.K., Kleiger R.E. Insights from the study of heart rate variability. *Annu. Rev. Med.* 1999; 50: 249-261

Комментарии к «Рекомендациям по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов 2005 года»

В. Ю. Мареев

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава, Москва

Интерес к проблеме хронической сердечной недостаточности (ХСН) в кардиологическом мире последние годы существенно возрастает, что связано как с ростом числа случаев декомпенсации сердечной деятельности, так и с неблагоприятным прогнозом заболевания, являющегося «самой злокачественной сердечно – сосудистой патологией». Существенно изменяется и «лицо» ХСН за счет возрастающей роли ХСН с сохранной систолической функцией сердца (преимущественно диастолической дисфункцией). Именно поэтому за последний год были выпущены 3 редакции новых рекомендаций по лечению и диагностике ХСН.

1. Рекомендации, подготовленные Рабочей группой Европейского общества кардиологов (ЕОК), которые мы и будем обсуждать [1].
2. Рекомендации Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца [2].
3. Проект Российских рекомендаций, подготовленный экспертами ОССН [3].

Естественно, в комментариях к Европейским рекомендациям нам придется ссылаться и на альтернативные документы (американский и российский).

Представленные Рекомендации созданы, как гласит преамбула, на основе «Рекомендаций Европейского общества кардиологов по созданию Рекомендаций». Безусловно, подобная скрупулезность хороша для унификации материалов, но налет «заорганизованности» в этом присутствует и, несмотря на попытки авторов быть беспристрастными и следовать только букве закона, – классов рекомендаций и уровней доказанности, соблюсти это удалось не всегда.

Авторы, естественно, руководствовались предыдущими рекомендациями ЕОК, поэтому документ носит ярко выраженный эволюционный характер, что может быть и неплохо, но, конечно, уступает новизне Американских рекомендаций. Кроме того, предполагается, что рекомендации должны быть едины для всех стран Европы с региональными вариациями. Однако практика показывает, что до «Соединенных Штатов Европы» пока довольно далеко, и многие страны имеют собственные рекомендации, нередко существенно отличающиеся от Европейских. Наиболее «свежим» примером являются британские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ), которые намного более прогрессивные и оригинальные, чем Европейские. Кроме того, во всех странах стандарты лечения утверждаются на базе национальных рекомендаций (а в России стандарты вообще плод работы Минздрава, нередко без учета рекомендаций специалистов). Это определяет возможности льготного финансирования лекарственных средств и методов исследования. Поэтому, несмотря на благие пожелания, Европейские рекомендации сегодня остаются лишь основой для разработки национальных документов. Это особенно актуально,

потому что в группе по подготовке документа отсутствуют представители многих стран, в том числе подавляющего числа стран Восточной Европы и России в их числе. Реально представлены 9 из 49 европейских государств. Поэтому национальные особенности учтены мало, в то время как, например, в Исландии и Португалии или России и Мальте и заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями, и традиции лечения весьма различны.

Кратко прокомментируем основные разделы Рекомендаций ЕОК по диагностике и лечению ХСН.

Эпидемиология

Здесь недостатки унифицированного подхода особенно наглядны. Частота ХСН определена европейскими экспертами в 0,4-2,0% на основании Роттердамского исследования и компиляции группой голландских авторов результатов исследований в Соединенном королевстве, Нидерландах и Швеции. Поэтому эти цифры (к тому же полученные в начале 90-х годов прошлого века) не выдерживают критики. Например, в США распространенность ХСН достигает 3,3%, а в России, по данным исследования ЭПОХА, не менее 5,5% [4]. И это не удивительно, если сравнить количество вмешательств, производимых у больных острым инфарктом миокарда, или результаты лечения АГ в России и Западной Европе или США.

Авторы Рекомендаций «устраняются» и от определения числа больных «с сохранной систолической функцией сердца», все более активно используя этот термин вместо наименования «диастолическая дисфункция».

Это изложено в разделе «Терминология», который мало чем отличается от соответствующих подглав Американских и Российских рекомендаций. Понятно, что Рекомендации это не место для научных дискуссий. Тем не менее хочется отметить, что критериев «нормальной фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ)» в Европейских рекомендациях нет. Вопрос это не однозначный, и авторы текста предпочли не ввязываться в дискуссии. Предложенная ссылка на EuroHeart Failure Survey касается исследования, в котором критерием нормальной ФВЛЖ были избраны 40%, хотя чаще используются более высокие показатели – 45 и 50%. Похоже, авторы «переложили» определения нормальной систолической функции сердца на практикующих кардиологов, что может вызвать серьезные разночтения.

Определение ХСН в Рекомендациях ЕОК довольно традиционно, хотя алгоритм диагностики прописан менее подробно, чем в Российских рекомендациях. Очень важным следует признать наличие бессимптомной дисфункции ЛЖ как предтечи клинически выраженной декомпенсации. Констатируется, что число больных с бессимптомной дисфункцией левого желудочка равно числу пациентов с истинной ХСН, и своевременное лечение может предотвращать развитие декомпенсации. Важное значение уделено и

устранению таких факторов риска как АГ, ишемия миокарда, клапанная регургитация и др. в качестве средства профилактики ХСН. И здесь достаточно консервативным выглядит предложение классифицировать ХСН лишь по функциональным классам (ФК) ХСН (раздел «Определение тяжести ХСН»). В Американских рекомендациях 2 из 4 стадий болезни А и В относится именно к профилактике ХСН. В Российских рекомендациях I стадия болезни конкретно соответствует бессимптомной дисфункции ЛЖ. По сравнению с этим отказ от определения стадий болезни и ранжирование пациентов с ХСН лишь по выраженности клинических симптомов представляется несколько упрощенным, если не сказать устаревшим.

Раздел диагностики ХСН написан очень подробно и позволяет оценить вклад каждого из методов исследования в диагностику ХСН, и, конечно, очень полезным является обобщающий алгоритм постановки диагноза ХСН, представленный на рис. 2. Большое внимание уделено определению мозгового натрийуретического пептида (МНУП=BNP) и его предшественника N-концевого про-МНУП (N-pro BNP) как самого надежного критерия, позволяющего исключить наличие ХСН. Однако европейские эксперты не выделили этот критерий как главный в диагностике ХСН и особенно бессимптомной дисфункции ЛЖ.

В разделе, посвященном эхокардиографии, наконец, появляется «расплывчатый» критерий нормальной ФВЛЖ > 45-50% и указывается, что при наличии симптомов ХСН и признаков нарушения наполнения левого желудочка диагностируется диастолическая ХСН. При невозможности исследовать наполнение ЛЖ авторы Рекомендаций предлагают пользоваться термином «ХСН с сохранной систолической функцией сердца». Описание эхокардиографических критериев нарушения диастолической функции сердца представлено очень подробно и мало отличается от соответствующих разделов американских и российских Рекомендаций. Градации нарушения диастолического наполнения левого желудочка точно соответствуют Российским рекомендациям по уточнению наличия IIA, IIB и III стадий болезни. Очень удачно дополняют раздел диагностики и таблицы 4 и 5, позволяющие наглядно увидеть реальные возможности (и недостатки) различных диагностических методов в постановке диагноза ХСН.

Крайне полезной выглядит и таблица 7, которая хотя и не позволяет в полной мере стратифицировать риск для больного с ХСН, но заостряет внимание врача на клинических ситуациях, в которых прогноз пациентов с декомпенсацией может быть неблагоприятным, что требует более энергичного лечения. Подобная таблица после доработки появится и в Российских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН.

Крайне важным следует считать и новый раздел Рекомендаций ЕОК по предотвращению (профилактике) ХСН. Конечно, Американские рекомендации «заряжены» на профилактику ХСН гораздо более серьезно, но и Рекомендации ЕОК призывают врача к как можно более раннему началу лечения. Кроме немедикаментозных методов, большое внимание уделено своевременному лечению заболеваний, приводящих к ХСН (ишемии миокарда, остро-го инфаркта миокарда (ОИМ), клапанных пороков сердца, заболеваний щитовидной железы и др.). Контроль АД как фактор предотвращения поражения сердца и развития ХСН стоит на первом месте, особенно в связи с широким распространением АГ, хотя не меньшее внимание должно быть уделено и нормализации чувствительности тканей к

инсулину и лечению диабета. Очевидными лидерами здесь являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), хотя важное место могут занять и антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА), и β -адреноблокаторы (БАБ), и статины, и антикоагулянты.

Раздел «Лечение ХСН» начинается с подробного анализа немедикаментозных методов, включающих физические упражнения и специальный контроль за больными ХСН, а также отказ от «вредных привычек», вопросы вакцинации и т.п.

Медикаментозное лечение ХСН не выделяет главных способов терапии и в один список с иАПФ, диуретиками, БАБ, антагонистами альдостерона (АА), АРА и сердечными гликозидами (именно в таком порядке) попали и вазодилататоры, и антиаритмики, и антикоагулянты, и инотропные средства, и кислородотерапия.

Для сравнения в Американских рекомендациях к главным отнесены лишь диуретики, иАПФ и БАБ, а к дополнительным (у ряда больных) АА, АРА, сердечные гликозиды и комбинация гидралазин/нитраты (последняя для негроидной расы). В Российских рекомендациях к основным отнесены 6 классов лекарств, с которых начинаются и Европейские рекомендации.

Во всех Рекомендациях иАПФ остаются основным средством лечения декомпенсации (класс рекомендаций I и уровень доказанности A). Из препаратов этого класса доказанными средствами лечения именно ХСН европейские эксперты посчитали лишь 5: каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл и трандолаприл. Хотя, строго говоря, включение в этот список трандолаприла ничем не обосновано, а лизиноприл включен на основании результатов ATLAS, в котором не было ни плацебо, ни контрольной группы, так что доказательств его эффективности в лечении ХСН по большому счету тоже нет.

В Американских рекомендациях к 5 препаратам добавлены фозиноприл, периндоприл и квинаприл и общее число рекомендованных иАПФ достигает 8. Российские рекомендации разделяют иАПФ на имеющие бесспорные доказательства именно при терапии ХСН (эналаприл и каптоприл), исследованные при лечении ХСН (фозиноприл и лизиноприл), применяемые в основном для профилактики декомпенсации (периндоприл и рамиприл) и исследованные в России (квинаприл и спираприл). Итого также 8 иАПФ, что очень близко к Рекомендациям Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца.

Подобные же расхождения имеются и при рекомендациях к использованию БАБ в лечении ХСН. Европейские эксперты к трем традиционным представителям этого класса – бисопрололу, метопрололу сукцинату замедленного выведения и карведилолу добавили в качестве четвертого агента небиволол. Это интересный препарат со свойствами высокоселективного β_1 -блокатора плюс стимулятора синтеза оксида азота, за счет чего он позволял избегать ряда осложнений, связанных с применением классических БАБ. Однако результаты единственного контролируемого исследования с небивололом SENIORS оказались менее убедительными, чем с перечисленными выше 3 препаратами [5]. Так, риск смерти при лечении небивололом достоверно не снижался. В чем тут проблема, в недостаточной ли бета-блокирующей активности небиволола или в особенностях обследованного в протоколе SENIORS контингента больных (старше 70 лет, причем часть пациентов с нормальной ФВЛЖ), до конца не ясно. Однако в Американских рекомендациях небиволол отсутствует, а в Российских рекомен-

дован точно по итогам исследования SENIORS - больным ХСН старше 70 лет с целью снизить заболеваемость (число повторных госпитализаций из-за обострения ХСН).

В разделе, посвященных диуретикам и антагонистам альдостерона, все достаточно традиционно и каких-то вопросов по этим разделам нет.

АРА поднялись на одну ступень и рассматриваются европейскими экспертами впереди сердечных гликозидов. Однако тональность в рекомендациях осталась прежней - АРА назначаются при непереносимости иАПФ. В качестве препаратов, доказавших свою эффективность, указываются валсартан и кандесартан, а в качестве «других» указаны эпросартан, телмисартан, лосартан и ирбесартан. В американских и российских рекомендациях отличие в том, что некоторые АРА, в частности кандесартан, по итогам исследования CHARM alternative рассматриваются как равная по эффективности альтернатива иАПФ. В американских и российских рекомендациях оставлены лишь 3 представителя класса АРА плюс к кандесартану валсартан и лосартан, доказавший способность предотвращать развитие ХСН в исследовании RENAAL. Комбинация иАПФ плюс АРА всегда уступает комбинации иАПФ плюс БАБ, а для тройной комбинации лучше всего подходят иАПФ плюс БАБ плюс АА. Однако европейские эксперты оставляют место для АРА в подобных комбинациях, особенно при непереносимости БАБ.

Сердечные гликозиды сохранили свое место в лечении больных с мерцательной аритмией (целесообразна комбинация с БАБ) и ХСН с синусовым ритмом и низкой ФВЛЖ.

В Европейских рекомендациях остались показания к применению комбинации вазодилататоров (гидралазин плюс нитраты) для лечения больных, не переносящих блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Скорее это дань традиции, поскольку подобная комбинация эффективна только у пациентов негроидной расы и чревата развитием большого количества осложнений.

Из вспомогательных средств лечения ХСН следует обратить внимание на антиаритмические средства. Европейские эксперты не рекомендуют ни один из антиаритмиков, включая амиодарон, для рутинного лечения больных ХСН, но не указывают, что по результатам исследования SCD-HeFT амиодарон увеличивает риск смерти больных ХСН на 44% [6].

Наконец-то сделан отчетливый выбор в пользу антикоагулянтов при лечении больных ХСН и риском тромбозов (при мерцательной аритмии применение антикоагулянтов строго показано). Показанием к применению малых доз аспирина осталась ХСН на почве постинфарктного кардиосклероза. Цель - профилактика повторного инфаркта миокарда, причем эксперты ЕОК ставят уровень доказанности в одном месте В, а в другом С (т.е. минимальный). С другой стороны, в Рекомендациях четко написано, что аспирин противопоказан больным ХСН и риском повторных госпитализаций (класс II b, уровень доказанности В). То есть при отсутствии клинически выраженной ХСН у больных, перенесших инфаркт миокарда, назначение малых доз аспирина возможно, а при выраженной декомпенсации не показано.

В области хирургических методов лечения все еще больше неясного, чем очевидного. Не понятно даже, нужно ли проводить реваскуляризацию миокарда больным выраженной ХСН и низкой ФВЛЖ, так же как проводить вмешательства на митральном клапане, у лиц с выраженной регургитацией, т.к. пока нет результатов контролируемых исследований.

Большой интерес представляет анализ электрофизиологических методов лечения. Ресинхронизация рекомендована всем больным ХСН, низкой ФВЛЖ (<35%) и широким комплексом QRS > 120 мс, при неэффективности максимально активной фармакотерапии (класс рекомендаций I, уровень доказанности А). Более сложная ситуация с постановкой имплантируемых кардиовертеров дефибрилляторов (ИКД). Если больным, пережившим клиническую смерть и имеющим симптомы ХСН, постановка ИКД европейскими экспертами рекомендуется, то у больных ХСН и широким QRS она может рассматриваться в качестве метода лечения, а у пациентов с симптомами декомпенсации, низкой ФВ (<30-35%) такое лечение подходяще (у некоторых больных). Естественно, что в американских Рекомендациях эти рекомендации значительно более жесткие. Но в данном случае в России хорошо бы успеть за более мягкими европейскими показаниями.

Пересадка сердца и постановка искусственных желудочков рассматривается как способ лечения последней стадии ХСН, не поддающейся другому лечению.

