

ЭФФЕКТИВНАЯ Фармакотерапия в кардиологии и ангиологии

№ 1
февраль 2008

Нарушения сердечного ритма при беременности

Терапия ишемической болезни сердца

Алкогольная кардиомиопатия

тема номера:

НЕОТЛОЖНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Зокардис®

зофеноприл таб. 7,5 мг; 30 мг № 28

- Максимальное кардиопротективное действие
- Оптимальная антигипертензивная активность
- Максимальное снижение смертности при ОИМ



**МГНОВЕННОЕ РЕШЕНИЕ –
СПАСЕННАЯ ЖИЗНЬ!**



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



25-26 МАРТА 2008 ГОДА

Всероссийский форум

Вопросы неотложной кардиологии 2008

Организаторы конференции:

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Всероссийское научное общество кардиологов
Московский Государственный медико-стоматологический институт

Организатор выставочной экспозиции КАРДИОЭКСПО 2008



В ПРОГРАММЕ ФОРУМА

Острый коронарный синдром:

- ОКС без подъема сегмента ST
- ОКС с подъемом сегмента ST
- антикоагулянты и дезагреганты
- ингибиторы АПФ при ОИМ
- место статинов в лечении ИМ

Острая сердечная недостаточность:

- классификация ОСН
- кардиогенный шок
- современные методы лечения ОСН

Нарушения ритма сердца:

- терапия аритмий на догоспитальном этапе
- фибрилляция предсердий
- обмороки
- профилактика нарушений сердечного ритма

Неотложные состояния при артериальной гипертензии:

- классификация и диагностика гипертонических кризов
- неосложненные гипертонические кризы
- неврологические осложнения гипертонического криза

Тромбоэмболия легочной артерии:

- эпидемиология ТЭЛА
- тромболитическая терапия ТЭЛА
- антикоагулянты в терапии ТЭЛА

Сердечно-легочная реанимация:

- новые рекомендации по СЛР Американской ассоциации сердца
- дифференцированный подход к СЛР на догоспитальном этапе
- роль респираторной поддержки в СЛР

Экстренная кардиохирургия:

- хирургические методы восстановления просвета коронарного сосуда
- хирургическое лечение ОСН

Запланировано проведение секций и сателлитных симпозиумов:

- | | |
|---|--|
| • неотложные состояния при артериальной гипертензии | • тромбоэмболия легочной артерии |
| • острый коронарный синдром | • хирургическое лечение ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности |
| • острая сердечная недостаточность | • антиагрегантная и антикоагулянтная терапия |
| • нарушение ритма сердца | |

Место проведения: Москва, Дом ученых РАН, ул. Пречистенка, д.16

**По вопросам участия в выставочной экспозиции и спонсорской поддержки
обращаться в компанию «Медфорум». Телефон: (495) 234 07 34**

Информационные спонсоры:



**ВЕСТНИК
СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ**

Миссия журнала. Создание такого издания должно способствовать своей деятельностью и публикациями развитию и материализации идеи гармоничного сочетания интересов государства, бизнеса, медицинской общественности и потребителей услуг здравоохранения для улучшения качества жизни и здоровья населения России; привлечению внимания социума (а не только медицинской общественности) к состоянию системы здравоохранения и социальным проблемам россиян, связанным с медико-демографическими факторами (рождаемость, смертность, распространение социально-значимых заболеваний), формированию повсеместной потребности в здоровом образе жизни.



Здравоохранение сегодня:

государственная политика, экономика, менеджмент в области кардиологии и ангиологии

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Оценка и расчет затрат на лечение основных заболеваний и побочных эффектов.

Анализ схем лечения с позиции качества жизни пациента и совокупных затрат общества

Клиническая эффективность лечения: компромисс между качеством и стоимостью

Фармакоэкономический анализ в терапии различных заболеваний

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Стандартизация и качество медицинской помощи

Клинико-экономический анализ медицинских вмешательств (с использованием стандартов, протоколов, формуляров, клинических руководств)

Эффективность и безопасность лекарственных средств

Клинические и эпидемиологические исследования

НЕПРЕРЫВНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ВРАЧЕЙ

Медицинская кафедра: инновации, технологии, методики

Практические школы и лекции для лечащих врачей

Симпозиум по проблеме

Обзоры, рефераты, дайджесты, зарубежный опыт

ФОРУМ (Календарь медицинских мероприятий)

Медицинские специализированные мероприятия

Международные проекты, исследования.

Зарубежные новости медицины и фармации

СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ БИЗНЕСА

Социально-значимые заболевания (статистика, прогнозы, эпидемиология)

Валеология и профилактика заболеваний (социальная реклама)

Адресная помощь социально-незащищенным и декретированным группам населения

Формирование новой социальной потребности в здоровом образе жизни

КОМПАНИИ И ИХ ПРОДУКЦИЯ

Производитель лекарственных средств: марка качества (новости, интервью, обзоры стратегий, маркетинговые программы фармацевтических компаний). Фармакологический справочник - информация о современных препаратах (фармакологическое действие, показания, противопоказания, способ применения и дозы)

Основные рубрики журнала ЭФ

Здравоохранение сегодня
Фармакоэкономика
Эффективная фармакотерапия
Доказательная медицина
Качественная клиническая практика

Непрерывное образование врачей
Наука
Компании и их продукция
Социальная ответственность бизнеса
Форум

СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ (8500 экз.)

Бесплатное распространение издания по управлениям здравоохранения, медицинским учреждениям, медицинским вузам, НИИ, коммерческим медицинским центрам, страховым и фармацевтическим компаниям, аптечным сетям, дистрибьюторским фирмам, прямая адресная доставка лечащим врачам Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Ростова-на-Дону, Новосибирска с использованием базы данных редакции и технологий call центров, раздача издания врачам и медицинским специалистам в обмен на заполненную анкету на всех специализированных медицинских мероприятиях. На журнал можно подписаться в редакции, направив заявку по e-mail: podpiska@webmed.ru

Специализированное распространение

- Управления здравоохранения регионов России
- Главные кардиологи 7 федеральных округов
- Главные кардиологи 78 субъектов РФ
- Реестр врачей кардиологов и ангиологов России
- ЛПУ (отделения кардиологии, кардиореанимации, ангиологии)
- Кардиологические клинические больницы, диспансеры, центры
- Кардиохирургические центры
- Детские кардиологические центры
- Поликлинические кардиологические отделения
- Центры медицинской профилактики
- Областные и республиканские кардиологические центры
- Детские кардиологические отделения в ЛПУ
- В рамках программы "Непрерывное образование врачей" (медицинские вузы: кафедры кардиологии, ангиологии, курсы повышения квалификации)
- Страховые медицинские компании и их клиенты (ЛПУ)
- Научно-исследовательские институты и их филиалы
- Научные кардиологические и ангиологические общества

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЖУРНАЛА

Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, первичных и вторичных артериальных гипертензий, сердечной недостаточности, пороков сердца, атеросклероза сердца и сосудов, облитерирующих тромбангиитов, геморроя и других), новые диагностические и лечебно-профилактические технологии, современные подходы к медикаментозному и оперативному лечению.

Современные алгоритмы диагностики заболеваний сердца, основные инструментальные исследования: ЭХО-КГ, коронарография, скintiграфия миокарда и т.д. Стандарты лекарственной терапии при основных сердечно-сосудистых заболеваниях и редко встречающейся патологии сердца и сосудов.

Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением: эссенциальная (первичная) гипертензия, вторичные гипертензии.

Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения, нестабильная стенокардия, стенокардия с документально подтвержденным спазмом (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия), острый инфаркт миокарда, атеросклеротический кардиосклероз, острый коронарный синдром.

Легочное сердце, тромбоэмболия легочной артерии, легочная гипертензия. Эндокардиты, миокардиты, перикардиты Кардиомиопатии: дилатационная, гипертрофическая, констриктивная.

Нарушения сердечного ритма: атрио-вентрикулярная блокада и блокада ножки пучка Гиса, синдром преждевременного возбуждения желудочков (WPW-синдром), пароксизмальные тахикардии, фибрилляция и трепетание предсердий, экстрасистолия.

Хроническая сердечная недостаточность, острая левожелудочковая недостаточность.

Нарушение липидного обмена, семейная гиперлипидемия.

Врожденные и приобретенные пороки сердца.

Современные перспективы хирургических технологий в кардиологии.

Детская кардиология.

Опухоли сердца.

Цереброваскулярные болезни: субарахноидальное кровоизлияние, инфаркт мозга, церебральный атеросклероз, последствия цереброваскулярных болезней.

Болезни артерий, артериол и капилляров: атеросклероз, синдром Рейно, облитерирующий тромбангиит, эмболия и тромбоз артерий, диабетическая ангиопатия.

Болезни вен: флебит и тромбоз вен, варикозное расширение вен нижних конечностей, эмболия и тромбоз вен, геморрой, постфлебитический синдром.

Медицинская техника в кардиологии и ангиологии.



Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

В кардиологии и ангиологии

Редакция журнала

руководитель проекта **А. Синичкин**
(e-mail: sinmed@mail.ru)

шеф-редактор **Е. Стойнова**
(e-mail: stoinova@mail.ru)

арт-директор **Д. Иллин**

дизайнер **Г. Шингарев**

корректор **И. Суровцева**

набор **Е. Виноградова**

менеджер по рекламе **Е. Пересторонина**
(e-mail: medproekt@webmed.ru)

подписка и распространение **Т. Кудряшова**
(e-mail: podpiska@mail.ru)

Редакционный совет

С.Н. Терещенко,
научный редактор журнала

И. Жиров,
медицинский редактор

Г.П. Арутюнов

С.А. Бойцов

М.Г. Глезер

С.П. Голицин

П.Я. Довгалецкий

В.С. Задионченко

Д.А. Затейщиков

Р.С. Карпов

А.И. Коротков

А.И. Мартынов

Р.И. Стрюк

А.Л. Сыркин

С.В. Шалаев

Е.В. Шляхто

И.С. Явелов

контактная информация

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д.1, стр.3, офис 3515
Тел. (495) 234-07-34
www.webmed.ru

Тираж 14000 экз.

Перепечатка материалов разрешается
только с письменного разрешения редакции

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
N 106-7705Л от 8.09.2005 г.

№ 1 февраль 2008

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

здравоохранение сегодня

Людмила Гончарова: «Кардиологи нужны народу, а кардиологическая служба – стране». Интервью с главным внештатным специалистом по кардиологии отдела лечебно-профилактической помощи Министерства здравоохранения Республики Мордовия **6**

тема номера: неотложная кардиология

И.С. Явелов

Современные подходы к антитромботическому лечению больных с острой окклюзией коронарной артерии **10**

стандарты лечения

Е.Н. Данковцева, Д.А. Затейщиков

Зофеноприл в лечении ишемической болезни сердца **16**

Основные положения рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению больных острыми коронарными синдромами без подъема сегмента ST **22**

лекции для врачей

О. М. Драпкина

Проблема алкогольной кардиомиопатии **30**

клиническая эффективность

С.Н. Терещенко, И.В. Касицина, А.В. Голубев

Эсмолол – уникальный бета-адреноблокатор ультракороткого действия **36**

клинические исследования

**Р.И. Стрюк, Ю.М. Бухонкина, Я.В. Брыткова,
Д.У. Шоикимова, Л.Н. Павлова**

Биспролол в лечении сложных нарушений сердечного ритма при беременности **42**

Первое сравнительное испытание Crestor™ и Lipitor®

В конце января компания AstraZeneca объявила о начале нового клинического испытания SATURN, в котором проводят сравнение эффективности препаратов Crestor™ (розувастатин) в дозировке 40 мг и Lipitor® (аторвастатин) в дозировке 80 мг в отношении прогрессирования атеросклероза у пациентов групп высокого риска.

Проект SATURN (Study of Coronary Atheroma by InTravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin) – многоцентровое двойное слепое клиническое испытание IIIb фазы продолжительностью 104 недели с использованием внутрисосудистого ультразвукового обследования с участием 1300 больных в 170 медицинских центрах.

Первые пациенты будут включены в исследование, завершение которого запланировано на 2011 г., в конце этого месяца. SATURN является частью обширной исследовательской программы GALAXY компании AstraZeneca, в которой

принимает участие более 63 тыс. пациентов из 55 стран мира. В рамках проекта GALAXY уже были проведены исследования ASTEROID и METEOR. Так, в ходе ASTEROID было подтверждено регрессирование коронарного атеросклероза у пациентов с данным заболеванием при применении розувастатина. Согласно результатам METEOR, розувастатин также может способствовать задержке прогрессирования кардиосклероза у больных с его начальными признаками. В настоящее время Crestor одобрен в более чем 90 странах и был назначен свыше 11 млн пациентам во всем мире. За первые 9 месяцев 2007 г. общими-ровой объем продаж Crestor достиг порядка 2 млрд дол. США, увеличившись на 30% по сравнению с аналогичным периодом 2006 г. Данные как клинических, так и постмаркетинговых испытаний свидетельствуют, что розувастатин обладает благоприятным профилем безопасности, как и другие маркируемые статины.

Источник: Remedium.ru

Гиперлипидемия может быть предиктором типа атеросклеротических бляшек

Кальцифицированные атеросклеротические бляшки обуславливают независимое и дополнительное повышение риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с традиционными факторами риска.

Для изучения взаимосвязи между возрастом, традиционными факторами риска и кальцифицированными атеросклеротическими бляшками Udo Hoffmann (Гарвардская медицинская школа, Бостон, Массачусетс, США) с коллегами провели кросс-секционное исследование с участием 195 пациентов с болью в грудной клетке, но без анамнеза ИБС. При обследовании методом контрастной компьютерной томографии исследователи показали, что только 5,6% пациентов не имели кальцифицированных бляшек. Также оказалось, что достоверными предикторами выраженности не-кальцифицированных бляшек были гиперлипидемия и семейный анамнез ИБС.

Источник: Solvay-Pharma

Антигипертензивная терапия и низкая приверженность пациентов к лечению

В исследовании пациентов с ИБС показано, что недостаточный контроль АД обусловлен неспособностью врачей усилить антигипертензивную терапию и низкой приверженностью пациентов к лечению. Michael Ho (Denver Veterans Affairs Medical Center, Колорадо, США) с соавторами проанализировали медицинскую документацию 10447 пациентов с ИБС, включенных в систему медицинского обслуживания штата Колорадо. У большинства пациентов был достигнут адекватный контроль АД (САД менее 140 мм рт. ст.), который сохранялся на протяжении всего периода наблюдения (в среднем 4,5 года). Пациенты, у которых адекватный контроль АД не был достигнут, характеризовались низкой приверженностью к приему медикаментозных препаратов, кроме того, у этих пациентов на протяжении периода наблюдения не наблюдалось интенсификации медикаментозной терапии (под которой понималось увеличение дозы какого-либо препарата, либо добавление еще одного антигипертензивного препарата).

Источник: Cardiosite.ru

Дефицит витамина Д и риск сердечно-сосудистых заболеваний

Дефицит витамина Д ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у людей с артериальной гипертензией. Thomas Wang (Harvard Medical School, Boston, Massachusetts) с соавторами проанализировали данные 1739 потомков участников Фрамингемского исследования, средний возраст которых составил 59 лет, и которые исходно не имели сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследователи выявили, что те из них, у кого уровень маркеров витамина Д в крови был ниже 15 нг/мл (что классифицируется как дефицит витамина Д), характеризуются увеличением в 2 раза риска инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и инсульта в течение следующих 5 лет по сравнению с теми, у кого уровни витамина Д нормальные.

Исследователи оценивали состояние обмена витамина Д путем измерения уровней 25-дигидроксивитамина Д. В целом у 28% исследуемой популяции

оказался дефицит витамина Д, а 9% имели тяжелый дефицит витамина Д. В течение периода наблюдения средней продолжительностью 5,4 года, у 120 пациентов развилось первое сердечно-сосудистое осложнение. У пациентов с дефицитом витамина Д частота развития сердечно-сосудистых событий составила 8,9%, а у пациентов с более высокими уровнями – 4,4%, что соответствует относительному риску 2,04.

При анализе подгруппы пациентов с артериальной гипертензией, оказалось, что у этих пациентов при наличии дефицита витамина Д риск увеличивается более значимо по сравнению с лицами с нормальным артериальным давлением и дефицитом витамина Д (2,13 и 1,04).

Авторы приходят к заключению о необходимости изучения роли коррекции витамина Д профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Источник: Cardiosite.ru

Эффективность диуретиков у пациентов с АГ и метаболическим синдромом

При повторном подгрупповом анализе результатов исследования ALLHAT получены данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с АГ и метаболическим синдромом диуретики также эффективны, как и ИАПФ и антагонисты кальция.