Полезна таблица 22, суммирующая время инициации разных методов лечения в зависимости от стадии болезни, которые в Рекомендациях ЕОК, как говорилось выше, не определены, но в этой таблице полностью соответствуют классификации Российского общества сердечной недостаточности.

В завершение делается попытка обсудить особенности лечения разных форм ХСН, но, учитывая скудные фактические данные, это превращается в обсуждение разных возможностей, без очевидной доказательной базы.

Можно только поблагодарить тех, кто сделал возможным для российских докторов познакомиться с первоисточником - Рекомендациями ЕОК по диагностике и лечению ХСН 2005 г. Даже при всех «шероховатостях», знакомство с этим документом обязательно пойдет на пользу и, будем надеяться, станет еще одним кирпичиком в той стене знаний, которая поможет противостоять эпидемии ХСН в России.

Литература

1. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005) The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26: 1115-1140.
2. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) <http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/failure/update/index.pdf>
3. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Сердечная Недостаточность 2006;7:52-78. <http://www.ossn.ru/recomendations/>
4. Фомин И.И., Беленков Ю.Н., Мазеев В.Ю., Ареев Ф.Т. Распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации - данные ЭПОХА-ХСН. Сердечная Недостаточность 2006;7:4-7.
5. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. - Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospitalization in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J, 2005; 26: 215-225.
6. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005;352:225-37.

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.

(Окончание. Начало в предыдущем номере)

Фармакотерапия

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

- В качестве средств первой линии всем больным с фракцией выброса левого желудочка <40-45% (независимо от наличия симптомов) рекомендуется назначать ингибиторы АПФ с целью улучшения выживаемости, симптомов, толерантности к физической нагрузке и снижения частоты госпитализаций (класс рекомендации I, уровень доказанности A).
- При отсутствии отеков лечение начинают с ингибиторов АПФ, а при наличии отеков их сочетают с диуретиками (класс рекомендации I, уровень доказанности B).
- При наличии симптомов сердечной недостаточности, даже преходящей, у больных инфарктом миокарда после острой фазы следует назначать ингибиторы АПФ с целью улучшения выживаемости, снижения частоты повторного инфаркта и госпитализаций (класс рекомендации I, уровень доказанности A).
- По возможности дозы ингибиторов АПФ следует постепенно увеличивать до целевых доз, эффективность которых была продемонстрирована в крупных контролируемых исследованиях (класс рекомендации I, уровень доказанности A). При подборе дозы не следует ориентироваться только на улучшение симптомов (класс рекомендации I, уровень доказанности C).

Ингибиторы АПФ при бессимптомной дисфункции левого желудочка

Длительная терапия ингибиторами АПФ дает положительный эффект у больных с систолической дисфункцией левого желудочка (класс рекомендации I, уровень доказанности A). Результаты исследований SOLVD, SAVE и TRACE показали, что терапия ингибиторами АПФ у таких пациентов позволяет предупредить развитие явной сердечной недостаточности и приводит к снижению частоты госпитализаций по поводу нарушений кровообращения [14, 188-190].

Ингибиторы АПФ при застойной сердечной недостаточности

При мета-анализе результатов 5 крупных контролируемых исследований у 12 763 больных с дисфункцией левого желудочка и/или сердечной недостаточностью, включая 3 исследования у больных острым инфарктом миокарда, было показано, что ингибиторы АПФ значительно снижают смертность, частоту повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и повторного инфаркта миокарда. Их эффективность не зависела от возраста, пола и применения диуретиков, аспирина и бета-блокаторов. Положительный эффект проявлялся у пациентов с различными значениями исходной функции левого желудочка [191].

Максимальная польза лечения больных тяжелой сердечной недостаточностью [192]. Ингибиторы АПФ значительно улучшают выживаемость у больных с симптомами сердечной недостаточности после острой фазы инфаркта миокарда, даже если симптомы явля-

ются преходящими [193]. Помимо снижения смертности ингибиторы АПФ улучшают функциональное состояние больных сердечной недостаточностью. Напротив, толерантность к физической нагрузке обычно увеличивается незначительно.

Чтобы добиться уменьшения риска отдаленных осложнений и смертности, дозы ингибиторов АПФ следует всегда титровать до целевых доз, которые изучались в крупных контролируемых клинических исследованиях (с учетом переносимости).

Важные побочные эффекты ингибиторов АПФ включают в себя кашель, артериальную гипотонию, почечную недостаточность, гиперкалиемию, ангионевротический отек и обмороки. Хотя кашель часто оказывается симптомом сердечной недостаточности или сопутствующих заболеваний, например, легких, сухой кашель является нежелательным эффектом ингибиторов АПФ. Выраженный кашель может послужить основанием для их отмены. У некоторых пациентов впоследствии удается возобновить терапию ингибиторами АПФ. Если ингибиторы АПФ плохо переносятся, то их следует заменить на блокатор рецепторов ангиотензина II.

У пациентов с нормальным АД изменения систолического и диастолического АД и степень повышения сывороточного уровня креатинина обычно небольшие. Умеренная почечная недостаточность и тенденция к снижению АД (сывороточный уровень креатинина до 250 мкмоль/л и систолическое АД, достигающее 90 мм рт. ст.) не являются противопоказаниями к лечению ингибиторами АПФ. У больных тяжелой сердечной недостаточностью сывороточный уровень креатинина может увеличиться на 10-15% независимо от исходного значения [194]. В большинстве таких случаев при продолжении лечения он остается стабильным или снижается до исходных значений. Следует подчеркнуть, что у больных с повышенными уровнями креатинина отмечается увеличение смертности, а терапия ингибиторами АПФ приносит особую пользу в подобных случаях [195]. Риск развития гипотонии и почечной дисфункции повышается у больных тяжелой сердечной недостаточностью, больных, получающих диуретики в высоких дозах, пожилых людей и пациентов с нарушением функции почек или гипонатриемией. Изменения сывороточного уровня калия обычно небольшие (0,2 ммоль/л). Хотя легкая гиперкалиемия не является противопоказанием к назначению ингибиторов АПФ, тем не менее при повышении сывороточного уровня калия более 5,5 ммоль/л их назначать не следует. Если для коррекции сывороточных уровней калия использовались калийсберегающие диуретики, их следует отменить при назначении ингибиторов АПФ.

Ингибиторы АПФ противопоказаны при наличии двустороннего стеноза почечных артерий и ангионевротического отека при предыдущих попытках применения препаратов этой группы (класс рекомендации III, уровень доказанности A).

Эффективность ингибиторов АПФ при сердечной недостаточности была доказана при их применении в целевых дозах, которые обычно превышают дозы, применяемые в клинической практике. В исследовании ATLAS у больных, получавших ингибитор АПФ в более высокой дозе, отмечалось более значительное снижение смертности и частоты госпитализаций по любым причинам [196]. Рекомендуемые стартовые и поддерживающие дозы ингибиторов АПФ указаны в табл. 12. Целевые поддерживающие дозы ингибиторов АПФ, эффективность которых подтверждена в различных исследованиях, приведены в табл. 13.

Таблица 12. Рекомендуемые поддерживающие дозы некоторых ингибиторов АПФ, зарегистрированные при сердечной недостаточности в Европе*

Препарат	Стартовая доза	Поддерживающая доза
Документированные эффекты на смертность/частоту госпитализаций		
Каптоприл	6,25 мг 3 раза в день	25-50 мг 3 раза в день
Эналаприл	2,5 мг/сут	10 мг 2 раза в день
Лизиноприл	2,5 мг/сут	5-20 мг/сут
Рамиприл	1,25-2,5 мг/сут	2,5-5 мг 2 раза в день
Трандолаприл	1 мг/сут	4 мг/сут
*Рекомендации производителя или контролирующих органов		

Лечение ингибиторами АПФ следует всегда начинать с минимальной дозы, которую затем увеличивают до целевой. Рекомендации по применению ингибиторов АПФ перечислены в табл. 14.

Начало лечения ингибиторами АПФ

Дозу ингибитора АПФ следует увеличивать до максимальной целевой дозы, изучавшейся в клинических исследованиях. При подборе доз следует пользоваться зарегистрированной инструкцией по применению.

Рекомендуется регулярное мониторирование функции почек: (1) до и через 1-2 нед после каждого увеличения дозы, а затем каждые 3-6 мес; (2) при увеличении дозы ингибитора АПФ или присоединении других препаратов, оказывающих влияние на функцию почек, например, антагониста альдостеро-

Таблица 13. Дозы ингибиторов АПФ, эффективность которых продемонстрирована в крупных контролируемых исследованиях у больных сердечной недостаточностью или дисфункцией левого желудочка

Исследования	Препарат	Целевая доза	Средняя суточная доза
Исследования у больных ХСН			
CONSENSUS, 1987 [192]	Эналаприл	20 мг 2 р/день	18,4 мг
V-HeFT II, 1991 [243]	Эналаприл	10 мг 2 р/день	15,0 мг
SOLVD, 1991 [353]	Эналаприл	10 мг 2 р/день	16,6 мг
ATLAS, 1999 [196]	Лизиноприл	Высокая доза: Низкая доза:	32,5-35 мг 2,5-5 мг
Дисфункция левого желудочка после инфаркта миокарда, сопровождающая или не сопровождающаяся ХСН			
SAVE, 1992 [188]	Каптоприл	50 мг 3 р/день	127 мг
AIRE, 1993 [193]	Рамиприл	5 мг 2 р/день	нет данных
TRACE, 1995 [189]	Трандолаприл	4 мг/сут	нет данных

на или блокатора ангиотензиновых рецепторов; (3) у больных с нарушением функции почек или электролитными нарушениями, в том числе в анамнезе, рекомендуется более частый контроль функции почек; (4) во время любой госпитализации.

Таблица 14. Меры, рекомендуемые в начале лечения ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II

Оценить необходимость в назначении диуретиков и вазодилаторов и подобрать их дозы

Перед началом лечения следует избегать форсированного диуреза. За 24 ч можно снизить дозу диуретика или на время отменить его.

Первую дозу рекомендуется принимать вечером, чтобы свести к минимуму возможное негативное влияние препарата на АД, хотя эта точка зрения не подтверждена в клинических исследованиях. Если лечение начинают утром, то у больных с нарушением функции почек и низким АД следует в течение нескольких часов контролировать АД

Лечение начинают с низкой дозы (табл. 12). Ее увеличивают до целевых поддерживающих доз, эффективность которых установлена в крупных исследованиях (табл. 13).

В случае значительного ухудшения функции почек, лечение следует прекратить.

В начале лечения целесообразно избегать применения калийсберегающих диуретиков

Целесообразно избегать применения НПВС и коксибов.

АД, функцию почек и электролиты следует контролировать через 1-2 недели после каждого увеличения дозы, через 3 мес, а затем регулярно каждые 6 месяцев.

В следующих случаях пациентов целесообразно направлять к специалисту:

- неизвестна причина сердечной недостаточности
- систолическое АД менее 100 мм рт. ст.
- сывороточный креатинин более 150 мкмоль/л
- натрий сыворотки менее 135 ммоль/л
- тяжелая сердечная недостаточность
- порок клапана сердца как первичная причина сердечной недостаточности

Необходимо соблюдать осторожность у больных с низким систолическим АД и сывороточным уровнем креатинина более 250 мкмоль/л. У пациентов с систолическим АД ниже 100 мм рт. ст. лечение следует начинать под контролем специалиста. Возможно развитие умеренной ортостатической гипотонии. Снижение АД менее 90 мм рт. ст. при лечении ингибиторами АПФ является допустимым, если отсутствуют симптомы.

Диуретики

Петлевые диуретики, тиазиды и метолазон

- При наличии задержки жидкости, сопровождающейся застоем крови в легких или периферическими отеками, диуретики являются необходимым компонентом симптоматического лечения сердечной недостаточности. Их применение приводит к быстрому уменьшению одышки и увеличению толерантности к физической нагрузке (класс рекомендации I, уровень доказанности A) [197, 198].
- В контролируемых рандомизированных исследованиях влияние диуретиков на симптомы и выживаемость больных не изучалось. Диуретики следует всегда назначать в комбинации с ингибиторами АПФ и бета-адреноблокаторами (класс рекомендации I, уровень доказанности C).

Подробные рекомендации по применению диуретиков и основные побочные эффекты перечислены в табл. 15 и 16.

Петлевые диуретики, тиазиды и метолазон используются на разных стадиях сердечной недостаточности. По сравнению с контролем диуретики снижали риск декомпенсации сердечной недостаточности и улучшали толерантность к физической нагрузке. В небольших исследованиях отмечена также тенденция к снижению смертности [199]. При легкой сердечной недостаточности могут быть назначены тиазидные диуретики, однако по мере ее прогрессирования обычно требуется применение петлевого диуретика.

Таблица 15. Диуретики

Начальная диуретическая терапия

Петлевые диуретики или тиазиды. Всегда применяют в комбинации с ингибиторами АПФ

При СКФ < 30 мл/мин не следует назначать тиазиды (их можно применять только с петлевыми диуретиками)

Неадекватный ответ

Увеличить дозу диуретика

Комбинация петлевого диуретика и тиазида

При сохранении задержки жидкости назначить петлевой диуретик два раза в день

При тяжелой сердечной недостаточности добавить метолазон под регулярным контролем уровней креатинина и электролитов

Калийсберегающие диуретики: триамтерен, амилорид, спиронолактон

Назначают, только если после начала лечения ингибиторами АПФ и диуретиками сохраняется гипокалиемия

В течение первой недели применяют в низкой дозе; через 5-7 дней определяют сывороточные уровни калия и креатинина и соответствующим образом корректируют дозу. Повторные исследования проводят каждые 5-7 дней, пока не стабилизируется уровень калия

В эквивалентных дозах все петлевые диуретики вызывают сопоставимое увеличение диуреза. У больных тяжелой сердечной недостаточностью часто требуется увеличение доз петлевых диуретиков. Это может быть связано с ухудшением функции почек или нарушением всасывания фуросемида в желудочно-кишечном тракте. В подобных случаях фуросемид можно заменить на торасемид, так как биодоступность последнего не снижается у больных сердечной недостаточностью [200]. Благодаря лучшему всасыванию торасемида его применение позволяет до-

биться более стабильного диуретического эффекта и снижения частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [201]. Для преодоления резистентности к диуретикам возможно также внутривенное их введение, в том числе непрерывная внутривенная инфузия [358].

Эффективность тиазидных диуретиков снижается, если скорость клубочковой фильтрации падает ниже 30 мл/мин, что часто наблюдается у пожилых людей с сердечной недостаточностью. У больных тяжелой сердечной недостаточностью тиазиды проявляют синергизм с петлевыми диуретиками, поэтому возможна комбинированная терапия [202]. По эффективности и переносимости она может иметь преимущество перед увеличением дозы петлевого диуретика. Метозолон – это мощный диуретик, который часто добавляют к петлевым диуретикам при неэффективности терапии. Однако он зарегистрирован не во всех странах Европы. В результате передозировки диуретиков или комбинированной диуретической терапии возможно ухудшение функции почек и развитие гипонатриемии.

Калийсберегающие диуретики

- Калийсберегающие диуретики следует назначать только в случае сохранения гипокалиемии на фоне терапии ингибиторами АПФ, а также при тяжелой сердечной недостаточности, которая сохраняется несмотря на лечение ингибиторами АПФ и спиронолактоном в низкой дозе (класс рекомендации I, уровень доказанности C).
- Препараты калия в этой ситуации обычно неэффективны (класс рекомендации III, уровень доказанности C).