Joshua Barzilay (Kaiser Permanente of Georgia, Tucker, США) с соавторами проанализировали исходы 8013 пациентов с метаболическим синдромом по сравнению с 9502 пациентами без этого состояния.

Выявлено, что в течение 4 лет наблюдения относительные риски сердечно-сосудистых осложнений, смертности, терминальных заболеваний почек в обеих

группах были сходными независимо от того, принимали ли они диуретик (хлорталидон, антагонист кальция (амлодипин) или ИАПФ (лизиноприл). У пациентов с метаболическим синдромом вероятность развития сердечной недостаточности оказалась в 1,31 раза выше, а риск сердечно-сосудистых событий в 1,19 раза выше при приеме ИАПФ по сравнению с диуретиками. Частота развития новых случаев сахарного диабета в группе пациентов с метаболическим синдромом при приеме этих трех медикаментов практически не различалась и составила 17,1%, 16,0% и 12,6% соответственно.

Источник: Cardiosite.ru

Полиморфизм гена металлопротеиназы

Американские исследователи выявили полиморфизм гена металлопротеиназы, который достоверно связан с риском ИБС и является носителем мутаций, определяющих эффективность лечения статинами.

Marc Sabatine (Гарвардская медицинская школа, Бостон, Массачусетс, США) с коллегами изучили частоту полиморфизма этого гена Ala227Pro во взаимосвязи с ИБС в двух независимых когортах, за которыми осуществляли наблюдение в течение 5 лет.

В обеих когортах, включавших 2421 и 1565 мужчин, перенесших инфаркт миокарда и гомозиготных по полиморфизму Ala227Pro и получавших плацебо, наблюдалось достоверное повышение риска фатальной ИБС и нефатального инфаркта миокарда по сравнению гетерозиготными пациентами с отношениями шансов 2,12 и 1,72, соответственно. В обеих когортах у лиц гомозиготных по полиморфизму Ala227Pro вероятность развития фатальных коронарных событий достоверно снижалась на фоне применения статинов.

Источник: Cardiosite.ru

Предикторы высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений

У пациентов с субклиническим атеросклерозом предикторами высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений являются низкий уровень ЛПВП и повышение фибриногена.

Manfredi Rizzo (University of Palermo, Италия) с коллегами в специально отобранной группе, включавшей 150 пациентов, проанализировали пятилетние исходы, ассоциированные с традиционными факторами риска и двумя маркерами воспаления: С-реактивным белком и фибриногеном. Пациентов в исследование отбирали при наличии низких уровней ЛПВП и субклинического атеросклероза. В течение 5 лет сердечно-сосудистые события развились у 31 (21%) участников. После коррекции с учетом сопутствующих факторов оказалось, что достоверными предикторами развития сердечно-сосудистых заболеваний являются высокие уровни фибриногена (отношение шансов 6,3 при уровне >350 мг/дл по сравнению с более низкими уровнями), низкий уровень ЛПВП (отношение шансов 1,4 при ЛПВП <35 мг/дл по сравнению с более высокими уровнями) и семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (отношение шансов 4,5).

Источник: Cardiosite.ru

Вероятность развития новых случаев фибрилляции предсердий

В исследовании VALUE показано, что у пациентов с АГ, получающих антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА), вероятность развития новых случаев фибрилляции предсердий ниже, чем у пациентов с АГ, принимающих антагонисты кальция. В исследовании VALUE приняло участие 15 245 пациентов с АГ, рандомизированных в группы валсартана и амлодипина.

В течение периода наблюдения, средней продолжительностью 4,2 года, новые случаи фибрилляции предсердий развились у 3,67% пациентов группы валсартана и 4,34% пациентов группы амлодипина, соответствующая частота персистирующей фибрилляции предсердий составила 1,35% и 1,97%, соответственно. При учете всех сопутствующих факторов оказалось, что валсартан снижал риск новых случаев фибрилляции предсердий на 17%, а риск персистирующей фибрилляции предсердий – на 32% по сравнению с амлодипином.

Источник: Cardiosite.ru

Эффект комбинированной терапии симвастатином и фенофибратом

В исследовании DIACOR показано, что лечение фибратами усиливает положительные эффекты терапии статинами у пациентов с сахарным диабетом и смешанной дислипидемией.

Joseph Muhlestein (University of Utah, Salt Lake City, США) провели исследование с участием 300 пациентов со смешанной дислипидемией и сахарным диабетом 2 типа и без ИБС. После периода отмыва продолжительностью 6-8 недель участники исследования были рандомизированы в группы симвастатина 20 мг в день, фенофибрата 160 мг в день или комбинации этих препаратов.

Через 12 недель лечения на фоне комбинированной терапии, уровень ЛПНП типа В снизился достоверно более значительно по сравнению обоими вариантами монотерапии, на 33,9, 27,7 и 21,5 мг/дл, соответственно. Также на фоне комбинированной терапии отмечено достоверно более значимое снижение уровня ЛПОНП и повышение ЛПВП. Авторы исследования пришли к заключению о более значимом положительном эффекте комбинированной терапии симвастатином и фенофибратом по сравнению с монотерапией.

Источник: Cardiosite.ru

Людмила Гончарова: «Кардиологи нужны народу, а



Это мнение разделяет каждый кардиолог России, что не удивительно. Вряд ли найдется много противников и среди наших сограждан, далеких от кардиологии и медицины вообще, поскольку заболевания сердечно-сосудистой системы по-прежнему удерживают первое место в «черном рейтинге» причин, которые чаще всего приводят к летальному исходу, как в России, так и мире в целом. Тем не менее, реорганизация отечественной системы здравоохранения в последние годы приобретает несколько специфический характер для кардиологической службы и всех ее подопечных – уже выявленных и потенциальных пациентов. Спорные вопросы и ситуации более заметны, что называется «на местах» – вдали от мегаполисов, где есть крупные медицинские центры. Примером тому может служить Мордовия – республика с населением менее миллиона человек, расположенная в Поволжском регионе. О достижениях и проблемах, истории и перспективах развития кардиологической службы республики региональному корреспонденту журнала «Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии» Галине Кондаревой рассказывает главный внештатный специалист по кардиологии отдела лечебно-профилактической помощи Министерства здравоохранения Республики Мордовия, к.м.н. Людмила Никитична ГОНЧАРОВА.

Людмила Никитична, чтобы получить представление о вашей службе, пожалуй, стоит начать с истории. Когда она сформировалась, и какие основные этапы ее развития вы бы выделили?

Официально датой появления в нашей республике кардиологической службы принято считать 1966 год, когда на базе Мордовской республиканской клинической больницы было организовано кардиоревматологическое отделение с первоначальной мощностью на 60 коек. В МРКБ отделение просуществовало вплоть до 1975 года, когда оно было перемещено в Городскую клиническую больницу № 4 Саранска. 1979 год определил самостоятельность кардиологической службы, т.к. именно в этом году произошло разделение кардиоревматологии на кардиологию и ревматологию. Первой заведующей кардиологического отделения в республике была Валентина Семеновна Назарова. Но в 1985 году назрела необходи-

мость открытия дополнительного кардиологического отделения на базе МРКБ для оказания специализированной помощи населению из сельских районов Мордовии. Его возглавила Галина Михайловна Напалкова, кардиолог высшей категории, удостоенная впоследствии почетного звания «Заслуженный врач республики». Она была замечательным человеком, причем с выдающимися организаторскими способностями, и стала первым внештатным главным кардиологом республики Мордовии, поскольку штатным расписанием республиканского Минздрава такая должность не предусмотрена до сих пор. С приходом Галины Михайловны в Мордовии практически, а не официально, появилась полноценная кардиологическая служба, сформировался костяк настоящих специалистов своего дела. Именно благодаря Напалковой, у нас стали внедряться самые передовые на тот момент диагности-

ческие и клинические методы. Такие, например, как чрезпищеводная кардиостимуляция, метод суточного мониторирования ЭКГ на аппарате «Лента-МТ» и многие, многие другие.

Что представляет собой кардиологическая служба в настоящее время?

Сразу оговорюсь, что окончательные итоги работы за 2007 год еще не подведены. Но на начало прошлого года, в республике работало 69 кардиологов, из которых 14 врачей имели высшую квалификационную категорию, 19 – первую и 8 кардиологов – вторую категорию. В республике было развернуто 410 кардиологических коек, которые расположены в трех клинических базах Саранска и три отделения на базе центральных районных больниц. В Саранске основную экстренную помощь по кардиологии оказывает городская больница «Скорой медицинской помощи»,

кардиологическая служба – стране»

где развернуты два отделения экстренной кардиологии. Для оказания в основном плановой помощи городскому населению на базе Городской больницы № 4 имеются три отделения: кардиология, отделение нарушения ритма и проводимости, кардиохирургия. В республиканской клинической больнице функционирует кардиологическое отделение на 60 коек для оказания специализированной помощи сельскому населению. Три кардиологических отделения сохранились и принимают больных в Рузаевской, Краснослабодской и Комсомольской центральных районных больницах. Для получения дополнительного лечения, особенно после инфаркта миокарда, в Республике Мордовия имеются два отделения реабилитации постинфарктных больных и кардиологический санаторий «Мокша». Для пациентов с нарушением мозгового кровообращения также имеется возможность реабилитации в двух отделениях восстановительного лечения больницы. И совсем недавно, в 2007 году, на базе МРКБ в рамках Европейской программы по реабилитации больных после нарушения мозгового кровообращения открыт Республиканский центр по реабилитации данной категории больных для восстановления профессиональных навыков и социально-бытовой адаптации. Кроме того, у нас имеется кардиохирургическое отделение, позволяющее проводить практически самое современное лечение больных с сердечно-сосудистой патологией. Я думаю, что также необходимо отметить, что ставки кардиологов по-прежнему есть в 13 поликлиниках Саранска. В консультативно-поликлиническом отделении

МРКБ есть не только врач кардиолог, но и врач антигипертензиолог и аритмолог. Отмечу, что деление на пациентов республиканского и городского значения – довольно условно. При необходимости, больной может пройти нужное ему лечение в любой из перечисленных клиник, где есть для этого необходимое оборудование, специалисты и условия. Добавлю, что при необходимости для получения высокотехнологической помощи у нас есть возможность направлять своих пациентов в ведущие кардиологические центры страны. Мы очень тесно сотрудничаем с Научным центром сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева,

Научным кардиологическим центром им. А.Л. Мясникова и др. – по соответствующим квотам. Однако на фоне всего перечисленного, к сожалению, приходится констатировать, что имеется тенденция к сокращению как ставок-кардиологов в амбулаторной сети, так и к уменьшению мест в кардиологических стационарах. Также происходит отток высококвалифицированных кадров, ввиду не скорректированной нагрузки на врачей-кардиологов амбулаторной сети: увеличилось число пациентов – до 30 за смену (мы никому не отказываем), не отрегулирован в правовом плане временной интервал – до 15 минут на пациента, а также не урегулированы эконо-



Кардиоревматологическое отделение
в Городской клинической больнице № 4 Саранска



Григорий Арутюнов: «ОЦЕНИВАЮ УРОВЕНЬ РОССИЙСКОЙ КАРДИОЛОГИИ КАК ОЧЕНЬ ВЫСОКИЙ»

17 января 2008 г. в Саранске прошла межрегиональная научно-практическая конференция «Современные принципы диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний» и образовательный семинар по высоким технологиям в кардиологии. Мероприятия проводились в рамках школы Всероссийского научного общества кардиологов, и в них приняли

участие научно-педагогические работники медицинского факультета Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, Российского государственного медицинского университета, а также врачи-терапевты, врачи общей практики и кардиологи государственных и муниципальных учреждений здравоохранения Мордовии. В частности, на конференции с лекцией о современных возможностях диагностики и лечения атеросклероза и ишемической болезни сердца выступил заведующий кафедрой терапии Российского государственного медицинского университета, д.м.н. профессор Г.П. АРУТЮНОВ. Профессор высказал свое мнение о кардиологической службе Мордовии специально для нашего журнала:

«Не берусь судить об уровне кардиологической службы Мордовии. Я здесь всего второй раз. Могу лишь сказать, что не разделяю позицию тех, кто привык плакаться и стенать о том, как у нас все плохо и безобразно. Я весьма однозначно оцениваю уровень российской кардиологии в целом как очень высокий. Пора избавиться от непонятно откуда взявшегося комплекса неполноценности. Конечно, мы несколько уступаем своим западным коллегам по темпам внедрения самых передовых технологий. Было бы нелепо это отрицать. Однако по уровню образованности, знаний, профессионализма, практического опыта и сопричастности к технологиям мирового уровня наши врачи нисколько им не уступают. Это одинаково справедливо как в отношении кардиологов из столичных медицинских центров и институтов, так и тех, кто работает в провинции. Замечу, что это – не квасной патриотизм, а объективная оценка реальности.

Я нередко выступаю с лекциями, участвую в семинарах и симпозиумах, причем в самых разных уголках России. Судя по тем вопросам, которые задают региональные кардиологи, а также по их количеству, могу утверждать, что амплитуда интересов наших специалистов очень обширна. По существу, на таких мероприятиях идет взаимный обмен собственным опытом, анализ опыта отечественных и зарубежных коллег – обе стороны получают новую информацию, которую смогут применить в своей практике. Относительно этой конференции хочу сказать, что во вступительных словах министра здравоохранения республики Мордовия прозвучали не столько красивые и абстрактные политические лозунги, к чему мы все уже привыкли, сколько очень разумные и вполне конкретные вещи. Например, о снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний за счет проведения практически тотальной диспансеризации населения, о том, какие новые технологии еще внедряет и собирается внедрить местное руководство для достижения такой достойной цели. Это как раз и есть деятельная поддержка, а в итоге – увеличение продолжительности жизни людей и повышение ее качества».

мические вопросы: высококвалифицированные специалисты поставлены в крайне неудобное экономическое положение, что очень досадно.

Как выглядит статистика распространённости сердечно-сосудистых заболеваний в Мордовии?

К сожалению, общее количество выявленных больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями с каждым годом увеличивается, и сегодня этот показатель составляет около 16 тысяч человек. Вряд ли специалистам что-то скажут абсолютные цифры, поэтому приведу показатели на тысячу человек взрослого населения: 227,7 – это всего сердечно-сосудистых заболеваний, 60 – с острой ишемической болезнью сердца, 24,5 – со стенокардией, 55,2 – с артериальной гипертензией, 2,2 – с острым инфарктом миокарда. Радует, что число больных с повторным инфарктом миокарда за последние годы остается на одном уровне – 0,3 на тысячу населения. По предварительным данным, в 2007 году уменьшилась смертность от сердечно-сосудистой патологии.

Для улучшения эпидемиологической ситуации по сердечно-сосудистым заболеваниям в республике приняты и реализуются целевые программы. В частности, еще в 2001 году была принята целевая Программа по артериальной гипертензии, которая позволила проанализировать эпидемиологическую ситуацию в республике по гипертонической болезни. Мы участвовали в мониторинге артериальной гипертензии в рамках федеральной Программы, в районах республики провели скрининг по артериальной гипертензии. Сотрудниками кафедры медицинского факультета подготовлены и внедрены научно-обоснованные программы алгоритмов диагностики и лечения пациентов с повышенным уровнем артериального давления с учетом национальных особенностей

республики. В республике организованы и функционируют 32 школы для пациентов с артериальной гипертонией. Большое внимание уделяется профилактическим мероприятиям – проведение программ на местном радио и телевидении по здоровому образу жизни, выпуск брошюр и памяток для населения. С 2008 года мы будем принимать участие в регистре артериальной гипертонии для динамического контроля общения больного и врача, а также лечебной деятельности врачебного персонала амбулаторной службы. Мне хочется высказать признательность Елене Владимировне Ощепковой, руководителю лаборатории профилактики артериальной гипертонии Российского кардиологического научно-производственного комплекса, в оказании помощи и поддержки в разработке профилактических программ по артериальной гипертонии и участия в регистре. Кроме того, в республике реализуются программы по атеросклерозу, острому коронарному синдрому, выявлению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Я думаю, что озвучу мнение многих специалистов, если скажу, что у нас созрели все условия для открытия кардиологического диспансера в республике и хочется надеется, что мы найдем поддержку у членов Правительства Республики Мордовия, и этот вопрос решится положительно.

Людмила Никитична, высокие технологии предполагают и соответствующий уровень специалистов, которые с ними работают. Где проходят подготовку кардиологи для Мордовии?

Без лишней скромности могу сказать, что практически все кардиологи, которые работают в республике проходили обучение на базе медицинского факультета Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева. Уже начиная с младших курсов, студенты начинают знакомиться с основами кардиологии. На

кафедре факультетской терапии они проходят цикл по кардиологии, на госпитальной терапии введены дополнительные циклы по реабилитационной и интервенционной кардиологии. Большим достижением для нашего медицинского факультета явилось открытие клинической ординатуры по кардиологии, теперь мы уже практически через два года сможем получить квалифицированного специалиста. Также у нас в республике имеются все условия для повышения квалификации уже работающих специалистов. Факультет постдипломного образования совместно с Министерством здравоохранения РМ регулярно проводят сертификационные циклы и циклы переподготовки. Кроме того, необходимо учитывать и постоянное участие наших врачей во Всероссийских и международных конгрессах и конференциях. Медицинский факультет МГУ им. Н.П.Огарева давно и успешно наладил научное сотрудничество с российскими и зарубежными научно-медицинскими центрами и институтами в области кардиоваскулярной медицины. В настоящее время я могу утверждать, что кардиологи как амбулаторной, так и стационарной служб имеют достаточно высокую квалификацию и на первом плане стоит повышение уровня знаний врачей первичного звена амбулаторной службы. Мы крайне признательны членам ВНОК, которые находят время посетить нашу республику с лекциями по актуальным вопросам кардиологии, поскольку это позволяет получить информацию для практически всех врачей терапевтического профиля. Согласно Национальному проекту «Здоровье», основной объем медицинской помощи должны оказывать врачи первичного звена. Я не сомневаюсь в компетенции врачей-терапевтов, но нельзя на их плечи взваливать неподъемный груз кардиологических проблем. Ведь кардиологиче-

ская служба включает и отдельные дисциплины: аритмологию, пороки сердца, антигипертензиологию, кардиохирургию. Наша служба не может существовать без дополнительных диагностических обследований. Внедрение современного диагностического оборудования, внедрение новых методов диагностики требуют от врача кардиолога постоянного обучения, потому не только необходимо знать о современных методах диагностики, но и уметь дать их интерпретацию. Мое мнение: врачам-терапевтам крайне сложно ориентироваться в тонкостях нашей профессии.

Людмила Никитична, что может предложить ваша служба своим пациентам на месте из арсенала кардиохирургии и высокотехнологических операций?

Республика Мордовия становится высокотехнологическим регионом в области кардиологии. Отделение кардиохирургии на базе Городской больницы № 4 в настоящее время имеет возможность проводить оперативные вмешательства по поводу постановки стентов, имплантации искусственных клапанов, проводятся операции по поводу врожденных пороков. С ноября прошлого года мы проводим аорто-коронарное шунтирование. Кардиохирургическое лечение в настоящее время может получить любой житель нашей республики. Но, учитывая высокую потребность в данном виде помощи, планируется открытие дополнительного кардиохирургического отделения на базе вновь открывающегося нового комплекса Мордовской республиканской клинической больницы в конце 2008 года. Новые корпуса МРКБ к 2010 году станут основной клинической базой для развертывания одного из сосудистых центров, которые открываются во всех регионах России по федеральной Программе улучшения оказания помощи больным с цереброваскулярной патологией. 

И.С. ЯВЕЛОВ,
д.м.н., профессор
НИИ физико-химической
медицины

Современные подходы к антитромботическому лечению больных с острой окклюзией коронарной артерии

Возникновение стойкой окклюзии коронарной артерии, как правило, ведет к появлению трансмуральной ишемии миокарда с возникновением определенных клинических симптомов (обычно включающих боль или дискомфорт в грудной клетке) и достаточно продолжительных подъемов сегмента ST на ЭКГ. В результате у большинства больных возникает некроз (инфаркт) миокарда (ИМ).

Однако при достаточно быстром исчезновении окклюзии сосуда признаки ИМ могут и не появиться. Соответственно, вне зависимости от того, каким окажется окончательный диагноз, основные усилия должны быть направлены на скорейшее восстановление коронарного кровотока. Поэтому развившееся состояние на ранних этапах оказания медицинской помощи обозначают как острый коронарный синдром со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ (ОКС/ПСТ). Под этим понимают недавнее возникновение клинических симптомов, предположительно связанных с острой ишемией миокарда, в сочетании с достаточно выраженными смещениями сегмента ST вверх от изоэлектрической линии как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ, которые сохраняются более 20 минут (1-3).

Основной причиной прекращения кровотока по коронарной артерии является тромб, образующийся на месте поврежденной атеросклеротической бляшки. Вместе с тем существуют и бессимптомные окклюзии коронарных артерий. Очевидно, что диагноз в этих

случаях можно поставить только при коронарной ангиографии и говорить о неотложном лечении подобных больных не приходится. Кроме того, прекращение коронарного кровотока не всегда приводит к появлению подъемов сегмента ST на ЭКГ или они достаточно быстро исчезают. Определить показания к реперфузионному лечению у таких больных без срочной коронарной ангиографии невозможно. Наконец, острая окклюзия коронарной артерии может быть связана не только с прогрессированием коронарного атеросклероза (обострением коронарной болезни сердца), но и с расслоением аорты, возникновением эмболии и рядом других достаточно редких причин. На практике указанные случаи диагностировать сложно, особенно в ранние сроки заболевания, когда надо быстро принимать решение о целесообразности и способе реперфузионного лечения. Обследование больных с подозрением на нетипичную причину окклюзии коронарной артерии стоит начать с ультразвукового исследования аорты и коронарной ангиографии, а тромболитическая терапия во многих подобных случаях может оказаться неэффективной или противопоказанной.

Многолетнее изучение эффективности и безопасности устранения тромботической окклюзии коронарной артерии с помощью введения фибринолитиков показало, что чем раньше начинается реперфузионное лечение, тем выше его эффективность. Так, по совокупным данным 22-х рандомизированных контролируемых клинических ис-

следований, включавших в совокупности 50246 человек, введение стрептокиназы или эквивалентных ей по эффективности режимов тромболитической терапии в первый час после возникновения заболевания за 35 суток позволяло предотвратить 65 случаев смерти на каждую 1000 леченных больных (4). При начале лечения через $\geq 1-2$ часа эта цифра составила 37, через $\geq 2-3$ часа – 26, через $\geq 3-6$ часов – 29, а через $\geq 6-12$ часов – 18. При надлежащем отборе больных польза тромболитической терапии намного превосходила опасность геморрагических осложнений: по совокупным данным на каждую 1000 леченных больных возникало 4 дополнительных инсульта (из них: 2 смертельных, 1 инвалидизирующий и 1 неинвалидизирующий) и примерно 7 серьезных внечерепных кровотечений, в т.ч. угрожающие жизни и требующие переливания крови (5). Поэтому настоятельно рекомендуется предпринять все усилия, чтобы уменьшить время от появления симптомов окклюзии коронарной артерии до начала реперфузионного лечения. И хотя положительное влияние на смертность несомненно при начале лечения в первые 12 часов заболевания (и даже позднее, если сохраняются проявления окклюзии сосуда или развился кардиогенный шок), в идеале предложено стремиться к тому, чтобы общее время ишемии миокарда не превышало 2-х часов. Очевидно, что один из способов достичь этой цели – догоспитальное введение фибринолитика. Так, в рандомизированных контролируе-

мых исследованиях, включавших в совокупности более 6500 больных в сроки не позднее 6 часов от начала заболевания, догоспитальная тромболитическая терапия давала возможность начать лечение в среднем на 60 минут раньше, чем начало введения фибринолитика в стационаре. Этот выигрыш во времени позволил дополнительно предотвратить примерно 16 смертей на каждую 1000 больных за время лечения в стационаре и 21 – в ближайший месяц (6-8). Такая закономерность подтверждается и в более широкой клинической практике (9). Поэтому в настоящее время догоспитальному тромболизису отдается предпочтение, причем введение фибринолитика рекомендуются начать как можно быстрее, в пределах 30 минут после приезда бригады неотложной медицинской помощи или прибытия больного в стационар, если догоспитальное введение фибринолитика невозможно (2, 3). Альтернативный подход к восстановлению проходимости коронарной артерии – чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ – прямая коронарная ангиопластика и стентирование) – считается предпочтительным, если время от первого контакта с медицинским персоналом до раздувания баллона в коронарной артерии не превысит 90 минут или имеются противопоказания к тромболитической терапии.

Эффективность медикаментозной терапии больных с острой окклюзией коронарной артерии можно повысить за счет совершенствования антитромботического лечения. Так, хорошо документирована польза применения более современных фибринолитиков. В крупном контролируемом исследовании GUSTO-1 использование 1,5-часовой инфузии алтеплазы в пределах 6 часов от начала заболевания в сравнении со стрептокиназой позволяло предотвратить еще 10 смертельных исходов на каждую 1000 леченных больных ценой дополнительного возникновения примерно 2-х геморрагических инсультов. При этом уменьшилась и частота серьезных осложнений (сердечной недостаточности, стойкой артериальной гипотензии, кардиогенного шока,

атриовентрикулярных блокад высокой степени, асистолии, серьезных аритмий) (10, 11). Аналогичного преимущества можно ожидать от тенектеплазы (12).

Кроме того, установлено, что добавление к фибринолитику (стрептокиназе) ацетилсалициловой кислоты позволяет почти в два раза увеличить положительное влияние лечения на смертность и при этом серьезно не повышает частоту кровотечений (13,14). Ацетилсалициловая кислота обладает положительным воздействием на смертность и при отсутствии реперфузионного лечения. Она также необходима при ЧКВ, а потому является стандартным компонентом лечения всех больных ОКС/ПСТ, у которых нет противопоказаний (1-3). В последние годы стало очевидно, что дополнительную пользу приносит добавление к ацетилсалициловой кислоте второго антиагреганта (клопидогрела). В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании COMMIT/CCS-2, включавшем 45852 больных без ограничения возраста, применение клопидогрел до 4-й недели заболевания или более ранней выписки (в среднем 2 недели) позволяло дополнительно предотвратить 9 неблагоприятных исходов (смерть, рецидив ИМ, инсульт) на каждую 1000 леченных больных (15). Этот эффект был достигнут за счет достоверного уменьшения общей смертности (6 на каждую 1000 леченных больных) и рецидивов ИМ (3 на каждую 1000 леченных больных). Такое кратковременное использование клопидогрела оказалось достаточно безопасным – частота серьезных кровотечений не увеличилась. При этом пользу от добавления к ацетилсалициловой кислоте клопидогрела получали как больные, которым вводился фибринолитик, так и оставшиеся без реперфузионного лечения. По данным не столь крупного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования CLARITY-TIMI 28 (3491 человека), добавление клопидогрела к ацетилсалициловой кислоте у больных не старше 75 лет, получавших тромболитическую терапию, позволяет предотвратить реокклюзию коро-

нарной артерии, кровоснабжающей зону ИМ, а также уменьшить частоту сохраняющегося тромбоза сосуда в ближайшую неделю после начала лечения (16). Этому воздействию соответствует меньшая частота ишемических осложнений. Кроме того, если в ближайшие дни после тромболитической терапии возникает необходимость в ЧКВ, применение клопидогрела, начатое в ранние сроки заболевания, способствует снижению риска тромботических осложнений не только до вмешательства, но и в ближайший месяц после него (17). Достаточно крупных клинических исследований добавления клопидогрела к ацетилсалициловой кислоте в случаях, когда для восстановления проходимости коронарных артерий используется не тромболитическая терапия, а ЧКВ (первичные ангиопластика и стентирование), не проводилось. Однако с учетом опыта, накопленного при выполнении этих процедур при других формах коронарной болезни сердца, рекомендуется, как можно раньше принять внутрь увеличенную дозу клопидогрела – 300 и даже 600 мг (3, 18). Таким образом, клопидогрел представляется желаемым дополнением к ацетилсалициловой кислоте в ранние сроки ОКС/ПСТ вне зависимости от способа реперфузионного лечения за исключением случаев, когда в ближайшие дни может быть выполнена операция коронарного шунтирования (2, 3). Такой подход дает возможность немного уменьшить вероятность неблагоприятного исхода и в случаях, когда более эффективное (реперфузионное) лечение заболевания по каким-то причинам не проводилось. При этом безопасность начала применения препарата в увеличенной дозе (однократно внутрь 300 мг) продемонстрирована только у больных не старше 75 лет, которым проводилась тромболитическая терапия. Соответственно, у лиц старше 75 лет, которым в ближайшее время не планируется выполнить ЧКВ, предлагают начинать лечение со стандартной дозы, рекомендуемой для длительного использования (75 мг). Максимальная изученная длительность применения клопидогрела



Таблица. Одноразовое введение эноксапарина и фондапаринукса при тромболитической терапии и исходы за 30 суток: анализ подгрупп в исследованиях ExTRACT-TIMI 25 и OASIS-6.

Эноксапарин (ExTRACT-TIMI 25)	Фондапаринукс (OASIS-6)
Стрептокиназа	
n=4139	n=4561
подгруппа, стратификация	подгруппа в подгруппе
сравнение с НФГ ≈48 ч	сравнение с плацебо
↓ риска смерти и ИМ на 13% (16 на 1000)	↓ риска смерти и ИМ на 21% (28 на 1000)
крупные кровотечения не ↑	крупные кровотечения не ↑
Алтеплаза, тенектеплаза	
n=16 367	n=875
подгруппа, стратификация	подгруппа в подгруппе
сравнение с НФГ ≈48 ч	сравнение с НФГ ≈48 ч
↓ риска смерти и ИМ на 18% (22 на 1000)	↓ риска смерти и ИМ на 18% (23 на 1000)
крупные кровотечения немного ↑	крупные кровотечения не ↑
Ангиопластика, стент (не первичные)	
можно на фоне эноксапарина	нужен НФГ (схема не отработана)
Примечание. НФГ – нефракционированный гепарин.	

в сочетании с ацетилсалициловой кислотой после тромболитической терапии или при отсутствии реперфузионного лечения составляет 4 недели. Продление лечения двумя антиагрегантами оправдано как минимум после ЧКВ (в особенности после стентирования). Максимальная изученная продолжительность применения клопидогрела в этой ситуации не превышает 1 года (2, 3, 18).

До недавнего времени стандартным дополнением к сочетанию фибрин-специфичных фибринолитиков (алтеплазы, тенектеплазы) с ацетилсалициловой кислотой считалась 24-48-часовая внутривенная инфузия нефракционированного гепарина (НФГ) в дозе, обеспечивающей удлинение активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5-2 раза выше верхней границы нормы для конкретной лаборатории. Аналогичный подход возможен и при применении стрептокиназы, однако однозначные свидетельства пользы (и заметного вреда) гепарина в этой ситуации отсутствуют (1, 19-23). Вместе с тем исследования последних лет показали, что продление введения антикоагулянтов прямого действия вплоть до 1 недели способно принести пользу как больным, получавшим тромболитическую терапию, так и оставшимся без реперфузионного лечения.

Первоначально в рандомизированном двойном слепом клиниче-

ском испытании CREATE, включавшем 15570 больных, было показано преимущество подобного подхода перед плацебо. Оказалось, что подкожное введение низкомолекулярного гепарина ревиварина на протяжении 1 недели позволяло предотвратить 14 случаев смерти, рецидива ИМ или инсульта на каждую 1000 больных в первую неделю лечения и 18 таких событий в ближайший месяц ценой возникновения 5 серьезных кровотечений (24). Причем результаты лечения распространялись как на больных, получивших тромболитическую терапию (в основном с помощью стрептокиназы или урокиназы), так и оставшихся без реперфузионного лечения.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом сравнительном клиническом испытании EXTRACT-TIMI 25, включавшем 20506 больных, одноразовое подкожное введение НМГ эноксапарина пациентам, получавшим тромболитическую терапию, превзошло 48-часовую внутривенную инфузию НФГ по способности предотвращать реокклюзию коронарной артерии и рецидив ИМ (25). Преимущество эноксапарина наметилось уже через 48 часов (предотвращено 5 случаев смерти или рецидива ИМ на каждую 1000 леченных больных), заметно увеличилось к 8 суткам (предотвращен

21 такой случай) и сохранялось неизменным вплоть до 30 суток после начала исследования. Оно было достигнуто ценой 7 дополнительных крупных кровотечений на каждые 1000 леченных больных, однако частота внутричерепных кровотечений не увеличилась. Полученные результаты относятся как к случаям использования фибрин-специфичных препаратов (тенектеплазы, алтеплазы), так и стрептокиназы (26).