Таблица 16. Дозы и побочные эффекты диуретиков

Препараты	Стартовая доза (мг)		Максимальная рекомендуемая суточная доза (мг)		Основные побочные эффекты
Петлевые диуретики					
Фуросемид	20-40		250-500		Гипокалиемия, гипомагниеия, гипонатриемия
Буметанид	0,5-1,0		5-10		Гиперурикемия, нарушение толерантности к глюкозе
Торасемид	5-10		100-200		Нарушение кислотно-щелочного равновесия
Тиазиды					
Бендрофлуметиазид	2,5		10		Гипокалиемия, гипомагниеия, гипонатриемия Гиперурикемия, нарушение толерантности к глюкозе Нарушение кислотно-щелочного равновесия
Гидрохлортиазид	25		50-75		
Метопазон	2,5		10		
Индапамид	2,5		5		
Калийсберегающие диуретики	+ИАПФ	-ИАПФ	+ИАПФ	-ИАПФ	
Амилорид	2,5	5	20	40	Гиперкалиемия, сыпь
Триамтерен	25	50	100	200	Гиперкалиемия
Спиронолактон	12,5-25	50	50	100-200	Гиперкалиемия, гинекомастия, боль в молочных железах

Большинство больных, получающих диуретики по поводу сердечной недостаточности, одновременно принимают ингибиторы АПФ. До последнего времени комбинацию калийсберегающего диуретика с ингибитором АПФ считали потенциально опасной. В одном небольшом контролируемом исследовании было показано, что применение спиронолактона в диуретических дозах (50-100 мг) может привести к быстрому снижению массы тела без гиперкалиемии у больных, не отвечающих на петлевые диуретики и ингибиторы АПФ [203]. В более низких дозах спиронолактон не считают калийсберегающим агентом. В настоящее время калийсберегающие диуретики, такие как триамтерен, амлорид и спиронолактон в более высоких дозах, считают целесообразным применять только при сохранении гипокалиемии несмотря на лечение ингибиторами АПФ, а также при тяжелой сердечной недостаточности, не отвечающей на ингибитор АПФ и спиронолактон в низкой дозе. Тем же рекомендациям необходимо следовать при непрерывности ингибитора АПФ и его замене на блокатор рецепторов ангиотензина II. Пероральные препараты калия менее эффективно поддерживают запасы калия в организме при лечении диуретиками [204]. Применять калийсберегающие диуретики следует под контролем сывороточных уровней креатинина и калия. На практике их можно измерять каждые 5-7 дней после начала лечения, пока значения не стабилизируются. В последующем уровни креатинина и калия контролируют каждые 3-6 мес.

Бета-адреноблокаторы

- Бета-адреноблокаторы рекомендуют назначать всем больным (II-IV функциональный класс по NYHA) стабильной легкой, среднетяжелой и тяжелой сердечной недостаточностью, связанной с ишемической и неишемической кардиомиопатией и сопровождающейся снижением фракции выброса левого желудочка. При отсутствии противопоказаний их применяют в сочетании со стандартными средствами, включая диуретики и ингибиторы АПФ (класс рекомендации I, уровень доказанности A).
- Бета-адреноблокаторы снижают частоту госпитализаций (по любым причинам, включая сердечно-сосудистые заболевания и сердечную недостаточность), улучшают функциональный класс и замедляют прогрессирование сердечной недостаточности. Эффективность их не зависит от возраста, пола, функционального класса, фракции выброса левого желудочка и этиологии сердечной недостаточности (ишемическая или неишемическая) (класс рекомендации I, уровень доказанности A).
- У больных с систолической дисфункцией левого желудочка, сопровождающейся или не сопровождаю-

щейся симптомами сердечной недостаточности, после острого инфаркта миокарда для снижения смертности рекомендуется длительная терапия бета-блокаторами в сочетании с ингибиторами АПФ (класс рекомендации I, уровень доказанности B) [205].

- Различные бета-блокаторы могут отличаться по эффективности у больных сердечной недостаточностью [206,207]. Соответственно, рекомендуется применять только бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат и небиволол (класс рекомендации I, уровень доказанности A).

К настоящему времени убедительно доказана эффективность бета-блокаторов на фоне терапии ингибиторами АПФ (при хорошей переносимости). В нескольких крупных рандомизированных, плацебоконтролируемых исследованиях карведилол [208-210], бисопролол [211] и метопролола сукцинат [212,213] снижали общую смертность, сердечно-сосудистую смертность, частоту внезапной смерти и смертность от прогрессирующей сердечной недостаточности у больных со II-IV функциональным классом. В этих исследованиях бета-блокаторы снижали также частоту госпитализаций (по любым причинам, включая сердечно-сосудистые заболевания и сердечную недостаточность), улучшали функциональный класс и предупреждали прогрессирование сердечной недостаточности по сравнению с плацебо. Эффективность их не зависит от возраста, пола, функционального класса, фракции выброса левого желудочка и этиологии сердечной недостаточности (ишемическая или неишемическая) (класс рекомендации I, уровень доказанности A) [214]. Бета-адреноблокаторы являются единственными средствами, которые вызвали значительное увеличение фракции выброса левого желудочка у больных сердечной недостаточностью ишемической и неишемической этиологии [215].

Однако увеличение систолической функции левого желудочка не всегда приводит к увеличению толерантности к физической нагрузке, возможно, за счет отрицательного хронотропного действия бета-блокаторов.

Снижение смертности и частоты госпитализаций у больных сердечной недостаточностью отмечали при применении нескольких бета-блокаторов, хотя препараты этой группы могут отличаться по клинической эффективности. В исследовании SENIORS небиволол вызывал значительное снижение частоты комбинированной конечной точки, включавшей в себя смерть и госпитализации по сердечно-сосудистыми причинам, у пожилых людей со сниженной и сохранной фракцией выброса [216]. В одном крупном исследовании не выявлено улучшения выживаемости при лечении буциндололом [209]. Эффективность карве-

диола и метопролола тартрата прямо сравнивалась в исследовании COMET [207]. В этом двойном слепом, рандомизированном, параллельном исследовании общая смертность в течение 58 месяцев составила 34% в группе карведилола и 40% в группе метопролола (отношение шансов 0,83; 95% доверительный интервал 0,74-0,93; $p=0,0017$). Однако частота комбинированной конечной точки, включавшей в себя смерть и госпитализации по любым причинам, достоверно не отличалась между двумя группами (74 и 76% соответственно; $p=0,0122$).

Исследование COMET подтвердило целесообразность применения бета-блокаторов в дозах, эффективность которых была подтверждена в клинических исследованиях. Метопролола тартрат не рекомендуется применять для лечения ХСН в дозах, которые изучались в COMET. Соответственно, в настоящее время могут быть рекомендованы только бисопролол, карведилол и метопролола сукцинат. Эффективность их не зависит от возраста, пола, функционального класса, фракции выброса левого желудочка и этиологии сердечной недостаточности (ишемическая или неишемическая) (класс рекомендации I, уровень доказанности A).

Дополнительным аргументом в пользу более широкого применения бета-блокаторов является их аддитивный эффект по отношению к ингибиторам АПФ. В клинических исследованиях эта комбинация вызывала более выраженное снижение сердечно-сосудистой смертности или частоты госпитализаций, чем монотерапия ингибиторами АПФ. Это было четко подтверждено при ретроспективном анализе результатов SOLVD [217] и SAVE [218].

Начальная терапия

Действие бета-блокаторов может оказаться двухфазным – первоначальное ухудшение и дальнейшее улучшение в отдаленном периоде. Соответственно, лечение этими препаратами следует начинать под тщательным контролем. Их целесообразно назначать в низких дозах, которые медленно увеличивают до целевых доз, изученных в крупных контролируемых исследованиях. Титровать дозу необходимо с учетом ответа на лечение. При анализе зависимости эффекта бета-блокаторов от дозы в исследованиях MERIT [219] и CIBIS II [220] было продемонстрировано снижение смертности больных, получавших низкие дозы препаратов этой группы. Следовательно, бета-блокаторы дают эффект даже в низких дозах. Таким образом, необходимо всегда пытаться назначать бета-блокаторы, даже если период титрования доз оказывается длительным.

Бета-блокаторы могут вызвать чрезмерное снижение частоты сердечных сокращений, временное ухуд-

шение функции миокарда и нарастание сердечной недостаточности. Кроме того, они могут провоцировать развитие или обострение астмы и периферический вазоспазм. В табл. 17 приведены рекомендации по применению бета-блокаторов в клинической практике и противопоказания к их назначению. В табл. 18 приведена схема титрования доз препаратов, которые изучались в клинических исследованиях.

Антагонисты рецепторов альдостерона

- Антагонисты альдостерона рекомендуется назначать в дополнение к ингибиторам АПФ, бета-блокаторам и диуретикам больным тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV функционального класса по NYHA) с целью улучшения выживаемости и уменьшения частоты госпитализаций (класс рекомендаций I, уровень доказанности B).
- Антагонисты альдостерона рекомендуется применять в сочетании с ингибиторами АПФ и бета-блокаторами при сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда и систолической дисфункцией левого желудочка или сахарным диабетом для улучшения выживаемости и уменьшения частоты госпитализаций (класс рекомендаций I, уровень доказанности B).

Хотя спиронолактон первоначально применяли в более высоких дозах в качестве диуретика, однако сегодня известно, что альдостерон играет важную роль в патогенезе сердечной недостаточности. Он вызывает фиброз сосудов и миокарда, истощение калия и магния, активацию симпатической системы, подавление парасимпатической системы, дисфункцию барорецепторов. Ингибиторы АПФ оказывают недостаточное влияние на уровни циркулирующего альдостерона.

Исследование RALES показало, что применение спиронолактона в низкой дозе (12,5-50 мг) на фоне терапии ингибитором АПФ, петлевым диуретиком и дигоксином приводит к значительному увеличению выживаемости больных тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV функционального класса) независимо от ее этиологии [221]. В указанной дозе спиронолактон не обладает существенной диуретической активностью. В исследовании RALES было выявлено снижение смертности от прогрессирующей сердечной недостаточности и частоты внезапной смерти. Хотя только 11% больных получали бета-блокаторы, тем не менее в этой подгруппе отметили достоверное снижение смертности. Эффективность антагонистов альдостерона у больных сердечной недостаточностью II функционального класса или бессимптомной дисфункцией левого желудочка не доказана. В исследовании EPHEUS были включены 6632 больных со сниженной фракцией выброса левого желу-

Таблица 17. Рекомендации по применению бета-блокаторов

- I. При отсутствии противопоказаний больные должны получать ингибиторы АПФ
 - II. Состояние больного должно быть относительно стабильным: отсутствие необходимости во внутривенной инотропной терапии и признаков выраженной задержки жидкости
 - III. Лечение следует начинать с очень низкой дозы (табл. 18). Ее увеличивают до целевой поддерживающей дозы, эффективность которой подтверждена в крупных исследованиях. Дозу можно удваивать каждые 1-2 недели, если предыдущая доза хорошо переносится. В большинстве случаев лечение можно проводить в амбулаторных условиях.
 - IV. В период титрования дозы или после его завершения могут наблюдаться нарастание сердечной недостаточности, артериальная гипотония или брадикардия.
 - а. Необходимо постоянно контролировать симптомы сердечной недостаточности, задержку жидкости, а также выявлять артериальную гипотонию и клинически явную брадикардию
 - б. При нарастании симптомов следует в первую очередь увеличить дозу диуретика или ингибитора АПФ; при необходимости можно временно уменьшить дозу бета-блокатора
 - в. При появлении гипотонии в первую очередь уменьшают дозу вазодилататора; при необходимости следует временно снизить дозу бета-блокатора
 - г. При наличии брадикардии следует уменьшить дозы препаратов, снижающих частоту сердечных сокращений, или отменить их; возможно снижение дозы бета-блокатора, однако отменять его следует только в случае крайней необходимости
 - д. После стабилизации состояния больного следует всегда обсуждать возможность возобновления терапии бета-блокатором и/или титрования его дозы
 - V. Если больной, получающий бета-блокатор, нуждается в инотропной поддержке, то желательно использовать ингибиторы фосфодиэстеразы, так как бета-блокаторы не являются антагонистами их эффектов
- Следующих больных необходимо направлять к специалисту:
- а. Тяжелая сердечная недостаточность III-IV функционального класса
 - б. ХСН неизвестной этиологии
 - в. Относительные противопоказания: клинически явная брадикардия и/или низкое АД
 - г. Непереносимость низких доз
 - д. Предыдущий опыт применения бета-блокаторов и их отмена из-за нежелательных симптомов
 - е. Подозрение на бронхиальную астму или тяжелое заболевание легких
- Противопоказания к назначению бета-блокаторов у больных сердечной недостаточностью:
- ж. Бронхиальная астма
 - з. Тяжелое заболевание бронхов
 - и. Клинические явные брадикардия или гипотония

дочка и сердечной недостаточностью (или сахарным диабетом) после инфаркта миокарда [222]. В этом исследовании применялся эплеренон, который более

селективно блокирует минералокортикоидные рецепторы и мало влияет на глюкокортикоидные, прогестероновые и андрогенные рецепторы. Терапия эплереноном в дозе 25-50 мг привела к значительному снижению смертности на 15%, а также числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Отмечено также снижение частоты внезапной смерти, особенно у больных с фракцией выброса менее 30%. По безопасности эплеренон имел преимущество перед спиронолактоном, в частности, не вызывал гинекомастию.

Рекомендации по применению антагонистов альдостерона приведены в табл. 19.

Нежелательные эффекты спиронолактона

В случае развития гинекомастии, сопровождающейся болями в грудных железах (10% в RALES), возможно продолжение терапии спиронолактоном. Как спиронолактон, так и эплеренон повышают риск развития тяжелой гиперкалиемии, но снижают риск гипокалиемии, что подчеркивает необходимость в мониторинговании сывороточного уровня калия [223]. Из клинических исследований исключали больных с сывороточными уровнями креатинина более 221 мкмоль/л (2,5 мг/дл) и калия более 5 ммоль/л. При более широком применении спиронолактона было отмечено повышение риска гиперкалиемии [224].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Больные с систолической дисфункцией левого желудочка

- При наличии симптомов сердечной недостаточности блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) могут быть использованы в качестве альтернативы ингибиторам АПФ в случае их плохой переносимости (класс рекомендации I, уровень доказанности B).
- БРА и ингибиторы АПФ оказывают сопоставимое влияние на смертность и заболеваемость больных ХСН (класс рекомендации IIa, уровень доказанности B).
- У больных острым инфарктом миокарда с признаками сердечной недостаточности или дисфункции левого желудочка БРА и ингибиторы АПФ оказывают сопоставимое влияние на смертность (класс рекомендации I, уровень доказанности A).
- БРА могут применяться в комбинации с ингибиторами АПФ у больных, у которых сохраняются симптомы на фоне терапии ингибиторами АПФ, с целью снижения смертности (класс рекомендации IIa, уровень доказанности B) и частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (класс рекомендации I, уровень доказанности A).

У больных ХСН III функционального класса, сохраняющейся на фоне лечения диуретиками, ингибито-

Таблица 18. Стартовые и целевые дозы и схемы титрования бета-блокаторов в крупных контролируемых исследованиях

Бета-блокаторы	Первая доза, мг	Титрование дозы, мг/сут	Целевая доза, мг/сут	Период титрования
Бисопролол [211]	1,25	2,5, 3,75, 5, 7,5, 10	10	Недели-месяцы
Метопролол сукцинат CR [212]	12,5/25	25, 50, 100, 200	200	Недели-месяцы
Карведилол [210]	3,125	6,25, 12,5, 25, 50	50	Недели-месяцы
Небиволол [216]	1,25	2,5, 5, 10	10	Недели-месяцы

Таблица 19. Рекомендации по применению антагонистов альдостерона (спиронолактона, эплеренона)

Оценить, имеется ли у больного тяжелая сердечная недостаточность (III-IV функционального класса) несмотря на лечение ингибиторами АПФ/диуретиками
Определить сывороточные уровни калия ($<5,0$ ммоль/л) и креатинина (<250 мкмоль/л)
Начать лечение с низких доз (спиронолактон 12,5-25 мг, эплеренон 25 мг)
Определить сывороточные уровни калия и креатинина через 4-6 дней
Если сывороточный уровень креатинина на фоне лечения составит 5-5,5 ммоль/л, то дозу снизить на 50%. Прекратить лечение в случае повышения сывороточного уровня калия более 5,5 ммоль/л
Если через 1 мес сохраняются симптомы, а уровень калия остается нормальным, то дозу увеличивают до 50 мг. Через 1 нед определить сывороточные уровни калия и креатинина

рами АПФ и бета-блокаторами, возможность дополнительного снижения частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности или смертности при присоединении БРА или антагониста альдостерона убедительно не доказана. В первых исследованиях высказывались опасения по поводу негативного взаимодействия между БРА и бета-блокаторами, однако они не были подтверждены в более поздних исследованиях у больных с перенесенным инфарктом миокарда или ХСН.

БРА в сравнении с плацебо

У больных ХСН, которые не могли принимать ингибиторы АПФ из-за кашля, артериальной гипотонии или дисфункции почек, кандесартан значительно снижал сердечно-сосудистую смертность и частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, в то время как частота отмены препарата была сходной с таковой в группе плацебо [225]. У всех больных ХСН, получавших и не получавших фоновую

терапию ингибитором АПФ или бета-блокатором, кандесартан снижал общую смертность, особенно при наличии систолической дисфункции левого желудочка [226]. Кроме того, было выявлено значительное снижение частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [227]. В другом исследовании валсартан значительно снижал частоту комбинированной конечной точки (смертность и заболеваемость) и смертность в небольшой подгруппе больных, не получавших ингибиторы АПФ [228,229].

БРА в сравнении с ингибиторами АПФ

В прямом сравнительном исследовании ELITE II не была подтверждена сопоставимая эффективность лозартана и каптоприла, хотя первый приходилось реже отменять из-за нежелательных реакций [230]. В небольших исследованиях и при мета-анализе была установлена сопоставимая эффективность препаратов 2 классов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений и смерти [231,232]. В 2 исследованиях БРА сравнивали с ингибиторами АПФ после инфаркта миокарда у больных с дисфункцией левого желудочка или симптомами сердечной недостаточности. Лозартан уступал каптоприлу по влиянию на общую смертность [233], в то время как валсартан не отличался от каптоприла в другом исследовании [234].

БРА на фоне терапии ингибиторами АПФ

Если у больных, получающих ингибиторы АПФ, сохраняются симптомы сердечной недостаточности, то присоединение БРА приводит к снижению заболеваемости и смертности. В исследовании Val-HeFT применение валсартана на фоне терапии с использованием ингибиторов АПФ сопровождалось значительным снижением частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и уменьшением ее симптомов и качества жизни [229]. В исследовании CHARM added присоединение кандесартана к фоновой терапии ингибиторами АПФ привело к значительному снижению частоты первичной конечной точки, включавшей в себя сердечно-сосудистую смерть или госпитализацию по поводу сердечной не-

достаточности, на 15%, а также частоты обоих компонентов этой конечной точки у больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка [235]. Эти данные в сочетании с результатами мета-анализа [231,232] демонстрируют благоприятный эффект двойной терапии ингибиторами АПФ и БРА в случае сохранения симптомов на фоне монотерапии ингибиторами АПФ. Увеличение частоты прекращения комбинированного лечения из-за головокружения/гипотонии, нарушения функции почек и гиперкалиемии в обоих исследованиях подчеркивает важность тщательного контроля АД, функции почек и уровней калия у таких пациентов. У больных с дисфункцией левого желудочка или сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда (VALIANT) комбинированная терапия БРА и ингибитором АПФ по эффективности была сопоставима с монотерапией обоими препаратами, но чаще вызывала побочные реакции.

БРА и бета-блокаторы

В первых исследованиях, включая ELITE II и Val-HeFT, была отмечена тенденция к негативному взаимодействию между бета-блокатором и лозартаном и между валсартаном, ингибитором АПФ и бета-блокатором, однако оно отсутствовало в исследовании OPTIMAAL у больных, перенесших инфаркт миокарда и получавших лозартан в комбинации с бета-блокатором, в исследовании CHARM added при лечении кандесартаном в комбинации с ингибитором АПФ и бета-блокатором и в исследовании VALIANT при комбинированной терапии валсартаном с каптоприлом и бета-блокатором.

Следовательно, сегодня не доказано, что комбинированная терапия БРА и бета-блокаторами или БРА, ингибиторами АПФ и бета-блокаторами оказывает нежелательное влияние на течение ХСН или постинфарктного кардиосклероза.

Дозирование

В исследованиях ELITE II и OPTIMAAL лозартан в целевой дозе 50 мг по эффективности уступал каптоприлу, в то время как в высоких дозах кандесартан (целевая доза 32 мг один раз в день) и валсартан (до 160 мг 2 раза в день) на фоне терапии ингибиторами АПФ вызывали значительное снижение сердечно-сосудистой заболеваемости/смертности (исследования CHARM added и alternative) и улучшение течения сердечной недостаточности (Val-HeFT). Этот факт позволяет высказать гипотезу о том, что больные ХСН нуждаются в более высоких целевых дозах БРА (табл. 20).

Рекомендации по применению БРА сопоставимы с таковыми ингибиторов АПФ (см. табл. 14).

Таблица 20. Суточные дозы блокаторов рецепторов ангиотензина II

Препараты	Суточные дозы, мг
Доказана эффективность в профилактике заболеваемости/ смертности	
Кандесартан [227]	4-32
Валсартан [229]	80-320
Другие	
Эпросартан [354]	400-800
Лозартан [177,230]	50-100
Ирбесартан [355]	150-300
Телмисартан [356]	40-80

Сердечные гликозиды

- Сердечные гликозиды показаны при фибрилляции предсердий и клинически явной сердечной недостаточности любой тяжести независимо от того, имеется дисфункция левого желудочка или нет. Сердечные гликозиды снижают частоту сердечных сокращений, что приводит к улучшению функции желудочков и уменьшению симптомов (класс рекомендации I, уровень доказанности B) [236].
- У больных с фибрилляцией предсердий комбинация дигоксина и бета-блокатора более эффективна, чем монотерапия каждым из препаратов (класс рекомендации IIa, уровень доказанности B) [237].
- Дигоксин не оказывает влияние на смертность, но снижает частоту госпитализаций, особенно по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, на фоне систолической дисфункции левого желудочка и синусового ритма у больных, получающих ингибиторы АПФ, бета-блокаторы и диуретики (а также спиронолактон при тяжелой сердечной недостаточности) (класс рекомендации IIa, уровень доказанности A).

Наиболее часто используемыми сердечными гликозидами являются дигоксин и дигитоксин. Они оказывают одинаковое фармакодинамическое действие, но фармакокинетика их различна. Дигоксин выводится почками. Напротив, дигитоксин метаболизируется в печени, а его фармакокинетика в меньшей степени зависит от функции почек, что может иметь значение при почечной недостаточности и в пожилом возрасте. В клинических исследованиях, которые обсуждаются ниже, изучался дигоксин.

В исследовании DIG у 6800 больных ишемической и неишемической кардиомиопатией и легкой или среднетяжелой сердечной недостаточностью длительная терапия дигоксином не привела к улучшению выживаемости. Более того, небольшое снижение риска смерти от сердечной недостаточности нивелировалось увеличением риска смерти от дру-

гих причин. Однако было выявлено значительное снижение частоты госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, а также частоты госпитализаций по любым причинам и общего числа госпитализаций на одного больного [238]. При дополнительном ретроспективном анализе результатов этого исследования отмечено увеличение риска смерти у женщин, но не у мужчин [239]. В другом сообщении указано, что при сывороточном уровне дигоксина менее 0,5 нг/мл результаты лечения были лучше, чем при уровне более 0,9 нг/мл [240]. Таким образом, основным эффектом дигоксина при сердечной недостаточности является уменьшение симптомов и улучшение состояния и, соответственно, снижение необходимости в госпитализациях по поводу сердечной недостаточности. При этом препарат не улучшает выживаемость больных [241].

Противопоказания к применению сердечных гликозидов включают в себя брадикардию, атриовентрикулярную блокаду II-III степени, синдром дисфункции синусового узла, синдром каротидного синуса, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, гипертрофическую кардиомиопатию обструктивного типа, гипокалиемию и гиперкалиемию, которые могут способствовать развитию злокачественных аритмий.

Дигоксин

Обычная доза дигоксина составляет 0,125-0,25 мг/сут внутрь при нормальном сывороточном уровне креатинина (у пожилых людей 0,0625-0,125 мг, иногда 0,25 мг). При лечении ХСН применение ударной дозы не требуется. В течение первых 2 дней доза может составлять 0,25 мг 2 раза в день. Перед началом лечения следует всегда определять функцию почек и уровень калия в плазме. У больных почечной недостаточностью дозу следует снизить. Клиренс дигоксина соответствует клиренсу креатинина, поэтому целесообразно определять или рассчитывать последний (см. табл. 3).

Вазодилататоры при ХСН

- Вазодилататоры прямого действия не играют особой роли в лечении ХСН (класс рекомендации III, уровень доказанности А).

Гидралазин/изосорбида динитрат

- Вазодилататоры могут применяться в качестве вспомогательных средств при лечении сердечной недостаточности. В случае плохой переносимости ингибиторов АПФ и БРА возможно назначение комбинации гидралазина/изосорбида динитрата (класс рекомендации I, уровень доказанности В).

В достаточно высоких дозах гидралазин (до 300 мг) в комбинации с изосорбида динитратом в высо-

кой дозе (до 160 мг) без ингибитора АПФ могут оказывать определенное благоприятное влияние на смертность, но не частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [242]. В указанных дозах комбинированная терапия вызывала более выраженное улучшение толерантности к физической нагрузке, чем эналаприл [243]. У афроамериканцев применение фиксированного комбинированного препарата (изосорбида динитрат 20 мг + гидралазин 37,5 мг) по 1-2 таблетке в день привело к снижению смертности, улучшению течения сердечной недостаточности и качества жизни [244].

Нитраты

- Нитраты могут быть использованы для купирования стенокардии или уменьшения одышки (класс рекомендации IIa, уровень доказанности С). Благоприятное влияние пероральных нитратов на симптомы ХСН или острое нарушение кровообращения не доказано.

При высокой кратности применения нитратов (каждые 4-6 ч) возможно быстрое развитие толерантности (тахифилаксии). Риск ее формирования ниже, если нитраты назначают каждые 8-12 ч [245] или в комбинации с ингибиторами АПФ или гидралазином [246].

Альфа-адреноблокаторы

- Применение альфа-адреноблокаторов при сердечной недостаточности нецелесообразно (класс рекомендации III, уровень доказанности В) [242].

Антагонисты кальция

- При сердечной недостаточности, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка, применять антагонисты кальция не рекомендуется. Особенно это касается дилтиазема и верапамила. Их применение в комбинации с бета-блокаторами противопоказано (класс рекомендации III, уровень доказанности С).
- Современные антагонисты кальция (фелодипин и амлодипин) в сочетании со стандартными средствами, включая ингибиторы АПФ и диуретики, по влиянию на выживаемость не отличаются от плацебо (класс рекомендации III, уровень доказанности А) [247,248].

При изучении безопасности длительной терапии фелодипином и амлодипином был продемонстрирован их нейтральный эффект на выживаемость, поэтому применение этих препаратов возможно при наличии сопутствующей артериальной гипертензии и стенокардии, которые не контролируются нитратами и бета-блокаторами.

Незиритид

Недавно для лечения декомпенсированной сердечной недостаточности было предложено использовать незиритид, который является представителем нового класса вазодилаторов. Незиритид – это рекомбинантный мозговой натрийуретический пептид (В-типа), который идентичен эндогенному гормону, вырабатываемому желудочками. Незиритид оказывает расширяющее действие на вены, артерии и коронарные артерии и снижает пред- и посленагрузку, а также повышает сердечный выброс без прямого инотропного действия.

Внутривенное введение незиритида у больных ОСН вызывало уменьшение одышки, а также выраженную вазодилатацию. Опыт клинического применения незиритида остается ограниченным. Он может вызвать гипотонию, а некоторые пациенты не отвечают на лечение. Влияние препарата на клинические конечные точки не установлено [249].

Инотропные средства

- Повторное применение или длительная терапия пероральными препаратами инотропного действия не рекомендуется, так как она повышает смертность больных ХСН (класс рекомендации III, уровень доказанности А).
- Внутривенно инотропные средства часто применяют у больных с тяжелой сердечной недостаточностью с признаками застоя крови в легких и гипоперфузии периферических тканей. При этом возможно развитие осложнений, а влияние подобной терапии на прогноз не установлено. Класс рекомендаций и уровень доказанности варьируются в зависимости от типа используемого агента [21].

Внутривенную инотропную терапию проводят для коррекции гемодинамических нарушений при тяжелой декомпенсации сердечной недостаточности. В этой ситуации чаще всего используют добутамин. Однако его эффективность в контролируемых исследованиях изучена недостаточно, а влияние на прогноз не установлено (класс рекомендации IIb, уровень доказанности С). Проблемы, возникающие при лечении добутамином, включают в себя тахифилаксию, увеличение частоты сердечных сокращений, развитие злокачественных тахикардий и/или ишемии миокарда. Его действие опосредуется стимуляцией бета-адренорецепторов, поэтому эффективность ниже у больных, получающих бета-блокаторы.

Ингибиторы фосфодиэстеразы, такие как милринон или эноксимон, могут оказаться более эффективными у больных, принимающих бета-блокаторы, и оказывают вазодилатирующее действие на периферические и коронарные сосуды, что может иметь положительное значение (например, более выражен-

ное снижение давления в легочной артерии и пониженная частота ишемии миокарда). Однако они также вызывают развитие предсердных и желудочковых тахикардий и повышают потребность миокарда в кислороде. Чрезмерная периферическая вазодилатация может привести к развитию артериальной гипотонии [250].

При ОСН внутривенное введение милринона не приводило к снижению частоты госпитализаций или сердечно-сосудистых осложнений и сопровождалось увеличением частоты осложнений, в частности фибрилляции предсердий и артериальной гипотонии, по сравнению с плацебо [251].

Сенситизатор кальция левосимендан применяют у больных сердечной недостаточностью с низким сердечным выбросом на фоне систолической дисфункции левого желудочка при отсутствии выраженной артериальной гипотонии. В отличие от ингибиторов фосфодиэстеразы, левосимендан повышает чувствительность миокарда к кальцию и оказывает периферическое вазодилатирующее действие. В двойном слепом исследовании он превосходил добутамин по гемодинамической эффективности и улучшал исходы [252].

Пероральное применение милринона, эноксимона, веснаринона и амринона вызывало увеличение риска развития аритмий и смертности.