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом сравнительном клиническом испытании OASIS-6 участвовало 12092 больных (27). Его организация была достаточно сложной. Так, некоторые больные получали тромболитическую терапию (45% – в основном с использованием стрептокиназы), у некоторых было выполнено первичное ЧКВ (31%), а у остальных реперфузионного лечения не проводилось. Кроме того, 1-недельное подкожное введение синтетического пентасакхарид фондапаринукса сопоставлялось либо с плацебо, либо с 48-часовой инфузией НФГ. В целом при длительном введении фондапаринукса с группой контроля, включавшей как больных, получавших плацебо, так и больных, получавших НФГ, риск смерти или рецидива ИМ в ближайший месяц достоверно уменьшился на 17%, что соответствует предотвращению 15 таких событий на каждую 1000 леченных больных. Частота серьезных кровотечений при этом не увеличилась. Вместе с тем есть основания полагать, что полученный результат имеет отношение, прежде всего к случаям введения стрептокиназы, а также к больным, у которых не проводилось реперфузионного лечения.

Важной особенностью (и недостатком) крупных клинических испытаний антитромботических средств при острой окклюзии коронарной артерии является объединение различных подходов к ведению подобных больных (тромболитическая терапия с помощью различных препаратов, первичное ЧКВ, отказ от реперфузионного лечения, многочисленные особенности выполнения ЧКВ в более поздние сроки





RUENQ080503



УВЕРЕННОСТЬ НА КАЖДОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ

с анти тромботическим препаратом, которому доверяют

Торговое название и лекарственная форма: Клексан® (эноксапарин натрия) выпускается в виде заполненных шприцев, содержащих 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг эноксапарина натрия.

Фармакологические свойства: Эноксапарин — низкомолекулярный гепарин, оказывающий анти тромботическое действие.

Показания к применению: Профилактика венозных тромбозов и эмболий, особенно при ортопедических и общехирургических операциях. Профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных с острыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме. Лечение тромбоза глубоких вен в сочетании с тромбозом легочной артерии или без нее. Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с ацетилсалициловой кислотой. Профилактика образования тромбоза в экстракорпоральном кровотоке во время гемодиализа. **Способ применения и дозы:** Препарат вводится подкожно. Взрослые: Профилактика венозных тромбозов и эмболий: при наличии низкого или умеренного риска: 20 мг один раз в день в течение 7–10 дней; при высоком риске: 40 мг/сут. Профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных с острыми терапевтическими заболеваниями: 40 мг один раз в день в течение от 6 до 14 дней. Лечение венозных тромбозов и эмболий: 1.5 мг/кг один раз в день или 1 мг/кг 2 раза в сутки. Длительность: в среднем 10 дней (пока не будет достигнута адекватная антикоагуляция на фоне приема пероральных антикоагулянтов). Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q: 1 мг/кг каждые 12 ч в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в течение 2–8 дней (до стабилизации клинического состояния). Профилактика образования тромбоза в экстракорпоральном кровотоке во время гемодиализа: 1 мг/кг в артериальный участок шунта в начале диализа (одной дозы обычно достаточно для 4–часового сеанса). Пожилые: коррекция дозы не требуется. Дети: Не рекомендуется. Нарушение функции почек: см. полную инструкцию по применению. Масса тела: коррекция дозы не требуется. Клексан® вводят подкожно. Его нельзя вводить внутримышечно. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к эноксапарину натрия, гепарину или его производным; состояния и заболевания, сопровождающиеся высоким риском кровотечений: угрожающий аборт, аневризма сосудов головного мозга или расслаивающая аневризма, геморрагический инсульт, неконтролируемое кровотечение; гепарининдуцированная тромбоцитопения. Не рекомендуется применение Клексана® у беременных женщин с искусственными клапанами сердца. **Специальные предостережения и особые указания:** До и во время лечения следует регулярно контролировать число тромбоцитов. Используют с осторожностью у больных с нарушениями гемостаза, язвенной болезнью в анамнезе, недавно перенесенным ишемическим инсультом, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией, диабетической ретинопатией, вскоре после неврологических или офтальмологических операций. Установку или удаление катетера для эпидуральной анестезии следует проводить не ранее, чем через 10–12 ч после введения профилактической дозы препарата. Чрескожные вмешательства на коронарных артериях: см. полную инструкцию по применению. Протезированные клапаны сердца: не рекомендуется. **Взаимодействие:** Необходимо отменить системные салицилаты, ацетилсалициловую кислоту, НПВП, системные кортикостероиды, декстран, тиклопидин, тромболитики и антикоагулянты, за исключением тех случаев, когда они необходимы. **Беременность и кормление грудью:** Не следует применять за исключением случаев, когда потенциальная польза превышает возможный риск. Следует прекратить грудное вскармливание во время лечения матери Клексаном. **Влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой:** Клексан® не оказывает влияния на способность управлять автомобилем и механизмами. **Побочное действие:** Кровотечение. При развитии кровотечения отменить введение препарата, установить причину и начать соответствующую терапию. Описаны большие кровотечения, которые в редких случаях носили летальный характер. После подкожной инъекции эноксапарина может наблюдаться боль, гематома и легкое местное раздражение. Описано бессимптомное и обратимое увеличение числа тромбоцитов и активности печеночных ферментов. Информацию о нежелательных явлениях, развивавшихся менее чем у 1% больных, см. в полной инструкции по применению. **Передозировка:** При передозировке антикоагулянтный эффект можно в значительной степени нейтрализовать медленной внутривенной инфузией протамина сульфата. Доза протамина должна соответствовать дозе эноксапарина (например, 1 мг протамина нейтрализует действие 1 мг эноксапарина. Анти-Ха активность эноксапарина полностью нейтрализовать нельзя (максимально на 60%).

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П. №014462/01 – 2002 от 16.10.2002

заболевания). В результате судить о предпочтительном лечении в той или иной клинической ситуации приходится, ориентируясь на результаты, полученные при анализе подгрупп. А это, как известно, недостаточно надежно и может стать источником серьезных заблуждений (2). Тем не менее, поскольку другие факты в настоящее время не доступны, следует учитывать, что более очевидны результаты, полученные на большем числе испытуемых, а также в подгруппах, которые формировались с использованием стратификации – метода распределения больных, позволяющего обеспечить исходную сопоставимость лиц, у которых проводится сравнение различных способов лечения. Результаты анализа подгрупп в крупных исследованиях ExTRACT-TIMI 25 и OASIS-6 представлены в таблице.

Однако поскольку прямого сравнения (в рамках одного исследования, на одном контингенте больных) эноксапарина и фондапаринукса при ОКС/ПСТ не проводилось, судить о большей эффективности или

безопасности какого-либо из этих препаратов нельзя. Можно говорить лишь о большей или меньшей убедительности результатов их сопоставления со стандартными подходами к лечению, полученных при анализе подгрупп в каждом из проведенных клинических испытаний.

В целом накопленные факты свидетельствуют, что при отсутствии реперфузионного лечения можно ожидать пользы от 1-недельного применения ревипарина или фондапаринукса, в сочетании со стрептокиназой – от ревипарина, фондапаринукса или эноксапарина, а в сочетании с фибрин-специфичными препаратами (тенектеплаза, алтеплаза) – от эноксапарина. При этом увеличения частоты серьезных кровотечений либо не ожидается (фондапаринукс, сочетание стрептокиназы и эноксапарина), либо с учетом положительного влияния на исходы заболевания она представляется приемлемой (ревипарин, сочетание фибрин-специфичных фибринолитиков и эноксапарина). В случаях, когда на фоне продолжающегося использования анти-

коагулянта необходимо выполнить ЧКВ, у больных, получающих эноксапарин, процедура может быть выполнена без дополнительного введения НФГ (2, 3, 18, 28). Более того, применение НФГ в этих случаях нежелательно. У больных, получающих фондапаринукс, во время процедуры есть опасность возникновения тромбоза катетера. Для предотвращения этого осложнения рекомендуют дополнительно вводить НФГ, однако методика сочетания указанных препаратов пока не отработана (обычно говорят о применении стандартных доз НФГ) (2).

Вместе с тем данные об эффективности и приемлемой безопасности продленного введения антикоагулянтов получены у больных без исходно высокого риска кровотечений и выраженного нарушения функции почек. Не исключено, что длительное введение, по крайней мере, низкомолекулярных гепаринов у больных со сниженным клиренсом креатинина (в частности, менее 60 мл/мин) не столь эффективно и безопасно (29). В настоящее время у больных с клиренсом менее 30 мл/мин рекомендуется снижение дозы эноксапарина в 2 раза (одна подкожная инъекция в сутки вместо двух), а применение фондапаринукса считается противопоказанным. Поэтому очевидно, что при использовании фибрин-специфичных фибринолитиков не утрачивает значение и 48-часовая инфузия НФГ. Продлить введение НФГ вплоть до одной недели не рекомендуется, поскольку такой подход не изучен и существуют опасения роста числа случаев иммунной тромбоцитопении (2). Кроме того, остается в силе и возможность применения стрептокиназы без гепарина.

Стандартным дополнением к первичной ЧКВ считается внутривенное болюсное введение НФГ, обеспечивающее достаточное удлинение активированного времени свертывания крови и новых данных, способных изменить эту практику, в последнее время не появилось. Результаты выполнения процедуры на фоне использования фондапаринукса указывают на необходимость дополнительного введения НФГ



* до 24 ч осложнениях + сохранении боли и ↑ ST;
ЧКВ/КШ при кардиогенном шоке до 36 ч и до 18 ч от начала шока

Рисунок. Применение анти тромботических средств при остром коронарном синдроме со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ.

Примечания. КШ – операция коронарного шунтирования, НФГ – нефракционированный гепарин, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

из-за повышенного риска тромбоза катетера и коронарных осложнений процедуры, однако методика сочетания этих антикоагулянтов не отработана (27). При первичном ЧКВ достаточно хорошо установлена польза введения блокатора гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов абциксимаба (1-3, 18, 19). Однако при этом остается неясным, когда лучше начинать внутривенную инфузию препарата – непосредственно перед ЧКВ или за какое-то время до процедуры (18).

Упрощенная схема применения антитромботических препаратов у больных с ОКС/ПСТ, разработанная

с учетом современных рекомендаций, представлена на рисунке.

В последние годы были усовершенствованы подходы к антитромботическому лечению больных с признаками острой окклюзии коронарной артерии, возникшей вследствие прогрессирования атеросклероза. Стала очевидной целесообразность добавления к ацетилсалициловой кислоте клопидогрела, а также продленного использования антикоагулянтов прямого действия у больных без исходно высокого риска кровотечения и существенно нарушенной функции почек. Появление новых

препаратов дало возможность более дифференцированно выбирать лечение у конкретного больного. Вместе с тем многие клинические рекомендации основываются на косвенных свидетельствах эффективности и безопасности предложенных подходов. Поэтому сохраняется необходимость в проведении новых «доказательных» клинических испытаний, способных внести коррективы в сложившиеся представления об оптимальном лечении больных острым коронарным синдромом со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ. 

Список литературы:

1. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). Полная версия доступна на сайте www.acc.org.
2. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Полная версия доступна на сайте www.acc.org.
3. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST ЭКГ. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6(8), приложение 1.
4. Boersma E., Maas A.C.P., Deckers J.W., Simoons M. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348:771-775.
5. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-322.
6. White H., Van de Werf F. Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1998; 97: 1632-1646.
7. The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 383-389.
8. Morrison L., Verbeek P.R., McDonald A.C., et al. Mortality and Prehospital Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction. Meta-analysis. *JAMA* 2000; 283: 2686-2692.
9. Mathew T.P., Menown I.B.A., McCarty D., et al. Impact of pre-hospital care in patients with acute myocardial infarction compared with those first managed in-hospital. *European Heart Journal* 2003; 24: 161-171.
10. White H. et al., for the GUSTO-I Investigators. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy: results from the GUSTO-I Trial. *Circulation* 1996; 94: 1826-1833.
11. R. Califf et al. One-Year Results From the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) Trial. *Circulation* 1999; 94: 1233-1238.
12. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 716-722.
13. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 13 August: 349-360.
14. Baigent C., Collins R., Appleby P., et al. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Brit Med J* 1998; 316: 1337-1343.
15. COMMIT (Clopigrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled Trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-1621.
16. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-1189.
17. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Effect of Clopidogrel Pretreatment Before Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Treated With Fibrinolytics The PCI-CLARITY Study. *JAMA* 2005; 294: 1224-1232.
18. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guidelines Update for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Полная версия доступна на сайте www.acc.org.
19. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction syndromes in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-266.
20. The International Study Group. In-hospital mortality and clinical course of 20 891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 1990; 336: 71-75.
21. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41 299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339: 753-770.
22. Collins R. Drug Therapy: Aspirin, heparin and Fibrinolytic Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 847-860.
23. Eikelboom J.W., Quinlan D.J., Mehta S.R., et al. Unfractionated and Low-Molecular-Weight Heparin as Adjuncts to Thrombolysis in Aspirin-Treated Patients With ST-Elevation Acute Myocardial Infarction. A Meta-Analysis of the Randomized Trials. *Circulation* 2005; 112: 3855-3867.
24. The CREATE Trial Group Investigators. Effects of reviparin, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. *JAMA* 2005; 293: 427-436.
25. Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H. et al., for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1477-1488.
26. Giraldez R.R., Nicolau J.C., Corbalan R., et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J* 2007; 28: 1566-1573.
27. The OASIS-6 Trial Group. Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. The OASIS-6 Randomized Trial. *JAMA* 2006; 295: 1519-1530.
28. Gibson C.M., Murphy S.A., Montalescot G. et al., for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Percutaneous Coronary Intervention in Patients Receiving Enoxaparin or Unfractionated Heparin After Fibrinolytic Therapy for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in the ExTRACT-TIMI 25 Trial. *JACC* 2007; 49: 2238-2246.
29. Fox K.A.A., Antman E., Montalescot G. et al. The Impact of renal Dysfunction on Outcomes in the ExTRACT-TIMI 25 Trial. *JACC* 2007; 49: 2249-2255.

Е.Н. ДАНКОВЦЕВА,
Д.А. ЗАТЕЙЩИКОВ,

Учебно-научный
медицинский центр
УД Президента РФ

Зофеноприл в лечении ишемической болезни сердца

Более чем тридцатилетний опыт применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), колоссальное число многоцентровых исследований применимости этого класса лекарств при лечении основных сердечно-сосудистых заболеваний, очень интенсивное экспериментальное исследование системы ренин-ангиотензина привели к существенному прогрессу в лечении многих заболеваний и переосмыслению механизмов их развития.

История исследования ренин-ангиотензиновой системы насчитывает 110 лет. В 1898 г. опубликованы наблюдения Tigerstedt и Bergman, которые обнаружили выделение некоего прессорного вещества почками. Это вещество впоследствии оказалось ренином. Первый пероральный иАПФ – каптоприл – появился на рынке в 1984 г. Сначала он использовался как гипотензивный препарат, однако затем была показана активность в отношении сердечной недостаточности и инфаркта миокарда, реноваскулярной гипертензии, диабетической нефропатии. Есть основания предполагать, что применение этих лекарств может задерживать развитие атеросклероза.

Сегодня использование иАПФ для лечения многих форм ИБС является стандартом. Значительное количество лекарственных препаратов из этой группы порой затрудняет выбор конкретного препарата. Иногда звучат предложения ограничить число лекарств каждого класса, запретив вывод на рынок новых представителей, если для них нет

доказательств наличия существенных дополнительных свойств. Цель настоящего обзора – обсуждение преимуществ относительно нового (правда, только для России) лекарства – зофеноприла (Зокардис®, БЕРЛИН-ХЕМИ/МЕНАРИНИ).

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ, ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И МЕТАБОЛИЗМ

Наряду с общими свойствами, каждый из представителей класса ингибиторов АПФ имеет некоторые отличия. Особенности зофеноприла являются высокая липофильность и тканевая активность, двойной путь выведения с преобладанием экскреции с мочой (около 70%) и в меньшей степени – с желчью (20%) и фекалиями (10%) (1-6).