Антитромботические средства

- При наличии фибрилляции предсердий, тромбоэмболических осложнений в анамнезе или подвижного тромба в левом желудочке больным ХСН показана антикоагуляция (класс рекомендации I, уровень доказанности А) [253].
- Благоприятное влияние антитромботических средств на риск смерти или сосудистых осложнений у больных сердечной недостаточностью убедительно не доказано.
- У больных ХСН, страдающих коронарной болезнью сердца, для профилактики инфаркта миокарда и смерти рекомендуется применение антитромботических средств (класс рекомендации IIa, уровень доказанности В) [254].
- У больных с перенесенным инфарктом миокарда и пристеночным тромбом в полости левого желудочка предпочтительно применение пероральных антикоагулянтов (класс рекомендации IIa, уровень доказанности С).
- В качестве вторичной профилактики после инфаркта миокарда рекомендуется применение аспирина или пероральных антикоагулянтов (класс рекомендации IIa, уровень доказанности С).
- Применения аспирина рекомендуется избегать у больных с повторными госпитализациями по

поводу декомпенсации сердечной недостаточности (класс рекомендации IIb, уровень доказанности B).

У больных ХСН имеется высокий риск развития тромбоэмболических осложнений. Факторами риска их развития являются низкий сердечный выброс с застоем крови в расширенных камерах сердца, низкая сократимость, нарушения региональной сократимости левого желудочка и фибрилляция предсердий [255].

Ишемическая болезнь сердца – это самая распространенная причина сердечной недостаточности. Она нередко осложняется окклюзией коронарных артерий. Ежегодный риск развития инфаркта миокарда у больных ХСН составляет 2-5,4%. В контролируемых исследованиях ежегодный риск развития инсульта у больных ХСН составлял 1-2%, в то время как в общей популяции у людей в возрасте 50-75 лет он не превышает 0,5%. В исследованиях V-HeFT [242,243] и SAVE [188] риск инсульта возрастал у пожилых людей и больных с более низкой фракцией выброса [256]. В исследовании SPAF ежегодный риск развития инсульта составил 10,3% у больных с фибрилляцией предсердий и определенной сердечной недостаточностью и 17,7% у больных, недавно перенесших нарушение кровообращения [257]. Частота выявления тромбов в полости левого желудочка при трансторакальной эхокардиографии у больных ХСН варьировала в разных исследованиях от более 40% до менее 3%. Вопрос о том, повышает ли наличие тромба риск развития эмболий в этой ситуации, остается спорным; в некоторых исследованиях такой риск был низким [256,258,259]. Следует отметить, что увеличение риска не доказано при наличии неподвижного пристеночного тромба, в то время как риск увеличивается у больных с подвижными тромбами в камерах сердца.

Сочетанная терапия ингибитором АПФ и аспирином у больных ХСН мало обоснована [260-262].

Частота тромбоэмболических осложнений у больных с сердечной недостаточностью достаточно низкая, что затрудняет оценку возможных благоприятных эффектов антикоагулянтов или других антитромботических средств у таких пациентов.

Антиаритмические средства

Антиаритмические средства, помимо бета-блокаторов, обычно не показаны больным ХСН. У больных с фибрилляцией предсердий (редко трепетанием) или стойкой или нестойкой желудочковой тахикардией может оказаться необходимой антиаритмическая терапия.

Антиаритмические средства I класса

- Применения антиаритмических средств I класса

следует избегать, так как они провоцируют развитие фатальных желудочковых аритмий, оказывают нежелательное действие на гемодинамику и снижают выживаемость больных сердечной недостаточностью (класс рекомендации III, уровень доказанности B) [263].

Антиаритмические средства II класса

- Бета-адреноблокаторы снижают частоту внезапной смерти у больных сердечной недостаточностью (класс рекомендации I, уровень доказанности A) [264].
- Бета-блокаторы могут применяться по отдельности или в комбинации с амиодароном или нефармакологическими методами для лечения стойких или нестойких желудочковых тахикардий (класс рекомендации IIa, уровень доказанности C) [265].

Антиаритмические средства III класса

- Амиодарон эффективен при большинстве наджелудочковых и желудочковых аритмий (класс рекомендации I, уровень доказанности A). Он может восстанавливать и поддерживать синусовый ритм у больных с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий даже при наличии дилатации левого предсердия или улучшает результаты электрической кардиоверсии. Амиодарон является средством выбора в этой ситуации [266,267]. Амиодарон – это единственный антиаритмический препарат, не оказывающий клинически значимого отрицательного инотропного действия.
- Широкое применение амиодарона у больных с сердечной недостаточностью не оправдано (класс рекомендации III, уровень доказанности A).

В крупных исследованиях профилактическое применение амиодарона у больных с нестойкими бессимптомными желудочковыми аритмиями и сердечной недостаточностью не оказывало влияния на общую смертность [268,269]. Необходимо взвешивать риск токсических реакций (гипер- и гипотиреоза, гепатита, фиброза легких и нейропатии), который оказался сравнительно низким в последних крупных плацебоконтролируемых исследованиях, и возможные положительные эффекты амиодарона. Применение пониженных доз (100-200 мг/сут) может привести к снижению риска развития нежелательных реакций.

Дофелитид – это новый препарат III класса, который оказался безопасным у больных с сердечной недостаточностью, учитывая отсутствие изменений общей смертности. Однако при его применении отмечено увеличение частоты полиморфной желудочковой тахикардии по типу пирует [270].

Оксигенотерапия

- Кислород применяют для лечения ОСН, в то время как обычно он не показан больным ХСН (класс рекомендации III, уровень доказанности C).

Оксигенотерапия может привести к ухудшению гемодинамики у больных сердечной недостаточностью при отсутствии отека легких [271]. У больных с легочным сердцем длительная терапия кислородом приводила к снижению смертности [272].

Хирургические и другие инвазивные вмешательства

Реваскуляризация, операции на митральном клапане и левом желудочке

- При наличии симптомов сердечной недостаточности необходимо всегда исключать заболевания, которые могут быть скорректированы хирургическим путем (класс рекомендации I, уровень доказанности C).

Реваскуляризация

- В многоцентровых исследованиях влияние реваскуляризации на симптомы сердечной недостаточности не изучалось. Исследования, проводившиеся в отдельных центрах, свидетельствуют о том, что реваскуляризация может привести к симптоматическому улучшению у больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии (класс рекомендации IIb, уровень доказанности C).
- До появления результатов рандомизированных исследований широкое применение реваскуляризации (хирургической или чрескожной) у больных с сердечной недостаточностью и коронарной болезнью сердца не рекомендуется (класс рекомендации III, уровень доказанности C).

Патофизиологическим обоснованием реваскуляризации является улучшение кровоснабжения гипертрофированного и ишемизированного миокарда и, возможно, снижение риска развития или ограничение повторного инфаркта [132,273]. Для правильного отбора больных, у которых возможно улучшение функции левого желудочка после реваскуляризации, требуются значительные навыки и использование современных методов исследования, включая радионуклидную перфузионную сцинтиграфию миокарда и магнитно-резонансную томографию сердца. У больных с систолической дисфункцией левого желудочка и сердечной недостаточностью наблюдается значительное увеличение операционной летальности [273]. При анализе базы данных общества торакальных хирургов (www.ctsnet.org) выявлена тесная отрицательная корреляция между фракцией выброса левого желудочка и операционной летальностью. Фракция выброса менее 25% ассоциировалась с увеличением смертности. У больных тяжелой сердеч-

ной недостаточностью (IV функционального класса по NYHA) летальность была выше, чем у пациентов с легкой и среднетяжелой сердечной недостаточностью.

В клиническом исследовании функциональный класс по NYHA коррелировал с операционной летальностью более тесно, чем фракция выброса левого желудочка [274].

Малоинвазивная реваскуляризация коронарных артерий может снизить риск осложнений со стороны сердца и головного мозга у больных сердечной недостаточностью, хотя результаты рандомизированных клинических исследований позволили подвергнуть сомнению данные, полученные в нерандомизированных исследованиях [274].

Клиницисты могут индивидуально решить вопрос о целесообразности реваскуляризации миокарда у отдельных больных сердечной недостаточностью, например, при наличии стеноза главного ствола левой коронарной артерии.

Операции на митральном клапане

- Операции на митральном клапане у больных с тяжелой систолической дисфункцией левого желудочка и выраженной митральной недостаточностью, связанной с дилатацией камер сердца, могут привести к уменьшению симптомов у больных с сердечной недостаточностью (класс рекомендации IIb, уровень доказанности C).

Неконтролируемые исследования продемонстрировали прекрасные ранние и 5-летние результаты реконструктивных операций на митральном клапане у больных с терминальной кардиомиопатией [275,276].

Операции на левом желудочке

Анатомически увеличение левого желудочка является ключевым признаком сердечной недостаточности. Независимо от этиологии заболевания (ишемическая или неишемическая) дилатация левого желудочка приводит к напряжению его стенки, увеличению потребности миокарда в кислороде и тенденции к нарастанию дилатации. В связи с этим предпринимались попытки хирургического уменьшения размера левого желудочка с целью улучшения его фракции выброса. Следует отличать резекцию миокарда от восстановительных операций на митральном клапане и внешней компрессии.

Резекция аневризмы левого желудочка

- Резекция аневризмы левого желудочка показана больным с крупными аневризмами, осложняющимися сердечной недостаточностью (класс рекомендации I, уровень доказанности C).

В прошлом многим больным ишемической кардиомиопатией выполняли аневризмэктомию левого желудочка. Ее проводят по методу Винсента Дора, предполагающему резекцию акинетичных зон, а не только дискинетичных участков (аневризмы). Это вмешательство приводит к улучшению функции левого желудочка и уменьшению симптомов [277,278]. В неконтролируемых клинических исследованиях ушивание аневризмы по методу Кули также вызывало уменьшение симптомов и улучшение функции левого желудочка у больных ишемической дилатационной кардиомиопатией. При анализе регистра, в который включены 662 восстановительных операции на левом желудочке, выполненные в 13 центрах в разных странах мира, продемонстрированы благоприятные результаты с точки зрения госпитальной и отдаленной летальности [279].

Недавно Buckberg предложил более сложную методику восстановления анатомии левого желудочка [280-283].

Кардиомиопластика

- Кардиомиопластика не может быть рекомендована для лечения сердечной недостаточности или в качестве реальной альтернативы трансплантации сердца (класс рекомендации III, уровень доказанности C).

Кардиомиопластика проводилась у очень ограниченного числа больных и продолжает изучаться. Целесообразно избегать ее проведения у больных сердечной недостаточностью IV функционального класса, учитывая высокую операционную летальность.

Частичная резекция левого желудочка (операция Barista)

- В настоящее время частичная резекция левого желудочка не может быть рекомендована для лечения сердечной недостаточности или в качестве реальной альтернативы трансплантации сердца (класс рекомендации III, уровень доказанности C).

Частичная латеральная резекция левого желудочка ± реконструкция митрального клапана первоначально вызывали большой интерес у больных с терминальной стадией сердечной недостаточностью. Однако в последних исследованиях было показано, что после вмешательства у части пациентов приходится проводить трансплантацию сердца [284,285].

Внешние вмешательства на желудочке

- В настоящее время подобные вмешательства не могут быть рекомендованы для лечения сердечной недостаточности. Предварительные данные свидетельствуют о возможности улучшения размеров левого желудочка и функционального класса при использовании некоторых подходов (класс рекомендации III, уровень доказанности C).

Недавно были предложены 2 метода ограничения размеров сердца и уменьшения напряжения его стенки. На основании опытов на животных, а также клинического исследования [285] была предложена техники миоспланта. Рассечение левого желудочка и создание его камеры меньшего размера привело к значительному снижению напряжения стенки [287]. Ожидаются результаты проспективных исследований.

Метод Acron предполагает использование внешней полимерной сети для снижения напряжения стенки сердца и профилактики дальнейшего ремоделирования левого желудочка при сердечной недостаточности [288]. Клинические данные все еще ограничены, однако первые результаты продемонстрировали значительное улучшение размеров левого желудочка и функционального класса.

Водители ритма

- При отсутствии брадикардии обычная стимуляция правого желудочка не играет роли в лечении сердечной недостаточности (класс рекомендации III, уровень доказанности A).
- Целесообразность ресинхронизации сердца с использованием бивентрикулярного стимулятора может обсуждаться у больных со сниженной фракцией выброса и асинхронией желудочков (длительность интервала QRS > 120 мс), у которых сохраняются симптомы сердечной недостаточности (III-IV функциональный класс по NYHA) несмотря на оптимальную фармакотерапию. Ресинхронизацию проводят с целью улучшения симптомов (класс рекомендаций I, уровень доказанности A), снижения частоты госпитализаций (класс рекомендаций I, уровень доказанности A) и смертности (класс рекомендаций I, уровень доказанности A).

Бивентрикулярная стимуляция приводит к уменьшению симптомов, увеличению толерантности к нагрузке и снижению частоты госпитализаций [289,290]. Недавно продемонстрирован благоприятный эффект ее на суммарную частоту смерти и любых госпитализаций в отдаленном периоде [291], а также достоверное снижение общей смертности [357].

Стандартные показания

Водитель ритма имплантируют больным с сердечной недостаточностью по стандартным показаниям при наличии брадикардии. Стимуляция только правого желудочка у больных с систолической дисфункцией вызывает асинхронию желудочков и может привести к нарастанию симптомов. В ретроспективных исследованиях было отмечено снижение частоты осложнений и увеличение выживаемости при синхронной предсердно-желудочковой стимуляции у

больных сердечной недостаточностью, страдающих предсердно-желудочковой блокадой высокой степени или синдромом дисфункции синусового узла. Однако в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях не выявлено снижения частоты развития сердечной недостаточности при подобном режиме стимуляции по сравнению со стимуляцией правого желудочка [92,243].

Ресинхронизация сердца

Примерно у 20% больных с тяжелой сердечной недостаточностью имеется широкий комплекс QRS (>120 мс), указывающий на наличие нарушений внутрижелудочковой проводимости. У значительной части таких пациентов отмечается нарушение синхронности сокращения желудочков. Асинхрония наблюдается и у некоторых больных с узким комплексом QRS. У многих пациентов отмечается выраженная митральная регургитация.

Одновременная стимуляция обоих желудочков улучшает координацию их сокращений и приводит к уменьшению выраженности митральной недостаточности. Для успешной установки водителя ритма требуются значительные навыки, а вмешательство несет определенный риск для больного. Летальность, связанная с ним, должна быть менее 1%.

В двух двойных слепых исследованиях было показано, что стимуляция обоих желудочков сопровождается уменьшением симптомов и увеличением толерантности к физической нагрузке (в течение по крайней мере 6 мес) у больных со сниженной фракцией выброса и комплексом QRS ≥ 120 мс, не ответивших на адекватную фармакотерапию (сохранение III-IV функционального класса по NYHA) [289, 290, 294].

В рандомизированное исследование COMPANION были включены 1520 больных с III-IV функциональным классом по NYHA, фракцией выброса левого желудочка $\leq 35\%$ и длительностью комплекса QRS >120 мс. Пациентам двух основных групп проводили имплантацию бивентрикулярного электрокардиостимулятора или бивентрикулярного электрокардиостимулятора и кардиовертера/дефибриллятора. Больные контрольной группы продолжали медикаментозное лечение. Частота комбинированной конечной точки (смерть или госпитализация по любым причинам) снизилась на 20% в обеих группах больных, перенесших имплантацию водителя ритма [294]. В течение 16 мес после имплантации бивентрикулярного водителя ритма относительный риск смерти (вторичная конечная точка) снизился на 24% (абсолютный – на 4%) ($p=0,06$), а после установки водителя ритма и кардиовертера/дефибриллятора – на 36% (абсолютный – на 7%) ($p=0,003$). Между

двумя основными группами различий в частоте смертности не выявили. У некоторых больных ресинхронизация оказалась неэффективной, хотя они соответствовали критериям отбора в исследование. В исследовании CARE-HF были рандомизированы 813 больных с асинхронией желудочков и/или длительностью интервала комплекса QRS ≥ 150 мс. В этом исследовании ресинхронизация привела к значительному снижению суммарного относительного риска смерти или основных сердечно-сосудистых исходов на 37% ($p<0,001$) (абсолютный риск снизился на 16%) и относительного риска смерти от любых причин на 36% ($p<0,001$) (снижение абсолютного риска составило 10%) [357].

Имплантируемые кардиовертеры/дефибрилляторы

- Имплантация кардиовертера/дефибриллятора в сочетании с бивентрикулярным электрокардиостимулятором может быть выполнена с целью снижения риска осложнений и смерти у больных тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV функционального класса по NYHA) с фракцией выброса левого желудочка $\leq 35\%$ и интервалом QRS >120 мс (класс рекомендации IIa, уровень доказанности B).
- Установку кардиовертера/дефибриллятора рекомендуется выполнять для улучшения выживаемости больных, перенесших остановку сердца или страдающих стойкой желудочковой тахикардией, которая плохо переносится или сопровождается снижением систолической функции левого желудочка (класс рекомендации I, уровень доказанности A).
- Имплантация кардиовертера/дефибриллятора может быть выполнена с целью снижения риска внезапной смерти у подобранных больных с фракцией выброса менее 30-35% (не ранее чем через 40 дней после инфаркта миокарда), у которых сохраняются симптомы несмотря на оптимальную терапию, включающую ингибитор АПФ, БРА, бета-блокатор и антагонист альдостерона (класс рекомендации I, уровень доказанности A).

Имплантация кардиовертера/дефибриллятора является высоко эффективным методом купирования повторных пароксизмов стойкой желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков и, соответственно, снижает частоту госпитализаций таких пациентов.

Установка кардиовертера/дефибриллятора эффективна у больных высокого риска внезапной смерти, например, с инфарктом миокарда в анамнезе и сниженной систолической функцией левого желудочка [295]. В исследовании MADIT II были рандомизированы 1232 больных, перенесших инфаркт миокарда более 1 месяца назад, с фракцией выброса левого желудочка менее 30%. Им имплан-

тировали кардиовертер/дефибриллятор или продолжали консервативное лечение. Планируемая длительность наблюдения составляла 4,5 года [296]. Исследование было прекращено досрочно по решению комитета по безопасности. Средняя длительность наблюдения составила 20 мес. За этот срок зарегистрировали 202 случая смерти. Имплантация кардиовертера/дефибриллятора привела к снижению относительного риска смерти на 31% (абсолютного – на 6%) ($p=0,016$). В исследовании DEFINITE рандомизировали больных неишемической кардиомиопатией, которым устанавливали имплантируемый кардиовертер/дефибриллятор или продолжали консервативное лечение. Общая смертность снизилась недостоверно. В то же время выявили статистически значимое снижение частоты внезапной смерти [297]. Хотя в эти исследования включали достаточно большое число больных сердечной недостаточностью, тем не менее, в них специально не изучалась роль имплантируемых кардиовертеров/дефибрилляторов в лечении таких пациентов. Особенности критериев отбора в указанные исследования, ограниченный срок наблюдения в MADIT II (20 мес), повышение заболеваемости и низкая эффективность затрат не позволяют экстраполировать полученные данные на общую популяцию больных ХСН. В исследование COMPANION включали больных с систолической дисфункцией левого желудочка, широким комплексом QRS, указывавшим на нарушение синхронности сокращения желудочков, и сердечной недостаточностью. В этом исследовании имплантация кардиовертера/дефибриллятора в сочетании с ресинхронизацией привела к снижению смертности и заболеваемости больных тяжелой сердечной недостаточностью (см. раздел Ресинхронизация) [291]. Однако сочетание 2 методов не имело преимуществ перед ресинхронизацией по влиянию на смертность, поэтому в большинстве случаев представляется целесообразным использование более дешевого подхода, сопровождающегося меньшим риском осложнений. Имплантация кардиовертера/дефибриллятора и бивентрикулярного электрокардиостимулятора обоснована при наличии очень высокого риска внезапной смерти, который сохраняется несмотря на медикаментозную терапию и ресинхронизацию. Эффективность затрат на этот метод лечения требует дальнейшего изучения [298]. В исследовании SCD-HeFT рандомизировали 2521 больного с хронической сердечной недостаточностью и фракцией выброса левого желудочка $\leq 35\%$. Им назначали плацебо, амиодарон или имплантировали кардиовертер/дефибриллятор с одним электродом. Медиана длительности наблюдения составила 45,5 мес.

У пациентов, перенесших установку кардиовертера/дефибриллятора, выявили значительное снижение риска смерти (отношение шансов 0,77; 95% доверительный интервал 0,62-0,96; $p=0,007$) [269]. Разницы выживаемости между группами плацебо и амиодарона не отметили.

Недавно было выполнено несколько мета-анализов исследований, в которых изучалось влияние имплантации кардиовертера/дефибриллятора на общую смертность больных со сниженной фракцией выброса и симптомами ХСН [262,299,300]. Nanthakumar выявил значительное снижение смертности при использовании этого метода лечения ($n=1623$, отношение шансов 0,75, 95% ДИ 0,63-0,91, $p=0,003$). Анализ в подгруппах больных, в том числе выделенных по возрасту, не проводился. Desai и соавт. анализировали исследования, в которые включали больных с сердечной недостаточностью неишемической этиологии. У 1854 пациентов изучалась эффективность первичной профилактики. Авторы выявили снижение общей смертности при имплантации кардиовертера/дефибриллятора (относительный риск 0,69; 95% ДИ 0,55-0,87; $p=0,002$). Cleland и соавт. исключили 2 исследования (MUSTT и COMPANION), учитывая разницу их дизайна, но получили сходные результаты. Эффективность имплантируемого кардиовертера/дефибриллятора зависит от времени [301], поэтому для анализа эффективности затрат имеет значение ожидаемая длительность лечения. Соответственно, необходимо принимать во внимание возраст больного и наличие сопутствующих заболеваний. Лечение больных сердечной недостаточностью IV функционального класса изучено недостаточно (исключение составляют пациенты, которым имплантировали кардиовертер/дефибриллятор в сочетании с бивентрикулярным электрокардиостимулятором). Данных в пользу меньшей эффективности лечения у больных дилатационной кардиомиопатией нет, хотя в этой группе прогноз в целом более благоприятный, поэтому абсолютная польза может оказаться менее значительной [262].

Радиочастотная катетерная абляция

Катетерная абляция показана больным сердечной недостаточностью, страдающим реципрокными тахикардиями. Однако сведения о роли этого метода в лечении стойких желудочковых тахикардий у больных сердечной недостаточностью или подобранных больных с фибрилляцией предсердий недостаточны. В некоторых случаях он может служить дополнением к имплантации кардиовертера/дефибриллятора.

Трансплантация сердца, искусственный желудочек и искусственное сердце

Трансплантация сердца

• Трансплантация сердца является общепринятым методом лечения терминальной сердечной недостаточности. Хотя контролируемые исследования не проводились, этот метод лечения значительно увеличивает выживаемость, толерантность к физической нагрузке, трудоспособность и качество жизни по сравнению со стандартной терапией при условии адекватного отбора пациентов (класс рекомендации I, уровень доказанности C).

В настоящее время 5-летняя выживаемость больных, получающих тройную иммуносупрессивную терапию, составляет около 70-80% [302]. Примерно 2/3 больных в течение 1 года после операции возвращаются к работе на полный или сокращенный рабочий день [303].

Комбинированная терапия ингибиторами АПФ и бета-блокаторами привела к значительному улучшению исходов и качества жизни больных тяжелой сердечной недостаточностью. Благодаря этому значительное число из них удается удалить из листа ожидания трансплантации сердца.

Целесообразность трансплантации сердца следует обсуждать у больных тяжелой сердечной недостаточностью при отсутствии альтернативных методов лечения. Следует принимать во внимание наличие предикторов низкой выживаемости. Однако появление новых методов лечения привело к изменению прогностического значения показателей, которые традиционно использовали для идентификации кандидатов на трансплантацию сердца, например, $VO_2 \text{ max}$. Необходимыми условиями являются желание и согласие больного на интенсивную терапию, а также эмоциональная стабильность, которая необходима для того, чтобы справиться со многими неопределенностями, возникающими до и после трансплантации. Противопоказания к трансплантации сердца перечислены в табл. 21.

Помимо недостатка донорских органов, основной проблемой, связанной с трансплантацией сердца, является отторжение трансплантата, которое является причиной значительного числа случаев смерти в течение первого года после операции. Отдаленный прогноз определяется в основном осложнениями иммуносупрессии (инфекция, артериальная гипертензия, почечная недостаточность, злокачественные опухоли и поражение коронарных сосудов в трансплантате) [304].

Искусственный желудочек и искусственное сердце

• В настоящее время искусственный желудочек и искусственное сердце используют в период ожидания

Таблица 21. Противопоказания к трансплантации сердца

- Злоупотребление алкоголем и/или наркотиками
- Нежелание сотрудничать с врачом
- Серьезные психические заболевания, которые не удастся адекватно контролировать
- Излеченный рак при длительности наблюдения менее 5 лет
- Системные заболевания с поражением различных органов
- Неконтролируемая инфекция
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) или уровень креатинина более 250 мкмоль/л
- Стойкое повышение сопротивления легочных сосудов
- Недавно перенесенные тромбоэмболические осложнения
- Обострение язвенной болезни
- Признаки значительного нарушения функции печени
- Другие заболевания с плохим прогнозом

трансплантации, при тяжелом остром миокардите и иногда для постоянной гемодинамической поддержки (класс рекомендации IIa, уровень доказанности C).

В настоящее время бивентрикулярная поддержка возможна только с помощью внешних насосов. Длительность такого лечения ограничивается инфекционными осложнениями, поэтому метод используют в течение короткого срока (месяцы) в ожидании трансплантации сердца.

Больным сердечной недостаточностью все чаще имплантируют искусственный левый желудочек [205]. Большинству из них показана трансплантация сердца, поэтому это вмешательство обычно производится в ожидании операции. Однако из-за недостатка донорских органов у многих больных длительность лечения превышает 1 год.

В будущем возможно расширение показаний к имплантации искусственного левого желудочка за рамки показаний к трансплантации сердца. В настоящее время опубликованы небольшие серии наблюдений, в которых использование искусственного левого желудочка было конечным методом лечения. Вмешательство в основном осложняется инфекциями и тромбоэмболиями, которые ограничивают его более широкое использование [305]. В клинических исследованиях в настоящее время изучаются полностью имплантируемые устройства.

Ультрафильтрация

• Ультрафильтрацию проводят больным с застоем

Таблица 22. Выбор лекарственных средств для лечения сердечной недостаточности, связанной с систолической дисфункцией левого желудочка

Патология	Ингибитор АПФ	БРА	Диуретик	Бета-блокатор	Антагонист альдостерона	Сердечные гликозиды
Бессимптомная дисфункция левого желудочка	Показан	Если плохо переносится ингибитор АПФ	Не показан	После инфаркта миокарда	Недавно перенесенный инфаркт миокарда	При наличии фибрилляции предсердий
ХСН (II класс по NYHA)	Показан	Показан ±ингибитор АПФ	При наличии задержки жидкости	Показан	Недавно перенесенный инфаркт миокарда	а) при наличии фибрилляции предсердий; б) в случае перехода из более высокого класса при синусовом ритме
Нарастающая ХСН (III-IV класс по NYHA)	Показан	Показан ±ингибитор АПФ	Показан, комбинация диуретиков	Показан (под контролем специалиста)	Показан	Показан
Терминальная ХСН (IV класс по NYHA)	Показан	Показан ±ингибитор АПФ	Показан, комбинация диуретиков	Показан (под контролем специалиста)	Показан	Показан

крови в легких или периферическими отеками и/или тяжелой застойной сердечной недостаточностью, рефрактерной к диуретикам.

Ультрафильтрация позволяет устранить отек легких и задержку жидкости, которые не отвечают на фармакотерапию [306]. У большинства больных тяжелой ХСН эффект является временным [307].

Выбор и сроки назначения фармакотерапии

Рекомендации по выбору лекарственных средств на разных стадиях сердечной недостаточности, связанной с систолической дисфункцией левого желудочка, приведены в табл. 22. Перед началом лечения необходимо установить правильный диагноз и обсудить план лечения (см. табл. 6).

Европейские исследования показали, что в общей практике [308] и стационарах [11] ингибиторы АПФ, бета-блокаторы и особенно их комбинацию используют реже, чем необходимо.

Бессимптомная систолическая дисфункция левого желудочка

В целом чем ниже фракция выброса левого желудочка, тем выше риск развития сердечной недостаточности. Больным со сниженной систолической функцией левого желудочка (см. раздел Диагноз) рекомендуется терапия ингибитором АПФ.

Бета-блокаторы следует присоединять к терапии у больных с бессимптомной дисфункцией левого желудочка после острого инфаркта миокарда.

Сердечная недостаточность II функционального класса на фоне систолической дисфункции левого желудочка

Диагноз следует периодически пересматривать, чтобы своевременно выявить дополнительные проблемы, такие как ишемию, аритмии или поражение клапанов, которые могут вносить значительный вклад в развитие симптомов.

Без признаков задержки жидкости

Дозу ингибиторов АПФ постепенно увеличивают до целевой дозы, изучавшейся в крупных контролируемых исследованиях (табл. 13). Присоединить бета-блокатор, дозу которого увеличивают до целевой, применявшейся в крупных контролируемых исследованиях (см. табл. 18).

С признаками задержки жидкости

Диуретики в комбинации с ингибитором АПФ с последующим присоединением бета-блокатора.

В первую очередь следует назначить ингибитор АПФ и диуретик. Когда будет достигнут симптоматический эффект (например, исчезновение признаков задержки жидкости), необходимо продолжать прием ингибитора АПФ в оптимальной дозе, а затем добавить бета-блокатор. Дозу диуретика подбирают с учетом стабильности состояния больного. Чтобы избежать развития гиперкалиемии, целесообразно избегать применения калийсберегающих диуретиков перед началом лечения ингибитором АПФ. Если сохраняется гипокалиемия, то к терапии может быть

добавлен антагонист альдостерона. Добавить бета-блокатор, дозу которого титруют до целевой дозы, изучавшейся в крупных контролируемых исследованиях (см. табл. 18). Больные с синусовым ритмом, получающие сердечные гликозиды, должны продолжить их прием, если они перешли из более высокого функционального класса в низкий. Если симптомы сохраняются или нарастают, следует обсудить возможность присоединения БРА.

Нарастающая сердечная недостаточность (рис. 4)

Частые причины прогрессирования сердечной недостаточности перечислены в табл. 23. Пациенты, перешедшие из IV функционального класса в III в течение предыдущих 6 месяцев, и больные с IV функциональным классом должны принимать спиронолактон в низкой дозе (12,5-50 мг/сут). Часто назначают сердечные гликозиды. Возможно увеличение доз петлевых диуретиков или использование их комбинации (петлевой диуретик + тиазид).

Обсудить вопрос о трансплантации сердца, а также возможную пользу реваскуляризации коронарных артерий, аневризмэктомии, операции на клапанах или ресинхронизации.