Зофеноприл – это пролекарство, которое быстро всасывается и почти полностью конвертируется в свой активный метаболит, зофеноприлат, путем дезэтерификации. Зофеноприл-кальций химически стабилен, представляет собой белый кристаллический порошок с температурой плавления выше 250°C и молекулярным весом 448,59. Растворимость в воде составляет 0,3 мг/мл, pH насыщенного раствора – 6,7. Образование зофеноприлата происходит не только в сыворотке, но и в различных тканях, где пролекарство полностью и быстро расщепляется. Эта особенность отличает зофеноприл от других соединений класса иАПФ (рамиприл, фозиноприл, эналаприл), которые приобретают активность только в сыворотке и почках. С химической

точки зрения зофеноприл характеризуется высоким октанол-водным коэффициентом распределения (0,22), что подтверждает его более высокую липофильность по сравнению со многими иАПФ и может способствовать увеличению способности зофеноприла достигать тканевого АПФ. Как видно из таблицы, фозиноприл, зофеноприл и их активные метаболиты высоко липофильны по сравнению с другими иАПФ (1).

In vitro способность зофеноприла ингибировать АПФ была впервые показана на легком кролика. При использовании в качестве экспериментальной модели подвздошной кишки морской свинки зофеноприл показал способность ингибировать сократительный ответ на ангиотензин-I при значительно более низком диапазоне концентраций, чем каптоприл, подтвердив 3-8-кратное превосходство зофеноприла в эффективности на эквимолярной основе. Интересно, что ингибирующая АПФ активность зофеноприла была испытана на гомогенатах различных тканей (аорта, мозг, легкие, почки и сыворотка), при этом было показано, что зофеноприл одинаково эффективно ингибирует АПФ в этих органах, демонстрируя в шесть раз более высокую активность, чем каптоприл, и в два раза большую, чем эналаприлат или фозиноприлат (1).

In vivo ингибиторная активность зофеноприла и других иАПФ изучалась на различных животных моделях (крысы, собаки и обезьяны) путем оценки прессорного ответа на ангиотензин-I после перораль-

ного приема. Зофеноприл вызывал дозозависимое и высокоспецифичное ингибирование этого ответа, и в 6-10 раз превосходил по эффективности каптоприл (2). Активность зофеноприла в отношении АПФ на тканевом уровне также оценивалась *ex vivo* на модели с использованием спонтанно гипертензивных крыс (SHR), при этом, несмотря на отсутствие отличий в степени блокирования сывороточного АПФ, некоторые значимые различия были обнаружены в способности различных соединений блокировать АПФ на тканевом уровне (3). В другом исследовании, проводимом на крысах, изучалась способность зофеноприла ингибировать АПФ на тканевом уровне в дозе 10 мг/кг количественной ауторадиографии *in vitro* с использованием в качестве радиолиганда (125 I)351 А, тирозильного деривата зофеноприла (4). Ингибирование АПФ оценивалось в определенных участках сердца и крупных сосудов (аорта, легочная артерия, аортальный клапан и клапан легочной артерии, предсердия и левый желудочек) через 4 и 24 часа после начала лечения. Так же, как и в более ранних исследованиях, зофеноприл вызывал значимое (70-90%) ингибирование АПФ во всех отделах сердца через 4 часа, продолжавшееся и после 24 ч (5).

При исследовании на здоровых людях максимальное ингибирование плазменного АПФ наблюдалось приблизительно через 1-1,5 ч и продолжалось в среднем до 9,5 ч после однократного перорального приема зофеноприла.

У здоровых добровольцев зофеноприл, принятый однократно перорально в дозе 10 мг, в значительной степени и быстро гидролизировался со средним коэффициентом абсорбции 93%. Среднее время его удержания составило 3,3 часа, среднее время абсорбции 1,4 часа и время максимальной концентрации (t_{max}) – 0,4 часа. После перорального приема зофеноприлата (активного метаболита зофеноприла) почечный клиренс составил 3,1 мл/мин/кг, непочечный клиренс 8,3 мл/мин/кг, объем распределения в устойчивом состоянии ($V_{d_{ss}}$) – 1,3 л/кг, время по-

лу жизни ($t_{1/2}$) – 5,5 часов и среднее время удержания 1,9 часа. Абсолютная биодоступность зофеноприлата составляла 78% на основании расчета времени под кривой концентрация–время для показателей крови и 65% при расчете на основании показателей мочевого экскреции (6).

В экспериментальных условиях показаны его антиишемическое, противовоспалительное и антиатерогенное свойства, а также способность инактивировать свободные радикалы, предотвращать эндотелиальную дисфункцию и восстанавливать чувствительность к нитратам. Высказываются предположения, что этими качествами зофеноприл обязан имеющейся в его молекуле дополнительной функциональной SH-группе (1, 7-11).

ОСОБОЕ СВОЙСТВО ЗОФЕНОПРИЛА – АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ

Носительство SH-группы ассоциируется со способностью инактивировать свободные радикалы. Кроме того, эта особенность, возможно, способствует некоторым дополнительным фармакологическим свойствам зофеноприла, которые описаны на экспериментальных моделях, таким как предотвращение эндотелиальной дисфункции, восстановление чувствительности к нитратам, антиишемические, противовоспалительные и антиатерогенные эффекты (1, 7, 8). В работе С. Leva и соавт. (9) было показано улучшение функционального восстановления миокарда после ишемии и реперфузии. Зофеноприл при предварительном пероральном применении продемонстрировал защитное действие на изолированной модели с кардиоплегической остановкой сердца. Имеются экспериментальные данные, что зофеноприл (в отличие от сравнивавшегося с ним в данном исследовании эналаприла) может замедлять экспрессию некоторых молекул адгезии в эндотелиальных клетках и уменьшать образование внутриклеточных свободных радикалов (10).

Роль SH групп в уменьшении степени эндотелиальной дисфункции ин-

Таблица. Сравнение октанол-водных коэффициентов распределения и АПФ при рН=7 (1)

Препарат	Коэффициент распределения
Каптоприл	0,004
Зофеноприлат	0,22
Зофеноприл	3,5
Эналаприлат	<< 0,001
Эналаприл	0,07
Рамиприл	1,12
Рамиприлат	0,011
Лизиноприл	< 0,001
Фозиноприлат	0,33
Фозиноприл	<500

гибиторами АПФ изучалась у крыс с сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда посредством сравнения вазопротективных эффектов длительного лечения зофеноприлом (содержит SH группу), лизиноприлом (не содержит SH группы) или N-ацетилцистеином (только SH группа). Общая дилатация после рецептор-зависимой стимуляции ацетилхолином (АХ) была ослаблена у нелеченных крыс с инфарктом миокарда (-49%, $P < 0,05$) ($n=11$) по сравнению с контрольными крысами без инфаркта миокарда ($n=8$), отчасти из-за нарушенного влияния NO на сосудистую стенку при инфаркте миокарда. Длительное лечение N-ацетилцистеином ($n=8$) избирательно восстанавливало вклад NO в общую, в том числе АХ дилатацию. Наоборот, оба ингибитора АПФ полностью нормализовывали общую дилатацию в ответ на АХ, включая часть, опосредуемую NO, причем без значимых отличий между зофеноприлом и лизиноприлом. Однако зофеноприл (но не лизиноприл) дополнительно потенцировал действие эндогенного NO после его A23187-индуцированного высвобождения из эндотелия, (+100%), так же, как и эффект экзогенного NO после применения нитроглицерина (+22%) и нитрита натрия (+36%). Эти данные позволяют предположить, что зофеноприл имеет потенциальное превосходство в уменьшении степени эндотелиальной дисфункции путем увеличения активности NO после его высвобождения из эндотелия в стенку сосуда (11).

**ЗОФЕНОПРИЛ ПРИ ИНФАРКТЕ
МИОКАРДА. ГРУППА
ИССЛЕДОВАНИЙ SMILE (SURVIVAL
OF MYOCARDIAL INFARCTION:
LONG TERM EVALUATION)**

Первый этап изучения зофеноприла проходил в то время, когда польза от применения ингибиторов АПФ при инфаркте миокарда не была очевидной. Поэтому в качестве средства сравнения использовали плацебо.

Начальный опыт использования зофеноприла при ИБС был получен в пилотном исследовании SMILE. 204 пациента с острым инфарктом миокарда (ОИМ) различной локализации получали зофеноприл 30 мг два раза в день. У больных из группы сравнения применялась традиционная терапия без использования каких-либо других препаратов из группы иАПФ. Больные включались в исследование в течение 24 часов от развития симптомов ОИМ и получали препарат в течение 12 месяцев после рандомизации. Исследование было, главным образом, направлено на изучение безопасности этого препарата при ОИМ. В ходе лечения отмечалась тенденция к снижению смертности у больных, получавших зофеноприл. Кроме того, у них было отмечено уменьшение частоты развития стенокардии, хронической сердечной недостаточности и желудочковых аритмий. Пилотное исследование SMILE не выявило какого-либо взаимодействия между зофеноприлом и внутривенными нитратами по воздействию на уровень систолического и диастолического артериального давления, что позволило сделать вывод об эффективности и безопасности применения зофеноприла при ОИМ (12). Положительные результаты пилотного исследования SMILE побудили предпринять более крупное исследование, с целью оценки влияния зофеноприла на прогноз больных с ОИМ.

В основной фазе исследования SMILE приняли участие 1556 пациентов, проходивших лечение с января 1991 по ноябрь 1992 года. Больные в возрасте от 18 до 80 лет с ОИМ передней локализации, которым не проводилась тромболитическая терапия, были рандомизированы в течение 24 часов от развития симптомов ОИМ для получения зофеноприла ($n=772$) или плацебо ($n=784$) в течение 6 недель. Начальная доза зофеноприла составила 7,5 мг, повторно препарат давался через 12 ч, после чего доза удваивалась до тех пор, пока систолическое АД оставалась >100 мм рт. ст. или до достижения суммарной дневной дозы 60 мг. Первичной конечной точкой были комбинированная смертность или тяжелая хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в течение периода лечения (6 недель). Они были зафиксированы у 83 пациентов (10,6%) в группе плацебо и 55 пациентов (7,1%) в группе зофеноприла. Общее относительное снижение риска смерти или тяжелой СН составило 34% (95% CI 8-54%; $p=0,018$). Снижение риска составило 46% для тяжелой СН (95% CI 11-71%; $p=0,018$) и 25% для смерти (95% CI 11-60%; $p=0,19$). После 1 года наблюдения смертность оставалась значительно ниже в группе зофеноприла (10,0%), чем в группе плацебо (14,1%); снижение риска составило 29% (95% CI 6-51%; $p=0,011$). Таким образом, различие между двумя группами по смертности вносило в общий результат меньший вклад, чем различие по частоте развития тяжелой ХСН. Таким образом, лечение зофеноприлом (Зокардис®, БЕРЛИН-ХЕМИ/МЕНАРИНИ) значительно улучшало как краткосрочный, так и долгосрочный прогноз, если начиналось в первые 24 часа от развития симптомов ОИМ и продолжалось в течение 6 недель. Что касается вторичных конечных точек, то в течение 6 недель лечения

стенокардия была зарегистрирована у 153 пациентов (19,5%) из группы плацебо и 128 пациентов (16,6%) из группы зофеноприла, снижение риска составило 18% (95% CI 6-37%; $p=0,08$). Группы не отличались по частоте развития повторных инфарктов миокарда, в то время как встречаемость ХСН была ниже на 29,6% (95% CI 1,1-49,9%) в группе больных, принимавших зофеноприл. Другой вторичной конечной точкой была общая смертность в течение 12 месяцев, которая составила 10,0% и 14,1% в группе плацебо и зофеноприла, соответственно (относительное снижение риска 29,4%; 95% CI 7,2-46,3%). Это различие в общей смертности было обусловлено, главным образом, снижением количества летальных исходов вследствие ХСН (28,5% против 35,1%) и внезапной смерти (12,9% против 22,5%). Анализ кривых выживания Kaplan-Meier показал прогрессивное разделение двух кривых на протяжении периода наблюдения, которые продолжалось и после отмены окончания 6-недельного периода лечения (13).

Эффективность зофеноприла по результатам исследования SMILE оценивалась и в отдельно взятых подгруппах пациентов высокого риска, включавших пожилых пациентов, а также пациентов с гипертонией, сахарным диабетом, перенесенным ранее инфарктом миокарда или имевших стенокардию в анамнезе.

У пожилых больных эффект лечения зофеноприлом на первичные и вторичные конечные точки был сравним с таковым в группе пациентов среднего возраста, кроме того, у пожилых больных не требовалось специальной коррекции дозы зофеноприла (14).

Из 1441 пациента, которые были осведомлены о контроле их артериального давления, 565 (39,2%) имели артериальную гипертензию (АГ) в анамнезе. После 6-недельного периода лечения, относительный риск смерти или тяжелой ХСН был ниже на 40% ($RR=0,60$; 95% CI 0,45-0,81; $2p<0,05$) в группе пациентов с АГ, которые получали зофеноприл, а риск смерти в течение 1 года был

Клиническая польза от применения зофеноприла (Зокардис®, БЕРЛИН-ХЕМИ/МЕНАРИНИ) значительно увеличивалась у пациентов, имевших в анамнезе стенокардию или ранее перенесших инфаркт миокарда.

ниже на 39% (RR=0,61; 95% CI 0,23-0,89; $2p<0,05$). 6-недельная частота ХСН легкой и средней степени тяжести была также значительно снижена в группе зофеноприла по сравнению с группой пациентов с нормальным АД, вероятно, из-за дополнительного эффекта лучшего контроля артериального давления (14).

В исследовании SMILE также было продемонстрировано, что зофеноприл оказывает благоприятное действие у пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом (СД). Из всех наблюдавшихся больных, у 303 (20,0%) был СД и отмечался более высокий уровень сердечно-сосудистых событий во время периода наблюдения. После 6 недель двойного слепого лечения зофеноприл значимо снижал как количество первичных конечных точек (8,6 в группе зофеноприла против 18,3% в группе плацебо; $p=0,019$), так и частоту встречаемости в течение 6 недель тяжелой ХСН (0%, 0-3,4% в группе зофеноприла против 3,9-12,7% в группе плацебо; $p=0,001$) у пациентов с СД, при этом его эффективность была выше, чем у пациентов без СД. Лечение зофеноприлом ассоциировалось с тенденцией к незначительному снижению смертности как в группе СД (8,6 против 11,6%), так и без него (6,6 против 5,1%). Наоборот, у больных с СД было отмечено статистически значимое снижение смертности на фоне лечения зофеноприлом, наблюдавшееся в течение первых 24 ч после рандомизации, по сравнению с плацебо (0,7%, 0-3,4% против 6,1%, 3,0-11,2%; $p=0,013$). Смертность же в течение 1 года была значимо ниже у больных, не имевших СД (9,1% в группе без СД против 13,8% у пациентов с СД; $p=0,010$), в то время как у больных с СД ее снижение не достигло статистической значимости. Эти данные показывают, что прогноз у пациентов с СД и ИМ может быть значительно улучшен при раннем назначении зофеноприла. Меньшее влияние на смертность в течение 1 года,

вероятно, указывает на то, что необходимо длительное лечение для сохранения пользы от раннего ингибирования АПФ у пациентов с СД (13,7 против 16,5%; $p=0,52$) (15).

Интересно, что клиническая польза от применения зофеноприла (Зокардис®, БЕРЛИН-ХЕМИ/МЕНАРИНИ) значительно увеличивалась у пациентов, имевших в анамнезе стенокардию или ранее перенесших инфаркт миокарда. Положительные эффекты лечения зофеноприлом у таких пациентов, по существу, могут иметь место благодаря взаимодействию между ингибированием АПФ и множеством различных факторов, ответственных за прогрессирование ИБС и атеросклероза (например, контроль артериального давления, благоприятное влияние на ремоделирование левого желудочка, коронарная вазодилатация, ингибирование агрегации тромбоцитов, воздействия на уровни PAI-1, антиадренергические эффекты и т.д.) (14).

Еще один дополнительный анализ популяции SMILE был опубликован в 2006 г. В него вошли больные, которые по современным критериям соответствовали при поступлении определению «**инфаркт миокарда без подъема сегмента ST**». Следует обратить внимание, что о том, как следует лечить эту группу больных, к настоящему времени не вполне понятно. Все ключевые исследования с ингибиторами АПФ выполнялись до того, как эту группу больных стали специально выделять. Итак, в популяции SMILE из 1556 больных 526 (33,8%) отвечали критериям именно этого определения. При этом 253 больных попали в группу зофеноприла, а 273 – в группу плацебо. Через 6 недель лечения и в этой весьма специфической группе больных зофеноприл достоверно уменьшил частоту встречаемости первичной конечной точки (смерть + застойная сердечная недостаточность), частоту встречаемости выраженной сердечной недостаточности, а через год общая смертность оказалась существенно выше в группе плацебо ($p=0,036$). Таким образом, лечение зофеноприлом (Зокардис®, БЕРЛИН-ХЕМИ/МЕНАРИНИ) показано больным с инфарктом миокарда без подъема

сегмента ST, так же, как больным крупноочаговым инфарктом с подъемом сегмента ST (16).