Таблица 23. Основные причины прогрессирования сердечной недостаточности

Несердечные
• Невыполнение рекомендаций (прием соли, жидкости, лекарств)
• Недавно начатая сопутствующая терапия (антиаритмические средства помимо амиодарона, бета-блокаторы, НПВС, верапамил, дилтиазем)
• Инфекция
• Злоупотребление алкоголем
• Нарушение функции почек (передозировка диуретиков)
• Тромбоэмболия легочной артерии
• Артериальная гипертензия
• Нарушение функции щитовидной железы (например, амиодарон)
• Анемия
Сердечные
• Фибрилляция предсердий
• Другие наджелудочковые и желудочковые аритмии
• Брадикардия
• Ишемия миокарда (часто бессимптомная), в том числе инфаркт миокарда
• Развитие или нарастание митральной или трикуспидальной недостаточности
• Резкое снижение преднагрузки (например, в результате терапии диуретиками и ингибиторами АПФ/нитратами)

Терминальная сердечная недостаточность (больные, у которых сохраняется ХСН IV функционального класса несмотря на оптимальную терапию и правильный диагноз)

Необходимо повторно обсудить целесообразность трансплантации сердца. Помимо лекарственных средств, которые обсуждаются в предыдущих разделах, в терминальной стадии сердечной недостаточности возможна временная инотропная поддержка (внутривенные симпатомиметики, агонисты допаминергических рецепторов и/или ингибиторы фосфодиэстеразы), которую следует всегда рассматривать как промежуточный этап на пути к дальнейшему лечению.

Больным, находящимся в листе ожидания трансплантации сердца, могут потребоваться медикаментозный мост, интрааортальная контрпульсация или искусственный левый желудочек, гемофильтрация или диализ. Их следует использовать только в контексте стратегического плана длительной терапии, чтобы добиться максимальной пользы от трансплантации.

У терминальных больных следует всегда обсуждать возможность паллиативной терапии, включая применение опиоидов для купирования симптомов.

Лечение сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Вопрос о лечении больных ХСН и нормальной фракцией выброса левого желудочка остается мало изученным. Продолжаются споры по поводу частоты сердечной недостаточности, обусловленной изолированной диастолической дисфункцией. Хотя результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что среди пожилых больных с симптомами сердечной недостаточности процент пациентов с нормальной систолической функцией левого желудочка может достигать 35-45%, тем не менее частота диастолической дисфункции у таких пациентов остается неопределенной.

Сердечная недостаточность, сопровождающаяся сохраненной фракцией выброса левого желудочка, и сердечная недостаточность, обусловленная диастолической дисфункцией, не являются синонимами. Первый диагноз предполагает наличие нормальной фракции выброса левого желудочка, а не нарушений его диастолической функции.

Для установления диагноза изолированной диастолической сердечной недостаточности необходимо подтвердить нарушение диастолической функции, что может быть трудным при фибрилляции предсердий.

Причины сердечной недостаточности, обусловленной диастолической дисфункцией, включают в себя ишемию миокарда, артериальную гипертензию, гипертрофию миокарда, констрикцию миокарда/пе-

ФК NYHA	Выживаемость/заболеваемость	Симптомы
I	Продолжить лечение ингибитором АПФ или назначить БРА в случае плохой переносимости ингибитора АПФ; после ИМ продолжить прием антагониста альдостерона и добавить бета-блокатор	Снизить дозу диуретика или отменить его
II	Ингибитор АПФ в качестве препарата первой линии/БРА в случае плохой переносимости ингибитора АПФ; добавить бета-блокатор и антагонист альдостерона после инфаркта миокарда	± диуретик в зависимости от наличия задержки жидкости
III	Ингибитор АПФ + БРА или только БРА при плохой переносимости ингибитора АПФ Бета-блокатор Добавить антагонист альдостерона	+ диуретики + сердечные гликозиды в случае сохранения симптомов
IV	Продолжить лечение ингибиторами АПФ/БРА Бета-блокатор Антагонист альдостерона	+ диуретики + сердечные гликозиды + обсудить возможность временной внутривенной инотропной поддержки

Рис. 4. Фармакотерапия ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка.

Алгоритм следует рассматривать как пример того, как можно принимать решения при прогрессировании сердечной недостаточности. Возможна индивидуальная коррекция схемы лечения

рикарда. Необходимо идентифицировать указанные причины и проводить соответствующее лечение.

Следует также выявлять факторы, способствующие развитию сердечной недостаточности, в первую очередь предупреждать развитие тахикардий и по возможности восстанавливать синусовый ритм. Важное значение имеет контроль частоты сердечных сокращений. Подходы к лечению сходны с таковыми у больных без сердечной недостаточности [309].

Фармакотерапия сердечной недостаточности с нормальной фракцией выброса левого желудочка или диастолической дисфункцией

Приводимые рекомендации являются в значительной мере спекулятивными, так как сведения о подходах к лечению больных с нормальной фракцией выброса левого желудочка или диастолической дисфункцией ограничены (класс рекомендации IIa, уровень доказанности C): причина заключается в том, что таких больных исключали практически из всех контролируемых исследований.

В настоящее время не доказано, что у больных с первичной диастолической сердечной недостаточностью эффективна какая-либо определенная фармакотерапия. В исследовании DIG [238] терапия дигоксином вызывала некоторое снижение суммарной частоты смерти и госпитализаций по поводу сердеч-

ной недостаточности у больных с сердечной недостаточностью и сохранной фракцией выброса левого желудочка. Ингибирование ренин-ангиотензиновой системы кандесартаном в исследовании CHARM Preserved [110] привело к небольшому снижению сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и значительному снижению частоты госпитализаций, в то время как смертность не изменилась. В этих исследованиях не проводилась объективная оценка диастолической функции, поэтому в целом они не позволяют сделать вывод о влиянии лечения на диастолическую дисфункцию. Сердечная недостаточность в большинстве случаев является следствием коронарной болезни сердца и/или артериальной гипертензии, поэтому логичнее исключить эти заболевания и назначать соответствующее лечение.

1. Ингибиторы АПФ могут улучшить расслабление и растяжимость сердца и оказывать благоприятное влияние на диастолическую функцию в отдаленном периоде за счет антигипертензивного действия и регресса гипертрофии и фиброза.
2. Диуретики необходимы при задержке жидкости, однако использовать их следует осторожно, так как значительное снижение преднагрузки приводит к уменьшению ударного объема и сердечного выброса.

3. Бета-блокаторы могут быть использованы для уменьшения частоты сердечных сокращений и увеличения длительности диастолы.
4. По той же причине могут быть использованы антагонисты кальция типа верапамила [311]. В некоторых исследованиях верапамил вызывал улучшение состояния больных гипертрофической кардиомиопатией [312].
5. БРА в высоких дозах могут снижать частоту госпитализаций [310].

В целом лечение больных с сохранной фракцией выброса левого желудочка/диастолической дисфункцией остается трудной задачей, а результаты его часто оказываются неудовлетворительными. Одна из основных проблем заключается в том, что изолированная диастолическая дисфункция встречается редко и обычно сочетается с нарушением систолической функции. Сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка/диастолической дисфункцией может быть обусловлена различными причинами, а подходы к ее лечению в контролируемых исследованиях не изучались, что не позволяет предложить четкий алгоритм борьбы с этим состоянием.

Лечение сердечной недостаточности у пожилых людей

Сердечная недостаточность наблюдается в основном у пожилых людей. В эпидемиологических исследованиях медиана возраста больных составляла около 75 лет. В пожилом возрасте у пациентов часто выявляют сопутствующие заболевания, в том числе артериальную гипертензию, почечную недостаточность, хроническую обструктивную болезнь легких, сахарный диабет, инсульт, артрит и анемию. Такие больные получают различные лекарственные средства, что повышает риск взаимодействия и ухудшает приверженность к лечению. Как правило, их исключают из рандомизированных исследований. Кроме того, у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью когнитивная функция снижена по сравнению с таковой у здоровых людей [313]. Соответственно, при выборе методов лечения сердечной недостаточности в пожилом возрасте необходимо учитывать наличие сопутствующих состояний.

Подходы к лечению систолической дисфункции сердца у пожилых людей соответствуют таковым у пациентов более молодого возраста. Однако использовать сердечно-сосудистые средства следует более осторожно, учитывая нарушения их фармакокинетических и фармакодинамических свойств. Иногда необходимо снижение доз лекарственных препаратов.

Особое значение имеет дисфункция почек, так как

некоторые широко используемые сердечно-сосудистые средства, такие как ингибиторы АПФ и дигоксин, выводятся в неизмененном виде с мочой (см. расчет клиренса креатинина в табл. 3).

Другими факторами, затрудняющими лечение, являются диастолическая дисфункция, подавление барорецепторной функции и склонность к ортостатической гипотонии.

Малоподвижный образ жизни, который приводит к уменьшению костной массы, а также ограничение потребления калорий и белка дополнительно осложняют лечение пожилых людей с сердечной недостаточностью.

Ингибиторы АПФ и БРА

Ингибиторы АПФ и БРА в целом эффективны и хорошо переносятся у пожилых людей. Учитывая увеличение риска развития артериальной гипотонии и замедление выведения большинства ингибиторов АПФ, терапию рекомендуется начинать с низкой дозы и по возможности проводить под контролем АД в положении лежа и стоя, функции почек и сывороточных уровней калия. При выполнении указанных мер предосторожности терапия возможна в амбулаторных условиях.

Диуретическая терапия

У пожилых людей тиазиды часто неэффективны в связи со снижением скорости клубочковой фильтрации. Уменьшение скорости всасывания и биодоступности или увеличение скорости выведения тиазидов или диуретиков может привести к замедленному началу эффекта, увеличению длительности и иногда уменьшению выраженности действия. С другой стороны, диуретики часто вызывают ортостатическую гипотонию и/или дальнейшее ухудшение функции почек. У пожилых людей гиперкалиемия развивается чаще при комбинированной терапии антагонистом альдостерона и ингибитором АПФ или НПВС и коксибами.

Бета-блокаторы

Применение бета-блокаторов на удивление хорошо переносятся пожилыми людьми, если их не назначают при наличии противопоказаний, таких как поражение синоатриального узла, атриовентрикулярная блокада и обструктивная болезнь легких. Бета-блокаторы, которые в настоящее время рекомендуют применять для лечения сердечной недостаточности, выводятся путем метаболизма в печени, поэтому снижение их дозы у больных со сниженной функцией почек не требуется. Однако начинать лечение бета-блокаторами следует с низкой дозы и постепенно увеличивать ее в течение длительного срока.

Пожилой возраст сам по себе не является основанием для отказа от применения бета-блокаторов.

Сердечные гликозиды

Пожилые люди более чувствительны к нежелательным эффектам дигоксина. Этот гликозид выводится в основном в активном виде почками, поэтому его период полувыведения увеличивается в 2-3 раза у людей в возрасте старше 70 лет. У пациентов с повышенным сывороточным уровнем креатинина лечение следует начинать с низких доз.

Вазодилататоры

Вазодилататоры, такие как нитраты и гидралазин или их комбинацию, следует назначать осторожно, учитывая риск развития гипотонии.

Сведения об эффективности и безопасности этих препаратов у пожилых больных сердечной недостаточностью ограничены.

Аритмии

• У больных с аритмиями необходимо распознавать и устранять факторы, способствующие их развитию, улучшать функцию сердца и подавлять активность нейрогуморальных систем с помощью бета-блокаторов, ингибиторов АПФ и, возможно, антагонистов рецепторов альдостерона (класс рекомендации I, уровень доказанности C).

При сердечной недостаточности часто наблюдаются наджелудочковые и желудочковые аритмии. Доля внезапной смерти в структуре летальности составляет около 40-50%; она снижается по мере прогрессирования сердечной недостаточности [314]. Важную роль в развитии аритмий играют структурные изменения сердца, ишемия миокарда и нейрогормональная активация. Факторами, способствующими развитию аритмий, являются электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомагниемия и гиперкалиемия), нежелательные эффекты лекарственных средств (например, некоторых антагонистов кальция и антиаритмических препаратов) на насосную функцию сердца или его электрическую стабильность, интоксикация сердечными гликозидами и сопутствующие заболевания (например, гипертиреоз и заболевания легких).

Желудочковые аритмии

• Применение антиаритмических средств оправдано только у больных с тяжелыми клинически явными желудочковыми тахикардиями; препаратом выбора является амиодарон (класс рекомендации IIa, уровень доказанности B) [266,268].

• Широкое применение антиаритмических средств при бессимптомной желудочковой экстрасистолии

или нестойкой желудочковой тахикардии нецелесообразно (см. раздел Антиаритмические средства).

• Имплантация кардиовертера/дефибриллятора показана больным сердечной недостаточностью и угрожающими жизни желудочковыми аритмиями (фибрилляцией желудочков или стойкой желудочковой тахикардией) и подобранным больным высокого риска внезапной смерти (класс рекомендации I, уровень доказанности A) [295,296,315,316].

Фибрилляция предсердий

• У больных персистирующей фибрилляцией предсердий возможна электрическая кардиоверсия, хотя ее результаты зависят от длительности сохранения нарушения ритма и размера левого предсердия (класс рекомендации IIa, уровень доказанности B).

• У больных с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью и/или сниженной функцией левого желудочка для сохранения синусового ритма следует применять только амиодарон (класс рекомендации I, уровень доказанности C) и, если возможно, дофетилид (класс рекомендации IIa, уровень доказанности B) [270].

• При отсутствии симптомов для контроля частоты сердечных сокращений возможно применение бета-блокаторов, сердечных гликозидов или их комбинации (класс рекомендации I, уровень доказанности B). При наличии симптомов у больных с систолической дисфункцией препаратами выбора являются сердечные гликозиды (класс рекомендации IIa, уровень доказанности C). У больных с сохранной фракцией выброса левого желудочка может применяться верапамил (класс рекомендации IIa, уровень доказанности C).

• При отсутствии противопоказаний у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий следует всегда применять антикоагулянты (класс рекомендации I, уровень доказанности C).

• Подходы к лечению пароксизма фибрилляции предсердий не зависят от наличия сердечной недостаточности. Стратегию терапии выбирают с учетом симптомов и стабильности гемодинамики [309].

У больных с персистирующей фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью, особенно тяжелой, преимущества восстановления и сохранения синусового ритма перед контролем частоты сердечных сокращений не доказаны [317,318]. Развитие фибрилляции предсердий при ХСН ухудшает прогноз [319,320].

Амиодарон может восстановить синусовый ритм и улучшить результаты электрической кардиоверсии.

При постоянной форме фибрилляции предсердий (если кардиоверсия не проводилась или оказалась неэффективной) наиболее важное значение

имеет контроль частоты сердечных сокращений (класс рекомендации IIa, уровень доказанности C). Если дигоксин и варфарин применяются в комбинации с амиодароном, то может потребоваться коррекция их доз.

Систолическая дисфункция левого желудочка в сочетании со стенокардией или артериальной гипертензией

При наличии стенокардии

1. Необходимо оптимизировать проводимую терапию, например, бета-блокаторами.
2. Добавить длительно действующие нитраты.
3. Добавить амлодипин или фелодипин в случае отсутствия эффекта.
4. Обсудить возможность реваскуляризации коронарных артерий.

При наличии артериальной гипертензии

1. Оптимизировать дозы ингибиторов АПФ, бета-блокаторов и диуретиков.
2. Добавить спиронолактон или БРА, если они не были назначены ранее.
3. При отсутствии эффекта назначить дигидропиридиновые антагонисты кальция второго поколения.

Наблюдение (см. табл. 24)

- Организованная система специализированной помощи больным сердечной недостаточностью приводит к уменьшению симптомов, частоты госпитализаций (класс рекомендации I, уровень доказанности A) и смертности (класс рекомендации IIa, уровень доказанности B).

В рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что структурированный подход к лечению улучшает его результаты, включая качество жизни и выживаемость [232.321-325]. Однако в некоторых исследованиях польза его не была доказана [326-329]. Изучались различные модели (клиники сердечной недостаточности, привлечение к наблюдению медсестер и/или телефонные контакты, мультидисциплинарная помощь, расширенная помощь на дому и телемониторирование). Остается неясным, какая из них имеет преимущества. Большинство успешных моделей предполагали привлечение специально обученных медсестер, способных наблюдать больных сердечной недостаточностью; такой

Таблица 24. Рекомендуемые компоненты помощи больным (класс рекомендации I, уровень доказанности C)

- Мультидисциплинарный подход
- Тщательное наблюдение (первый осмотр в течение 10 дней после выписки)
- Плановая выписка
- Повышение доступности медицинской помощи
- Оптимизация фармакотерапии в соответствии с рекомендациями
- Раннее выявление симптомов (например, с помощью телемониторирования)
- Гибкая диуретическая терапия
- Интенсивное обучение
- Стационарное и амбулаторное лечение
- Поведенческие стратегии
- Устранение препятствий к приверженности к лечению

подход оказался оправданным с точки зрения эффективности затрат [323]. Представляется вероятным, что оптимальная модель будет зависеть от ситуации, сложившейся в определенном регионе, и имеющегося бюджета, а также целевой популяции больных (например, группы пациентов, выделенные с учетом тяжести сердечной недостаточности, возраста, сопутствующих заболеваний и наличия систолической дисфункции левого желудочка, или все больные сердечной недостаточностью).

Неплановые госпитализации больных сердечной недостаточностью могут быть связаны с медицинскими осложнениями (например, неконтролируемая гипертензия, инфекции, анемия, нарушение функции почек), внешними (отсутствие социальной поддержки), поведенческими (низкая приверженность к лечению, несоблюдение диеты и др.) и другими факторами (преждевременная выписка, неадекватное лечение, обучение или наблюдение больных) [330].

Хотя можно согласовать общие принципы ведения больных сердечной недостаточностью (например, все они должны получать необходимые консультации), однако организацию помощи следует адаптировать к потребностям группы больных и имеющимся средствам. В зависимости от региональной системы охраны здоровья необходимо определить, кто должен осуществлять те или иные компоненты медицинской помощи. Важную роль могут играть медсестры и другие медицинские работники.

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* 1971;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 programme: a 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. Schaefelberger 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. Wheelton 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, Fetis 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: Fishman 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 diastolic heart failure 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. Mancina 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, Krieger 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 auscultation 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 cardiomyopathy: evaluation 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-ray. *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 pro-brain 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 function. A 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, Burkoff 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 adjustment. *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 hypertension. *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 prognosis. *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 dysfunction. *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, D'Hondt 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. Diamopoulos I, Tsintzas OK, Daganou M et al. Contribution of lung function to exercise 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, Olivetto 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, Klingenhoben 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, Mangiacavalli 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 men: morbidity, 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, placebo-controlled, 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. Dahlöf 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 ischemic 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 patient-groups 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 dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *Eur Heart J* 2003;24:552-559.
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 trial⁴the 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, D'Alloia 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 infarction. *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. Baretto 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 transplant? Truth 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. Fukumachi K, Inoue M, Doi K et al. Device-based left ventricular geometry change for heart failure treatment: developmental work and current status. *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, Slotwimer 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 report 1999. *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, Huijter 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, Kjeksus 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.



**Ирина Ефимовна
Ганелина**

В мае 2006 г. исполнилось 85 лет видному ученому-кардиологу профессору Ирине Ефимовне Ганелиной. В 1939 году И. Е. Ганелина поступила в I Ленинградский медицинский институт, в 1941-1942 гг. во время блокады Ленинграда, совмещала учебу в институте с работой медсестры в госпитале. Награждена медалью "За оборону Ленинграда". В 1944 г. окончила II Московский медицинский институт и была оставлена в аспирантуре.

И.Е. Ганелина начала врачебную деятельность в клинике Э.М. Гельштейна, продолжала в Ленинграде в клинике Г.Ф. Ланга, под руководством которого в 1947 г. защитила кандидатскую диссертацию. С 1950 по 1991 г. работала в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН на базе клиники, возглавлявшейся М.В. Черноруцким и Б.В. Ильинским, одновременно проводила экспериментальные исследования в лаборатории В. Н. Черниговского. В 1957 г. защитила докторскую диссертацию "Интероцептивные влияния с желудочно-кишечного тракта на сердце (клинико-экспериментальное исследование)". В 1964 году возглавила лабораторию экспериментальной и клинической кардиологии этого института.

В декабре 1964 г. И. Е. Ганелиной и сотрудниками лаборатории на базе Покровской (бывшей больницы им. В. И. Ленина) была создана одна из первых в России специализированная инфарктная служба с палатой интенсивного наблюдения (ПИН), которой И. Е. Ганелина руководит по настоящее время, являясь профессором (с 1994 г.) Медицинской академии последипломного образования Санкт-Петербурга и (с 1992 г.) ведущим научным сотрудником Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН. Клинические наблюдения, экспериментальные данные, полученные за эти годы, обобщены врачами больницы, научными сотрудниками И. Е. Ганелиной более чем в 300 работах в центральной медицинской печати России и за рубежом, в 6

монографиях и специальных сборниках, 23 диссертациях (из них 5 докторских). Многие исследования проведены совместно с научно-исследовательскими и учебными учреждениями Санкт-Петербурга и других городов (Институт физиологии РАН, ИЭМ, СПбГУ, Институт рентгенологии, Геофизическая обсерватория - Борок, Институт органического синтеза, Институт эндокринологии - Прага, Институт кибернетики - Киев и др.).

Основные монографии и сборники, в которых изложены результаты этих работ, широко известны: "Обмен липидов и атеросклероз" (1965), "Острый период инфаркта миокарда" (1970), "Ишемическая болезнь сердца" (1977), "Индивидуальные особенности организма и ишемическая болезнь сердца" (1975) "Острые формы коронарной недостаточности" (1989), "Атеросклероз коронарных артерий и ишемическая болезнь сердца" (2004). Важнейшие результаты работы коллектива сотрудников относятся к проблемам больничной летальности при остром инфаркте миокарда (ОИМ), разработке на основании клинических и экспериментальных данных классификации кардиогенного шока (1966), проблемам внезапной смерти на фоне ОИМ, патогенезу жизнеопасных аритмий, их профилактике, методике реанимационных мероприятий.

На основании характерной ЭКГ картины (электро-механическая диссоциация) одновременно с австралийскими кардиологами была впервые (в 1967 г.) осуществлена диагностика наружного разрыва сердца при ОИМ. Одними из первых в стране (начало 80-х гг.) была применена тромболитическая терапия на догоспитальном этапе ОИМ, доказано благоприятное влияние на течение ОИМ перидуральной анестезии и ее противоаритмическая эффективность. Еще в 1971 году разработана программа ранней реабилитации больных ОИМ. В проспективных наблюдениях особое внимание уделялось значению перена-

пряжения нервной системы, индивидуальным психологическим особенностям, характеру профессиональной деятельности для возникновения и течения ишемической болезни сердца (ИБС). Проведены исследования, касающиеся особенностей нарушения обмена липидов, состояния свертывающей системы крови и мероприятий, способствующих их нормализации при стабильных и нестабильных формах ИБС. Выявлены факторы риска и особенности течения ИБС и ОИМ у женщин в менопаузальном возрасте. Впервые (1975) обнаружены ритмы суточного распределения случаев возникновения ОИМ с пиком в ранние утренние часы. Впервые обнаружено, что состояние внешней среды (гелио-геофизические факторы) влияет не столько на частоту возникновения ОИМ, сколько на частоту развития его основных осложнений. Результаты исследований И.Е. Ганелиной и ее сотрудников неоднократно докладывались на международных и российских съездах, в том числе в программном докладе на I Международном съезде по внезапной смерти во Флоренции в 1969 г.

В начале 70-х гг. Президиум АМН выдвинул И.Е. Ганелину на должность директора Ленинградского института кардиологии, однако этому назначению воспрепятствовал лично секретарь Ленинградского обкома КПСС Г.В. Романов.

Клинический опыт ведения и лечения больных ИБС, и особенно ОИМ, накопленный за эти годы, передавался и передается практическим врачам И.Е. Ганелиной и сотрудниками в Санкт-Петербурге и других городах на Северо-Западе, в Сибири, на Сахалине, в Казахстане. С середины 60-х годов на рабочих местах в ПИН прошли практику многие врачи вновь создававшихся ПИН Ленинграда и других городов России.

И.Е. Ганелина – член президиума Санкт-Петербургского кардиологического общества им. Г. Ф. Ланга, почетный кардиолог России.

Медицинская общественность России поздравляет И.Е. Ганелину с замечательным юбилеем и желает ей здоровья и новых творческих успехов.

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 повторов.
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 заливок). В случае сравнения диаграмм следует указывать достоверность различий.** В тексте статьи следует указать места для желательного размещения графиков, схем и рисунков.
10. К статье необходимо приложить резюме размером не более 2/3 стандартной машинописной страницы. Резюме должно содержать полное название статьи, фамилии и инициалы авторов. Текст резюме оригинальных работ необходимо структурировать с указанием подзаголовков: цель, материал и методы, основные результаты, заключение. В резюме обзора достаточно отразить основные идеи. В конце резюме должны быть представлены 5-6 ключевых слов статьи и сокращенное название статьи для оформления колонтитулов. Редакция будет благодарна авторам за предоставление, помимо обязательного резюме на русском языке, также и английского его перевода.
11. При обработке материала используется система единиц СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.
12. Статья должна быть тщательно выверена автором: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В заголовке работы и резюме необходимо указывать международное название лекарственных средств, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.
13. Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены. В сноске к цитатам указывается источник: автор, название, издание, год, том, номер, страницы.
14. Список литературы должен быть напечатан через двойной интервал, на отдельном листе, каждый источник – с новой строки под порядковым номером. Список литературы можно составить как в порядке цитирования авторов, так и по алфавиту.
15. В списке литературы должны быть обязательно приведены: по книгам – фамилии авторов, их инициалы, полное название книги, место и год издания; по журналам и сборникам – фамилии авторов, их инициалы, полное название статьи, год, том, страницы. В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.
16. В библиографическом описании полный перечень авторов указывается, если общее число авторов не превышает четырех человек. Если число авторов более четырех, достаточно привести фамилии трех первых авторов, после чего, для отечественных публикаций необходимо указать «и др.», для зарубежных публикаций – «et al.».
17. Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии со списком литературы. Упоминаемые в статье авторы должны быть приведены обязательно с инициалами, расположенными перед фамилией. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.
18. Редакция имеет право направить статью экспертам в области обсуждаемой в статье темы для независимой (анонимной) научной экспертизы (научного редактирования). Заключение и рекомендации научного редактора могут быть направлены авторам для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа авторов на запрос редакции, редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.
19. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статью, 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.

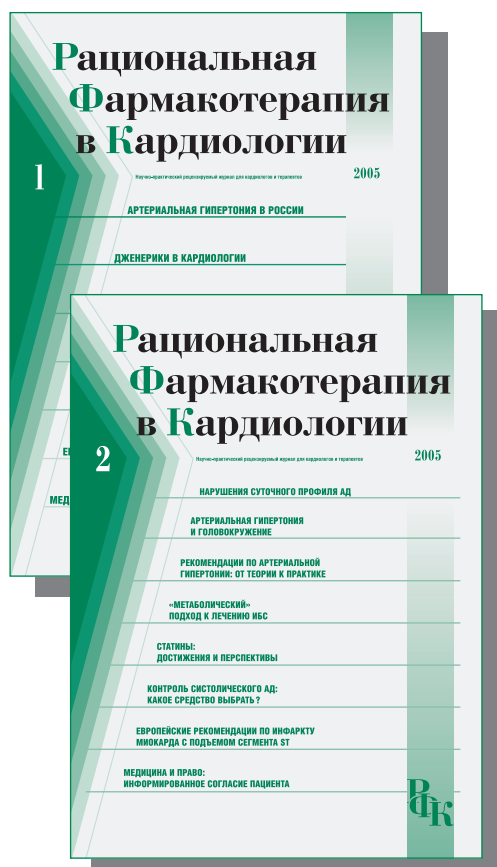
Статьи следует направлять по адресу:

Адрес редакции:

110990 Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 123

тел.: (495) 625-37-49

E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru rpc@sticom.ru



Уважаемые Читатели!

Кроме подписки на журнал «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» через агентство «Роспечать», Вы можете оформить подписку на первое полугодие 2007 года через издательство.

Вид подписки	Стоимость 1 номера	Стоимость подписки на 1-е полугодие 2007 года (2 номера)
Для индивидуальных подписчиков	120 руб	240 руб
Для предприятий и организаций	210 руб	420 руб

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ЗАО Внешторгбанк Розничные услуги

(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Платательщик (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

Платательщик (подпись) _____



ПОДПИСКА НА ПЕРВОЕ ПОЛУГОДИЕ 2007 г

Уважаемые Читатели!

Вы можете оформить подписку на первое полугодие 2007 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 по территории РФ 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



Кордафлекс® РД 40мг

НИФЕДИПИН: ТАБЛЕТКИ С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Качество швейцарских часов



Новое
для приема **Раз в День**



Оптимальный выбор при лечении АГ у пожилых больных



Кордафлекс® 20мг

НИФЕДИПИН: ТАБЛЕТКИ РЕТАРД

Кордафлекс РД®

Рег. № ЛС-001219 от 03.02.2006

- **Форма выпуска.** Таблетки нифедипина с контролируемым высвобождением 40 мг по 10 и 30 штук в упаковке.
- **Применение и дозы.** 1 раз в сутки по 1-2 таблетки.
- **Показания к применению.** Артериальная гипертензия. Стабильная стенокардия (стенокардия напряжения), постинфарктная стенокардия, а также вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала).

Кордафлекс® 20 мг

Рег. № П №012475/02 25.11.2003

- **Форма выпуска.** Таблетки нифедипина ретард 20 мг по 30 и 60 штук в упаковке.
- **Применение и дозы.** 2 раза в сутки по 1-2 таблетки.
- **Показания к применению.** Артериальная гипертензия. Стабильная стенокардия (стенокардия напряжения), постинфарктная стенокардия, а также вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала).

- **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к нифедипину или любому другому компоненту препарата. Выраженная артериальная гипотензия с риском коллапса при сердечно-сосудистом шоке с дыхательными проявлениями. Нестабильная стенокардия. Инфаркт миокарда с левожелудочковой недостаточностью.
- **Побочное действие.** Гиперемия кожных покровов, артериальная гипотензия, периферические отеки, тахикардия.
- **Предупреждения.** У больных пожилого возраста начальную дозу следует снизить в 2 раза. Возможно лечение Кордафлексом РД и 20 мг беременных женщин. Следует избегать назначения Кордафлекса в период лактации.

Представительство АО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) г. Москва
123242 Москва, Красная Пресня, 1-7. Тел: (495) 363-39-66 Факс: (495) 956-22-29
E-mail: moscow@egis.ru WEB: www.egis.ru

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



**ЭНАМ[®]**
Эналаприла Малеат

2.5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг

В гармонии с Вашим сердцем

Осуществляет эффективный контроль АД в течение суток

Защита органов-мишеней: сердца, сосудов, почек

Оказывает благоприятный эффект при метаболических нарушениях

Снижает риск сердечно-сосудистых осложнений