В исследование SMILE-2 было включено 1024 пациента с ИМ, которым была проведена тромболитическая терапия в течение 12 часов от появления симптомов инфаркта. Исследование проводилось в нескольких странах, в том числе и в десяти учреждениях России. Больные в возрасте от 18 до 75 лет были рандомизированы для получения зофеноприла (30-60 мг/день) или лизиноприла (5-10 мг/день), при этом терапия обоими препаратами начиналась в течение 12 часов от завершения тромболитической терапии и продолжалась в течение 42 дней. Первичной конечной точкой исследования была частота тяжелой гипотензии (систолическое АД

<90 мм рт. ст.) как связанной с применением препарата, так и с другими причинами. Общая частота тяжелой гипотензии была меньше при лечении зофеноприлом (10,9%) по сравнению с лизиноприлом (11,7%; $p=0,38$). Частота связанной с применением препарата тяжелой гипотензии (первичная конечная точка) была ниже в группе зофеноприла (6,7% против 9,8%; $p=0,048$) (17).

Согласно данным, полученным в ходе клинических исследований с применением зофеноприла, сообщавшиеся побочные эффекты были класс-специфическими, мягкими и транзиторными, и лишь в редких случаях были достаточно тяжелыми для того, чтобы потребовалась отмена препарата (14).

Среди серьезных побочных эффектов, была зарегистрирована тяжелая почечная недостаточность 1 пациента и сильный кашель у 3 пациентов в группе зофеноприла. Не было отмечено ни одного случая ангионевротического отека, и никаких существенных изменений гематологических или биохимических показателей в обеих группах (13).

Лечение зофеноприлом (Зокардис®, БЕРЛИН-ХЕМИ/МЕНАРИНИ) показано больным с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, так же, как больным крупноочаговым инфарктом с подъемом сегмента ST.

Целью исследования SMILE-ISCHEMIA было изучение кардиопротективных эффектов зофеноприла у больных после ОИМ без нарушения систолической функции ЛЖ. 349 больных, перенесших ОИМ и имеющих ФВ ЛЖ >40%, получали зофеноприл в течение 6 месяцев в дозе 30-60 мг (n=177) или плацебо (n=172). Исследование было двойным слепым рандомизированным. Первичной конечной точкой была комбинированная частота значимых изменений ST-T на ЭКГ при холтеровском мониторировании, появления изменений на ЭКГ или симптомов стенокардии во время теста с физической нагрузкой, частота развития повторных ОИМ или потребность в коронарной реваскуляризации. Первичные конечные точки отмечались в у 20,3% больных, получавших зофеноприл, и у 35,9% больных из группы плацебо (p=0,001) несмотря на отсутствие различий в степени контроля АД, ФВ ЛЖ и сопутствующей терапии. Депрессия ST-T во время холтеровского мониторирования ЭКГ отмечалась у 22,7% больных из группы плацебо и 10,7% из группы зофеноприла (p=0,027). Депрессия ST-T во время теста с физической

нагрузкой отмечалась у 14,2% и 26,7% больных, получавших зофеноприл или плацебо, соответственно (p=0,024). При этом доля больных, предъявлявших жалобы на боль ангинозного характера, была ниже в группе зофеноприла (4,7% против 14,3%; p=0,017), также у этих больных реже отмечалась значимая депрессия сегмента ST (14,2% против 26,7%; p=0,024) желудочковые нарушения ритма (3,8% против 10,5%; p=0,048). Частота больших сердечно-сосудистых событий была ниже в группе зофеноприла, реже отмечалось развитие и прогрессирование ХСН. Таким образом, результаты исследования SMILE-ISCHEMIA подтвердили кардиопротективную роль зофеноприла (Зокардис®, БЕРЛИН-ХЕМИ/МЕНАРИНИ) у больных нормальной ФВ после ОИМ (18).

Программа SMILE продолжается, и в исследовании SMILE IV проводится сравнение эффективности зофеноприла (30-60 мг/сут.) в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и рамиприла (5-10 мг/сут.) у больных, перенесших ОИМ и имеющих сниженную ФВ ЛЖ. Проводимое в настоящее время исследование ZAAMIS (Zofenopril After Acute Myocardial

Infarction Study) спланировано для подтверждения его вазопротективного действия. В этом исследовании больные после первичного чрескожного коронарного вмешательства по поводу впервые развившегося ОИМ передней локализации получают терапию лизиноприлом или зофеноприлом. Первичной целью исследования ZAAMIS является сравнение эффектов зофеноприла и лизиноприла на оксидативный стресс у таких больных. Вторичными целями являются сравнение эффектов раннего (менее 6 ч от развития ОИМ) и позднего (более 24 ч) начала терапии иАПФ от развития ОИМ на нейрогормоны и маркеры оксидативного стресса, а также сравнение влияния зофеноприла и лизиноприла на функцию ЛЖ и ремоделирование в течение 6 недель.

Итак, следует приветствовать появление препарата Зокардис® в нашей стране. Существенным фактом при принятии решения о назначении этого лекарства должно быть то, что часть данных из контролируемых исследований получено на российской популяции и тот факт, что препарат вошел в Российские рекомендации по лечению острого инфаркта миокарда. 

Список литературы:

- Subissi A., Evangelista S., Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovascular Drug Review* 17 (2): 115-133; 1999.
- DeForrest J.M., Waldron T.L., Krapcho J., Turk C., Rubin B., Powell J.R., Cushman D.W., Petrillo E.W. Preclinical pharmacology of zofenopril, an inhibitor of angiotensin I converting enzyme. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1989; 13(6):887-94.
- Cushman D.W., Wang F.L., Fung W.S., Grover G.J., Harvey C.M., Scalese R.J., Mitch S.L., DeForrest J.M. Comparisons in vitro, ex vivo, and in vivo of the actions of seven structurally diverse inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE). *Br. J. Clin. Pharmacol.* 28: 115 S-131 S; 1989.
- Sun Y., Mendelsohn F.A. Angiotensin converting enzyme inhibition in heart, kidney, and serum studied ex vivo after administration of zofenopril, captopril, and lisinopril. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991 Oct; 18(4):478-86.
- Marzo A., Dal Bo L., Mazzucchelli P., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zofenopril in healthy volunteers. *Arzmittelforschung* 1999; 49:992-6.
- Singhvi S.M., Foley J.E., Wilard D.A. et al. Disposition of zofenopril calcium in healthy subjects. *J Pharm Sci* 1990; 79:970-3.
- Liu X., Engelman R.M., Rousou J.A., Cordis G.A., Das D.K. Attenuation of myocardial reperfusion injury by sulfhydryl-containing angiotensin converting enzyme inhibitors. *Cardiovasc Drugs Ther.* August 1, 1992; 6(4): 437-43.
- Sargent C.A., Sleph P.G., Dzwonczyk S., Smith M.A., Normandin D., Antonaccio M.J., Grover G.J. Cardioprotection in ischemic rat hearts with the SH-containing angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril: possible involvement of the ATP-sensitive potassium channel. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993 May; 265(2):609-18.
- Leva C., Mariscalco G., Ferrarese S., Bruno V.D., Orru A., Cattaneo P., Sala A. The role of zofenopril in myocardial protection during cardioplegia arrest: an isolated rat heart model. *J Card Surg.* 2006 Jan-Feb; 21(1):44-9.
- Cominacini L., Pasini A., Garbin U., Evangelista S., Crea A.E., Tagliacozzi D., Nava C., Davoli A., LoCasio V. Zofenopril inhibits the expression of adhesion molecules on endothelial cells by reducing reactive oxygen species. *Am J Hypertens.* 2002 Oct; 15(10 Pt 1):891-5.
- Buikema H., Monnick S.H., Tio R.A., Crijns H.J., de Zeeuw D., van Gilst W.H. Comparison of zofenopril and lisinopril to study the role of the sulfhydryl-group in improvement of endothelial dysfunction with ACE-inhibitors in experimental heart failure. *Br J Pharmacol.* 2000 Aug; 130(8):1999-2007.
- Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. Early treatment of acute myocardial infarction with angiotensin-converting enzyme inhibition: safety considerations. SMILE pilot study working party. *Am J Cardiol* (1991) 68(14):101D-110D.
- Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1995; 332: 80-85.
- Borghi C., Bacchelli S., Esposti D.D., Ambrosioni E. A review of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, zofenopril, in the treatment of cardiovascular diseases // Expert Opinion on Pharmacotherapy – 2004 - Vol.5 - N.9-1965-1977.
- Borghi C., Bacchelli S., Esposti D.D., Ambrosioni E. Effects of the Early ACE Inhibition in Diabetic Nonthrombolized Patients With Anterior Acute Myocardial Infarction. *Diabetes Care* 26:1862-1868, 2003.
- Borghi C., Bacchelli S., Esposti D.D., Ambrosioni E. on behalf of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) study. Effects of early angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with non-ST-elevation acute anterior myocardial infarction // *Am Heart J* – 2006 – 152:140-7.
- Borghi C., Ambrosioni E. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J.* 2003; 145: 80-87.
- Borghi C., Ambrosioni E. and Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. *Am Heart J,* March 1, 2007; 153(3): 445.e7-14.



2008

Медицина

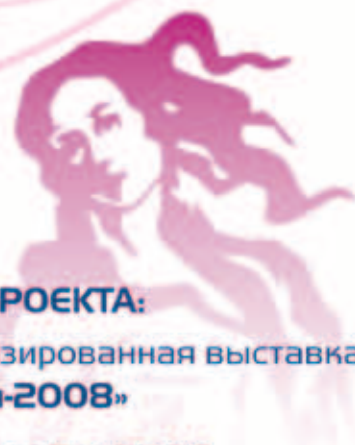
4-я Международная специализированная выставка

медицинского оборудования, техники и товаров для диагностики и лечения
заболеваний человека и услуг в сфере здравоохранения



26 – 29 мая

МОСКВА, Конгресс-центр ЦМТ



В РАМКАХ ПРОЕКТА:

9-я специализированная выставка
«Радиология-2008»

Салон «МедКомТех-2008»

Салон «ЛаборДиагностика-2008»

Всероссийская конференция «Реализация
инвестиционных проектов в сфере здраво-
охранения: интеграция государства и
бизнеса»

2-ой Российский Национальный конгресс
лучевых диагностов и терапевтов
«Радиология-2008»

Всероссийский Конгресс специалистов
клинической лабораторной диагностики
«Фундаментальные основы, клинические
аспекты и новейшие технологии современной
лабораторной медицины»

Всероссийская конференция «Информатиза-
ция здравоохранения - 2008»

ОРГАНИЗАТОРЫ ПРОЕКТА МЕДИЦИНА:

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию
Федеральное агентство по высокотехнологичной медицинской помощи
ЗАО «МЕДИ Экспо»

МЕДИ Экспо



Тел.: (495) 661-3513
Факс: (495) 938-2458

e-mail: expo@mediexpo.ru
<http://www.mediexpo.ru>

Сокращенный
перевод К.М.Н.

О.Ю. СОКОЛОВОЙ

Основные положения рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению больных острыми коронарными синдромами без подъема сегмента ST

Острые коронарные синдромы (ОКС) – это собирательное понятие, объединяющее нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда, которые являются различными клиническими проявлениями одного патофизиологического процесса, а именно, разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки с разной выраженностью последующего тромбоза и дистальной эмболии.

На практике ОКС принято делить на две группы: больных, с сохраняющимся дискомфортом в грудной клетке и наличием стойких подъемов сегмента ST, или впервые выявленной блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), и пациентов, с продолжающимися болями и прочими изменениями ЭКГ, подозрительными в отношении острой ишемии миокарда. Это могут быть стойкая или транзиторная депрессия сегмента ST, инверсия или уплощение зубцов T, псевдонормализация зубцов T, возможны также неспецифичные изменения или нормальная ЭКГ. В эту же группу можно отнести пациентов без болей, но с ишемическими изменениями на ЭКГ (немая ишемия).

Настоящие рекомендации рассматривают лишь ОКС без стойких подъемов сегмента ST. В европейских странах ОКС ежегодно обуславливают большое число госпитализаций, по данным EuroHeart Survey в 2000-2001 гг. 6-месячная летальность при ОКС без подъема сегмента ST составляла 12%.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина. Традиционно выделяют несколько кли-

Принятая классификация рекомендуемых вмешательств

Класс I – согласно имеющейся информации и/или по общему соглашению, данное вмешательство однозначно полезно и эффективно

Класс II – имеется противоречивая информация и/или расхождение мнений о пользе/эффективности вмешательства

II a – перевешивает информация о пользе/эффективности

II b – имеется меньше доводов за пользу/эффективность

Класс III – имеющаяся информация и/или общее соглашение свидетельствуют о том, что вмешательство неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным.

нических вариантов: длительные (> 20 мин.) ангинозные боли в покое, впервые возникающая тяжелая стенокардия (III класс по классификации Канадского кардиоваскулярного общества), или недавняя дестабилизация ранее стабильной стенокардии с прогрессированием до как минимум III класса (прогрессирующая стенокардия). У 80% больных отмечается длительный болевой синдром, а впервые возникшая или прогрессирующая стенокардия имеются лишь в 20% случаев. Классические признаки типичной стенокардии широко известны и не рассматриваются настоящими рекомендациями. Тем не менее, нередко встречаются атипичные проявления острых коронарных синдромов, особенно у молодых (20-45 лет) и пожилых (>75 лет) пациентов, больных с сахарным диабетом и женщин. Атипичные варианты нестабильной стенокардии включают болевой синдром, который возникает преимущественно в покое, боли в эпигастрии, недавно возникшие диспептические явления, прокалывающие боли в грудной клетке, плевритоподобные боли, прогрессирующую одышку. В многоцентровом исследовании

болей в грудной клетке острая ишемия миокарда была выявлена у 22% больных с острыми или прокалывающими болями, 13% больных с плевритоподобными болями и 7% пациентов с полностью воспроизводим при пальпации болевым синдромом. Кроме того, при первом обращении может не распознаваться вариантная стенокардия, также относящаяся к нестабильной.

Физическое исследование: Данные физического исследования чаще всего неспецифичны. Обследование необходимо для исключения экстракардиальных причин болей, патологии сердца неишемического характера (перикардит, клапанные пороки), возможных экстракардиальных провоцирующих факторов, пневмоторакса и, наконец, с целью выявления признаков возможной нестабильности гемодинамики и дисфункции левого желудочка.

ЭКГ покоя является ключевым компонентом обследования больных с возможными ОКС. Изменения на ЭКГ могут также указывать на другие заболевания сердца, такие как перикардит, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) или кар-

диомиопатия. В идеале ЭКГ должна регистрироваться во время болей и после их купирования. При возможности полезно также сравнение с предыдущими записями, особенно при гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) или инфаркте миокарда (ИМ) в анамнезе. Патологические зубцы Q, свидетельствующие о перенесенном ранее ИМ, позволяют предположить наличие значимого коронарного атеросклероза, но не обязательно свидетельствуют о нестабильности в настоящий момент.

Наиболее достоверными ЭКГ-признаками нестабильности коронарного кровотока являются динамика сегмента ST и зубца T. Депрессия сегмента ST >1 мм (0,1 мВ) в двух или более последовательных отведениях, в сочетании с соответствующей клиникой, в высшей степени характерна для ОКС, равно как и отрицательные зубцы T (>1 мм) в отведениях с превалирующими зубцами R, хотя последний признак и менее специфичен. Глубокие симметричные отрицательные T в передних грудных отведениях часто связаны со значимым стенозом проксимального отдела передней нисходящей артерии. Неспецифичные изменения сегмента ST и зубца T (<0,1 мВ) менее значимы. Возможны также переходящие блокады ножек пучка Гиса. Следует помнить, что совершенно нормальная ЭКГ не исключает возможности ОКС. Тем не менее, регистрация нормальной ЭКГ во время болевого эпизода заставляет подумать о других возможных причинах дискомфорта. При ОКС, особенно при стенокардии Принцметала, возможна также регистрация транзиторной элевации сегмента ST.

С целью выявления динамики сегмента ST во время повторных эпизодов болей в грудной клетке или немой ишемии, показано проведение постоянного многоканального мониторинга сегмента ST. Применение с той же целью холтеровского мониторирования нежелательно в связи с отсроченным получением результата (через несколько часов или дней).

Биохимические маркеры некроза миокарда. Предпочтительно определение тропонинов T или I,

так как они более специфичны и достоверны, чем традиционные кардиоспецифические ферменты типа КФК или ее МВ фракции. Принципиальной разницы между использованием тропонинов T или I нет. Считается, что любое повышение тропонинов T или I отражает необратимый некроз кардиомиоцитов и в условиях ишемии должно расцениваться как ИМ. У больных ИМ тропонины начинают расти через 3-4 часа, и их уровень остается повышенным в течение 2 недель. Следует отметить, что одного определения тропонинов при поступлении пациента недостаточно, анализ следует повторить через 6-12 часов, и далее после каждого тяжелого болевого эпизода. Тем не менее, если последний ангинозный приступ был более чем за 12 часов до первого определения тропонина, повторным анализом можно пренебречь.

Важно подчеркнуть, что повышением уровня тропонинов могут сопровождаться и другие жизнеугрожающие состояния, сопровождающиеся болями в грудной клетке, такие как расслоение аневризмы аорты или ТЭЛА. Кроме того, тропонины могут повышаться и при повреждении миокарда неишемического генеза, т.е. при миокардитах, тяжелой хронической сердечной недостаточности, ТЭЛА или при воздействии кардиотоксических препаратов. Эти случаи не следует относить к ложноположительным реакциям, они скорее отражают чувствительность маркера. Истинные ложноположительные результаты встречаются при скелетных миопатиях и хронической почечной недостаточности, а для тропонина I – еще и при контакте тест-системы с нитями фибрина или гетерофильными антителами.

В отношении использования других маркеров некроза следует отметить относительно раннее повышение уровня миоглобина, предшествующее динамике КФК-МВ и тропонинов. Поскольку тропонины остаются повышенными у пациентов с крупноочаговыми инфарктами в течение 1-2 недель, для идентификации повторного некроза (рецидива ИМ), предпочтительнее использовать КФК-МВ или миоглобин.

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА

Тактика ведения больных с установленным диагнозом ОКС зависит от индивидуального расчетного риска развития инфаркта миокарда и смерти.

Факторы риска. Возраст и мужской пол ассоциируются с более тяжелым атеросклерозом и, соответственно, с менее благоприятным прогнозом. Анамнестические данные о ранее перенесенных инфарктах миокарда или тяжелой стенокардии также заставляют думать о большем риске осложнений. Факторами риска являются дисфункция ЛЖ или хроническая сердечная недостаточность, а также артериальная гипертензия и сахарный диабет. Собственно, все известные факторы риска ИБС являются также предикторами неблагоприятного прогноза при ее дестабилизации.

Клиническая картина. Клиническая картина, давность последнего ишемического эпизода, наличие болей в покое и ответа на медикаментозную терапию дают важную прогностическую информацию.

ЭКГ является основой не только диагностики ОКС, но и стратификации риска. Пациенты с депрессией сегмента ST характеризуются большим риском по сравнению с теми, на чьей ЭКГ зафиксирова-



Рекомендации (уровень доказательности: A)

У больных с подозрением на ОКС

- 1. Зарегистрировать ЭКГ покоя, после чего начать постоянное многоканальное мониторирование сегмента ST или, при недоступности мониторирования, часто регистрировать повторные ЭКГ**
- 2. Определить уровень тропонина T или I при поступлении и, при нормальных результатах анализа, повторить его через 6-12 часов.**
- 3. Определение уровня миоглобина и/или КФК-МВ возможно, если от момента появления симптомов прошло <6 часов, в качестве ранних маркеров ИМ, и у больных, с сохраняющейся ишемией после недавнего (< 2 недель) ИМ с целью идентификации повторного инфаркта.**

Рекомендации по стратификации риска (уровень доказательности А)

Оценка риска должна быть точной, достоверной и, желательно, недорогой и легко доступной. Рекомендуются следующие методы.

А. Маркеры риска тромбоза, т.е. краткосрочного риска:

- а) Повторяющиеся приступы стенокардии
- б) Депрессия сегмента ST
- с) Транзиторные изменения сегмента ST
- д) Повышение уровня тропонинов
- е) Тромб при ангиографии

В. Маркеры лежащей в основе патологии, т.е. долгосрочного прогноза**В 1: Клинические маркеры**

- а) Возраст
- б) ИМ в анамнезе, АКШ, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия

В 2: Биологические маркеры

- а) Нарушение функции почек (повышение уровня креатинина или снижение его клиренса)
- б) Маркеры воспаления, повышение уровня С-реактивного белка, фибриногена, ИЛ-6

В 3: Ангиографические маркеры

- а) Дисфункция ЛЖ
- б) Распространенность коронарного атеросклероза

ны лишь отрицательные Т, а последние, в свою очередь, имеют худший прогноз, чем больные с нормальной исходной ЭКГ. Тем не менее, стандартная ЭКГ покоя недостаточно отражает динамику коронарного тромбоза и ишемии миокарда. Почти две трети ишемических эпизодов при нестабильной стенокардии являются клинически немymi и, следовательно, редко выявляются с помощью стандартной ЭКГ. Поэтому методом выбора является постоянное 12-канальное мониторирование ЭКГ. По данным исследований, в которых применялась эта методика, у 15-30% больных ОКС отмечается транзиторная динамика сегмента ST, в основном, его депрессия, что коррелирует с повышенным риском дальнейших осложнений.

Маркеры повреждения миокарда. Больные нестабильной стенокардией с повышением уровня тропонинов имеют менее благоприятный кратко- и долгосрочный прогноз, чем пациенты с нормальным уровнем тропонинов. В особенности это касается риска смерти и инфаркта миокарда. Повышение уровня тропонинов является независимым фактором риска, обладающим аддитивным действием с другими факторами, такими как изменения сегмента ST и повышение уровня маркеров воспаления.

Кроме того, выявление больных с повышенным уровнем тропонинов помогает также при выборе оптимальной тактики ведения больных ОКС. По данным недавних исследований, такие больные особенно выигрывают от назначения низкомолекулярных гепаринов, блокаторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов и от ранней инвазивной тактики.

Маркеры воспаления. Повышенные уровни фибриногена и С-реактивного белка являются факторами риска при ОКС. Повышение уровней мозгового натрийуретического пептида и интерлейкина-6 (ИЛ-6) также ассоциируются с повышенной смертностью как при кратковременном, так и при долгосрочном наблюдении. Более того, определение уровня ИЛ-6, по-видимому, позволяет идентифицировать пациентов, которым в наибольшей степени показано раннее инвазивное лечение и длительный прием антитромботических препаратов. Также при ОКС наблюдается раннее повышение уровня растворимых межклеточных молекул адгезии (sICAM-1), однако для уточнения роли маркеров воспаления в стратификации риска при ОКС необходимы дальнейшие исследования.

Маркеры тромбоза. В некоторых исследованиях была продемонстрирована связь между повы-

шенным образованием тромбина и неблагоприятным исходом у больных ОКС. Дефицит протеинов С и S, антитромбина, резистентность к активированному протеину С являются факторами риска венозных тромбозов и не связаны с повышением риска ОКС. В настоящее время исследование показателей системы гемостаза с целью стратификации риска или выбора методов лечения у больных нестабильной стенокардией не рекомендуется.

Эхокардиография. Систолическая функция левого желудочка является важным прогностическим фактором у пациентов с ИБС. Во время эпизодов ишемии можно зафиксировать транзиторные нарушения локальной сократимости. Эхокардиография может также помочь в выявлении сопутствующих заболеваний: гипертрофической кардиомиопатии или аортального стеноза.

Стресс-тест перед выпиской. После стабилизации состояния перед выпиской разумно провести нагрузочную пробу с целью верификации диагноза ИБС у тех больных, кому он раньше не ставился, а также стратификации риска. Нагрузочные пробы имеют высокую отрицательную прогностическую ценность. Параметры, характеризующие нагрузку, которую испытывает сердечно-сосудистая система, имеют, по меньшей мере, такую же прогностическую ценность, как и показатели, связанные с ишемией, а комбинация тех и других позволяет получить максимум информации. Использование визуализирующих техник (перфузионная сцинтиграфия и стресс-эхокардиография) позволяет еще больше повысить чувствительность и специфичность, особенно у женщин, хотя прогностическая ценность этих исследований у больных, перенесших эпизод нестабильности, пока мало изучена.

Коронароангиография. Данное исследование предоставляет достоверную информацию о наличии и распространенности коронарного атеросклероза. С повышенным риском ассоциируются многососудистое поражение и стеноз основного ствола левой коронарной ар-

терии. Кроме того, предикторами повышенного риска являются некоторые ангиографические характеристики стеноза: сложные, протяженные, кальцифицированные бляшки, изгибы и извитость сосуда и, в особенности, дефекты наполнения, указывающие на интракоронарный тромбоз.

ЛЕЧЕНИЕ

Антиишемические препараты

Бета-адреноблокаторы. По данным мета-анализа, применение β-адреноблокаторов при нестабильной стенокардии снижает риск развития ИМ на 13%. При отсутствии противопоказаний больные с ОКС должны получать β-адреноблокаторы; в группе высокого риска предпочтение следует отдавать формам для внутривенного введения. В настоящее время нет информации о предпочтительности тех или иных представителей этого класса; при наличии сомнений, касающихся переносимости, например, у больных с патологией легких или дисфункцией левого желудочка, начинать следует с короткоживущих агентов. При внутривенном введении β-адреноблокаторов необходимо частое определение основных показателей гемодинамики, и желательно постоянное мониторирование ЭКГ. Затем следует перейти на пероральный прием с титрованием дозы до достижения целевой ЧСС 50–60 в минуту. Больным со значительно нарушенным атриовентрикулярным проведением, бронхиальной астмой или острой левожелудочковой недостаточностью β-адреноблокаторы назначать не следует.

Нитраты. Применение нитратов при нестабильной стенокардии во многом основывается на патофизиологических соображениях и клиническом опыте. Рандомизированных клинических исследований, подтверждающих эффективность нитратов, как с целью симптоматического облегчения, так и для предотвращения коронарных катастроф, не существует, равно как и нет данных о предпочтительных режимах введения и продолжительности лечения. Госпитализированным больным ОКС при отсут-

ствии противопоказаний возможно внутривенное введение нитратов (уровень доказательности С), при этом дозу следует титровать до исчезновения симптомов или появления побочных эффектов (обычно головной боли или гипотонии). Недостатком внутривенного введения является феномен толерантности, риск развития которой зависит как от дозы, так и от длительности введения. После достижения антиангинального эффекта следует переходить на пероральные формы с обязательными безнитратными промежутками. Возможной альтернативой нитратам могут служить сиднонимин и активаторы калиевых каналов.

Активаторы калиевых каналов. Данные об эффективности никорандила при ОКС отсутствуют. Рекомендуемая схема приема: 10 мг 3 раза в сутки 2 недели, затем – 20 мг 3 раза в сутки.

Антагонисты кальция. Имеются три подкласса антагонистов кальция, различающихся как химически, так и по фармакологическим свойствам: дигидропиридины (например, Нифедипин), бензотиазепины (Дилтиазем) и фенилалкиламины (Верапамил). Препараты из этих подклассов различаются по выраженности своей способности вызывать периферическую вазодилатацию, снижении сократимости миокарда и замедлении АВ проводимости. Способность вызывать коронарную вазодилатацию примерно одинакова у всех подклассов. Антиангинальная эффективность антагонистов кальция в целом примерно эквивалентна таковой для β-адреноблокаторов. По данным мета-анализа, при нестабильной стенокардии антагонисты кальция не предотвращают развитие инфаркта и не способствуют уменьшению смертности. Более того, по данным ряда обсервационных исследований, применение короткоживущего Нифедипина приводит к дозозависимому увеличению смертности больных с ИБС. С другой стороны, Дилтиазем, возможно, обладает некоторыми защитными свойствами при инфаркте миокарда без подъема сегмента ST. Антагонисты кальция позволяют достичь анти-

ангинального эффекта у больных, уже получающих бета-блокаторы и нитраты; они могут быть полезны у некоторых пациентов с противопоказаниями к приему β-блокаторов и у больных с вариантной стенокардией. Нифедипин и прочие дигидропиридины не должны применяться без совместного назначения β-адреноблокаторов. Назначения антагонистов кальция следует избегать при значительно нарушенных функции ЛЖ или АВ-проведения.

Антитромбиновые препараты

Интракоронарный тромбоз играет центральную роль в патогенезе ОКС. Поскольку тромб состоит из фибрина и тромбоцитов, на этот процесс можно воздействовать следующими способами:

- с помощью ингибирования тромбина: прямого (гирудин) или непрямого (нефракционированный или низкомолекулярный гепарин);
- антитромбоцитарные агенты;
- фибринолитики.

Гепарин и низкомолекулярные гепарины. Нефракционированный гепарин (НФГ) включен в рекомендации по лечению нестабильной стенокардии и ИМ без подъема сегмента ST, хотя его доказательная база значительно менее убедительна, чем у других методов лечения. Поддержание его терапевтической концентрации затруднено в связи с непредсказуемой степенью связывания с белками плазмы, которое в условиях ОКС усиливается из-за повышения концентрации белков острой фазы. У пациентов, не получающих аспирин, применение гепарина приводит к снижению риска рефрактерной стенокардии, инфаркта миокарда и смерти, однако в меньшей степени, чем аспирин. Комбинация аспирина и гепарина не имеет статистически достоверных преимуществ по сравнению с монотерапией аспирином. При этом первоначальный эффект НФГ теряется после его отмены из-за эффекта рикошета. В то же время, исследований достаточной мощности для оценки целесообразности присоединения НФГ к аспирину не проводилось. В настоящее время на основании экстраполяции имеющихся данных применение НФГ



совместно с аспирином при ОКС рекомендуется.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ), по сравнению с НФГ, в большей степени ингибируют Ха-, чем IIa-фактор, обладают более предсказуемым антикоагулянтным действием и реже вызывают тромбоцитопению. Они могут назначаться как внутривенно, так и подкожно, не требуют лабораторного контроля; дозировка НМГ рассчитывается по массе тела. В целом ряде рандомизированных клинических исследований показано, что при ОКС НМГ превосходят плацебо, а в отношении энкосапарина имеются данные, что он эффективнее НФГ.

Прямые ингибиторы тромбина. Данные по применению прямых ингибиторов тромбина при ОКС достаточно неоднородны. В настоящее время гирудин рекомендован к применению у больных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией, однако ни один из препаратов этой группы не одобрен к применению при ОКС.

Лечение кровотечений, обусловленных антитромбиновой терапией. Малые кровотечения, как правило, останавливаются при прекращении лечения. Большие кровотечения (желудочно-кишечные кровотечения, внутричерепное кровоизлияние) могут потребовать применения антагонистов гепарина. При этом следует индивидуально оценивать риск развития тромбозов за счет синдрома отмены. Антагонистом НФГ является протамин сульфат в эквимольной концентрации, который он полностью нейтрализует анти-IIa действие НФГ, но лишь частично восстанавливает активность Ха-фактора, являющегося мишенью НМГ.

Антитромбоцитарные препараты

Аспирин достоверно снижает риск смерти или ИМ у больных нестабильной стенокардией. Дозы 75-150 мг/сутки столь же эффективны, как и более высокие. Продолжение приема аспирина после стабилизации состояния приводит к улучшению долгосрочного прогноза. При использовании малых доз побочные эффекты со стороны

ЖКТ встречаются нечасто, аллергические реакции редки. Противопоказания включают обострение язвенной болезни, острое кровотечение и геморрагический диатез. Назначение аспирина показано всем больным с подозрением на ОКС при отсутствии противопоказаний как в остром периоде (уровень доказательности А), так и в дальнейшем (уровень доказательности А).

Блокаторы рецепторов к АДФ. Тиклопиридины. Тиклопидин нередко плохо переносится из-за побочных эффектов со стороны ЖКТ и аллергических реакций, а также нейтропении и тромбоцитопении. В настоящее время он почти полностью вытеснен клопидогрелем. По данным исследования CURE, клопидогрель достоверно уменьшает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта и инсульта у получающих аспирин больных ОКС, однако при этом возрастал риск кровотечений, особенно при применении более 100 мг аспирина в сутки. В настоящее время рекомендуется комбинировать клопидогрель с поддерживающими дозами аспирина ≤ 100 мг/сутки.

Рекомендации. Клопидогрель показан всем больным ОКС как в остром периоде, так и в дальнейшем на протяжении минимум 9-12 месяцев (уровень доказательности В). Клопидогрель следует назначать больным ОКС, которым планируется ангиография, кроме тех ситуаций, когда имеется вероятность необходимости срочного аортокоронарного шунтирования (в ближайшие 5 дней). Клопидогрель также может назначаться больным с непереносимостью аспирина, а также необходим после стентирования (уровень доказательности В).

Ингибиторы рецепторов IIb/IIIa. При ОКС изучалась эффективность четырех внутривенных ингибиторов IIb/IIIa рецепторов – абциксимаба, эптифибатид, тирофибана и ламифибана, а также нескольких препаратов для перорального приема, однако применение последних сопровождалось небольшим, но достоверным приростом смертности.

Ингибиторы рецепторов IIb/IIIa и ЧКВ. У пациентов, которым про-

водятся чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), применение ингибиторов IIb/IIIa рецепторов ассоциируется с уменьшением числа тромботических осложнений, в первую очередь периоперационного ИМ. Лечение ингибиторами IIb/IIIa рецепторов показано всем больным ОКС, подвергающимся ЧКВ (уровень доказательности А). Инфузия препарата должна продолжаться в течение 12 (абциксимаб) или 24 часов (эптифибатид, тирофибан) после процедуры.

Ингибиторы рецепторов IIb/IIIa при ОКС. Применение препаратов этой группы у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, получающих аспирин и НФГ по стандартной схеме, приводит к небольшому, но достоверному снижению смертности и частоты ИМ. Лечение ингибиторами IIb/IIIa рецепторов особенно эффективно у тех больных, которым проводилась ранняя реваскуляризация с помощью ЧКВ или АКШ, а также при повышении уровня тропонинов и у пациентов с сахарным диабетом. Более того, при проведении ЧКВ снижается частота осложнений процедуры. В настоящее время назначение ингибиторов IIb/IIIa рецепторов в комбинации с аспирином и небольшими дозами гепарина (рассчитываемыми исходя из массы тела) показано больным ОКС с повышением уровня тропонина Т или I, которым планируется ранняя реваскуляризация (уровень доказательности А). У больных с нормальным уровнем тропонинов присоединение ингибиторов IIb/IIIa рецепторов не дает дополнительных преимуществ.

Ингибиторы рецепторов IIb/IIIa и операция АКШ. Снижение агрегации тромбоцитов может, в принципе, приводить к геморрагическим осложнениям, однако хирургические вмешательства у получающих IIb/IIIa ингибиторы больных достаточно безопасны. Препараты этой группы должны быть отменены за 4 часа до или к моменту начала операции. Эптифибатид и тирофибан обладают коротким периодом полувыведения, так что к моменту окончания процедуры, когда и требуется гемостаз, функция тромбоцитов уже восстанавливается, хотя

бы частично. Поскольку период полувыведения абциксимаба более продолжителен, при возникновении у получавших его пациентов повышенной кровоточивости могут понадобиться трансфузии тромбоцитов.

Лечение осложнений, связанных с применением ингибиторов рецепторов IIb/IIIa. Риск кровотечений при применении IIb/IIIa ингибиторов зависит от дозировок назначаемого одновременно гепарина, в связи с чем разработаны специальные редуцированные схемы введения последнего. При проведении ЧКВ доза гепарина не должна превышать 70 ЕД/кг; целевое активированное время свертывания крови составляет 200 сек. При развитии значительной гематомы или сохраняющемся кровотечении из места пункции может потребоваться хирургическое лечение. Применение внутривенных антагонистов IIb/IIIa рецепторов в небольшом проценте случаев приводит к тромбоцитопении, для устранения которой обычно достаточно отмены препарата. Необходимо также отметить, что в большинстве исследований IIb/IIIa ингибиторы назначались в комбинации с НФГ, и безопасность применения их совместно с НМГ нуждается в дальнейшем изучении.

Фибринолитики. В отличие от ОКС с элевацией сегмента ST, при нестабильной стенокардии и ИМ без подъема сегмента ST применение тромболитиков **не рекомендовано**, так как ассоциируется с ухудшением прогноза.

Реваскуляризация миокарда при нестабильной стенокардии проводится с целью лечения продолжающейся или рецидивирующей ишемии, а также предотвращения развития ИМ и смерти больного. Показания к реваскуляризации и выбор метода (ЧКВ или АКШ) определяются на основании выраженности и анатомических особенностей поражений по данным КАГ.

Коронароангиография. КАГ – это единственное исследование, способное оценить наличие и выраженность стенозов в коронарных артериях. Показания и сроки проведения КАГ при ОКС обсуждаются далее. Проведение КАГ при ОКС не

требует никаких специальных предосторожностей. Исключение составляют случаи очень нестабильной гемодинамики (отек легких, гипотензия, тяжелые жизнеугрожающие аритмии), когда рекомендуется проводить исследование на фоне внутриаортальной баллонной контрпульсации, по возможности снизить число инъекций контраста в коронарные артерии и не делать вентрикулографию. Функция левого желудочка у таких пациентов может оцениваться с помощью эхокардиографии. Маркерами высокого риска, по данным КАГ, являются признаки тромбоза в области бляшки, эксцентричность стеноза, его неровные контуры, изъязвления, нечеткость и наличие дефектов заполнения. Для выбора оптимального метода дальнейшей реваскуляризации большое значение имеет наличие извитости и кальциноза артерии, расположение стеноза в зоне изгиба, что затрудняет проведение стентирования (все эти особенности часто встречаются у пожилых пациентов).

Чрезкожные коронарные вмешательства. Эффективность и безопасность ЧКВ при ОКС значительно выросли с появлением стентирования и ингибиторов IIb/IIIa рецепторов. Имплантация стента позволяет механически стабилизировать надорвавшуюся бляшку. Многообещающим направлением является использование стентов с покрытием, предотвращающим развитие рестенозов. Все пациенты, которым проводится ЧКВ, получают аспирин и гепарин. Дополнительное применение антагонистов IIb/IIIa рецепторов позволяет снизить частоту осложнений процедуры; в большей степени это свойство выражено у абциксимаба, в несколько меньшей – у тирофибана и эптифибатида. В настоящее время рекомендуется начинать введение IIb/IIIa ингибиторов перед ЧКВ и продолжать его в течение 12 часов при использовании абциксимаба и 24 часа – в случае применения других препаратов этой группы. Клопидогрель – еще один препарат, применение которого перед ЧКВ и в течение нескольких месяцев после него, позволяет снизить

смертность и частоту инфарктов миокарда. В отдельных случаях могут использоваться специальные устройства для тромбэктомии, защиты от дистальной эмболии и т.д., однако для уточнения показаний для их использования необходимо проведение рандомизированных исследований.

Аортокоронарное шунтирование. Современные хирургические технологии позволяют добиться низкой летальности при оперативном лечении. Частота осложнений и смертность выше у пациентов с тяжелой нестабильной стенокардией и при нестабильной стенокардии после недавнего (<7 дней) ИМ. Важным моментом является риск геморрагических осложнений у пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении и ранее получавших агрессивную терапию антиагрегантами. В целом, предшествующее лечение антиагрегантами может рассматриваться лишь как относительное противопоказание для АКШ, однако может потребовать специальных хирургических мероприятий для минимизации кровопотери и, в некоторых случаях, переливания тромбоцитарной массы. Тем не менее, при отсутствии показаний для экстренной операции, целесообразнее отложить ее до 5 дней после отмены этих препаратов. То же касается и НМГ, в частности, дальтепарин рекомендуется отменять более чем за 12 часов до операции.

Выбор метода реваскуляризации. Больным с односторонним поражением и показаниями для реваскуляризации обычно выполняют ЧКВ с имплантацией стента на фоне введения IIb/IIIa ингибиторов. Хирургическая реваскуляризация у этой группы больных проводится только при наличии анатомических особенностей (выраженная извитость, изгибы и т.д.), делающих невозможным безопасное проведение ЧКВ.

Пациентам с поражением основного ствола или трехсосудистым поражением, особенно при наличии дисфункции левого желудочка, обычно проводят аортокоронарное шунтирование. Имеются убедительные данные, что в этих случаях



АКШ улучшает прогноз больных. Более того, это более экономичная альтернатива, чем ЧКВ, из-за лучшего антиангинального эффекта и меньшей потребности в повторных вмешательствах.

У больных с двухсосудистым поражением (а также трехсосудистым при технической возможности проведения стентирования) необходимо индивидуально оценивать плюсы и минусы ЧКВ и шунтирования. В этих группах пациентов хирургическое вмешательство улучшает прогноз только при наличии сахарного диабета, в остальных случаях достоверные различия между ЧКВ и АКШ по частоте ИМ и смертности отсутствуют. Тем не менее, в отношении частоты повторных реваскуляризаций ЧКВ достоверно проигрывают АКШ.

С учетом того, что как интервенционная кардиология, так и хирургические техники интенсивно развиваются, в настоящее время отсутствуют убедительные данные о предпочтительности той или другой стратегии. У многих больных с многососудистым поражением ангиопластика некоторых стенозов невыполнима технически, что заставляет сделать выбор в пользу АКШ. У некоторых пациентов с многососудистым поражением и невозможностью полной реваскуляризации с помощью ЧКВ при высоком риске хирургического вмешательства в остром периоде используется тактика чрескожного устранения лишь симптоматического стеноза. Аналогичным образом, при тяжелых сопутствующих заболеваниях, препятствующих проведению АКШ, возможно поэтапное проведение ЧКВ. При наличии тяжелых сопутствующих заболеваний в отдельных случаях возможно проведение и ангиопластики со стентированием стенозов основного ствола.

Инвазивная или консервативная стратегия: На основании результатов исследований FRISC II и TACTICS можно заключить, что у пациентов с высоким риском современное инвазивное лечение, которому сопутствует применение современных антиишемических и антитромботических препаратов, снижает смертность и частоту ИМ, выраженность

симптоматики и потребность в повторных госпитализациях по сравнению с консервативным ведением (уровень доказательности А).

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОКС

Первичное обследование. У большинства больных единственным симптомом является боль в грудной клетке, и подозрение на ОКС является лишь рабочим диагнозом. Первичное обследование больных включает 4 основных этапа.

1. Тщательный сбор анамнеза и точное описание симптомов. Физическое исследование с акцентом на выявление возможной клапанной патологии (стеноз устья аорты), гипертрофической кардиомиопатии, сердечной недостаточности и патологии легких.

2. Регистрация ЭКГ и, если возможно, сравнение ее с предыдущими, особенно при предшествующей патологии сердца. ЭКГ позволяет разделить пациентов с ОКС на следующие группы, требующие различной терапевтической тактики:

- а) ОКС с подъемом сегмента ST;
- б) изменения сегмента ST, за исключением его стойкой элевации, или нормальная ЭКГ;
- в) неопределенные изменения ЭКГ (блокады ножек пучка Гиса, ритм электрокардиостимулятора).

3. В двух последних случаях необходимо определение следующих лабораторных показателей: гемоглобин (для исключения анемии) и маркеров повреждения миокарда, желательны тропонины Т или I. В случаях гиперферментемии или повышения уровня тропонинов имеет место необратимое повреждение кардиомиоцитов, и такие пациенты должны рассматриваться как больные инфарктом миокарда.

4. Далее начинается период наблюдения, который включает многоканальное мониторирование ЭКГ с целью детекции ишемии. При рецидивах болей в грудной клетке следует зарегистрировать ЭКГ во время болевого эпизода и после его купирования. Кроме того, может быть выполнена эхокардиография, что позволяет оценить функцию левого желудочка, а также исключить другие кардиальные причины бо-

левого синдрома. Наконец, через 6-12 часов повторно определяется тропонин.

После этого может быть установлен диагноз ОКС, который подразделяется на ИМ (при повышении уровня маркеров некроза) и нестабильную стенокардию (изменения на ЭКГ без признаков некроза). С момента установления диагноза лечение ОКС без стойкого подъема сегмента ST должно включать аспирин 75-150 мг/сутки, клопидогрель, НМГ или НФГ, β-адреноблокаторы и, при сохранении или возобновлении болей, внутривенные нитраты. При непереносимости аспирина его заменяют на клопидогрель. При наличии противопоказаний к приему β-адреноблокаторов или непереносимости их в анамнезе вместо них могут быть назначены антагонисты кальция. В течение периода наблюдения (6-12 часов) необходимо придавать особое внимание возможному возобновлению болевого синдрома, во время которого необходимо зарегистрировать ЭКГ. Кроме того, необходимо активно выявлять признаки гемодинамической нестабильности (гипотония, хрипы в легких) и соответственно корректировать лечение.

Во время этого периода наблюдения на основании клинических, электрокардиографических и биохимических данных проводится стратификация риска с целью выделения групп пациентов с высоким и низким риском и выбора соответствующей тактики лечения.

Выбор тактики в зависимости от степени риска

Критерии высокого риска развития ИМ и смерти:

- а) рецидивирующая ишемия (учитываются как болевые эпизоды, так и динамика сегмента ST, в особенности депрессия и транзиторная элевация);
- б) ранняя постинфарктная стенокардия;
- в) повышение уровня тропонинов;
- г) признаки гемодинамической нестабильности в течение периода наблюдения;
- е) жизнеугрожающие нарушения ритма (повторные эпизоды желу-

дочковой тахикардии, фибрилляция желудочков);

f) сахарный диабет;

g) изменения ЭКГ, делающие невозможной оценку динамики сегмента ST.

Для пациентов этой группы рекомендуется следующая тактика.

а) Во время ожидания ангиографии следует продолжать лечение НМГ. Целесообразно начать введение IIb/IIIa – ингибиторов, которые в случае выполнения ангиопластики будут показаны в течение 12 (для абциксимаба) или 24 часов (тирофибан, эптифибатид) после процедуры;

б) Коронароангиография должна быть выполнена как можно раньше, но без ненужной спешки. Проведение КАГ в течение первого часа необходимо относительно небольшому числу больных (при продолжающейся тяжелой ишемии, жизнеугрожающих нарушениях ритма, нестабильной гемодинамике). В большинстве случаев КАГ выполняется в течение 48 часов, или хотя бы во время данной госпитализации. Рекомендации по выбору метода реваскуляризации (ЧКВ vs АКШ) аналогичны таковым при плановых процедурах. В случае, если выбор делается в пользу ЧКВ, он может быть сделан одномоментно сразу после ангиографии.

Пациенты, которым планируется ЧКВ, должны получать клопидогрель. При наличии показаний для АКШ клопидогрель отменяют, за исключением случаев, когда оперативное лечение откладывается (в этой ситуации препарат следует отменить примерно за 5 дней до операции).

Если по результатам КАГ реваскуляризация невозможна (из-за распространенности поражения и/или плохого состояния дистального русла), или гемодинамически значимые изменения коронарного русла отсутствуют, больным проводится медикаментозное лечение. При неизмененных коронарных артериях следует пересмотреть диагноз ОКС и направить все усилия на выявление других причин имею-

щихся симптомов. В то же время, отсутствие существенных стенозов не противоречит диагнозу ОКС. У некоторых пациентов целесообразно проведение эргоновинового теста, позволяющего выявить или исключить избыточную коронарную вазоконстрикцию.

Критерии низкого риска ИМ и смерти:

а) во время периода наблюдения болевой синдром не рецидивирует;

б) на ЭКГ отсутствуют депрессии или элевации ST; более характерны отрицательные или уплощенные Т и нормальная ЭКГ;

с) нормальный уровень тропонина и других биохимических маркеров повреждения при двукратном определении (исходно и через 6-12 часов).

Этим пациентам показан пероральный прием аспирина, клопидогреля (нагрузочная доза 300 мг, далее 75 мг/сутки), β-блокаторов и, возможно, нитратов и антагонистов кальция. Необходимые меры по вторичной профилактике изложены ниже. Если за период наблюдения не будет зарегистрировано динамики ЭКГ и уровень тропонина останется нормальным при повторном определении, можно отменить гепарин.

Желательно проведение нагрузочной пробы как с целью подтверждения диагноза ИБС, так и с целью дальнейшей стратификации риска. При выраженных ишемических изменениях по данным стресс-теста показано проведение КАГ и дальнейшей реваскуляризации миокарда, особенно при появлении ишемии на низких ступенях нагрузки. При сомнительных результатах нагрузочной пробы целесообразно дополнительное проведение стресс-эхокардиографии или перфузионной стресс-сцинтиграфии миокарда.

У некоторых больных диагноз может оставаться неясным, особенно при нормальной ЭКГ, отсутствии гиперферментемии, отрицательном стресс-тесте и хорошей переносимости физических нагрузок. В этих случаях, скорее всего, клини-

ка была обусловлена не ишемией миокарда, и необходимо дальнейшее обследование для выявления ее причин. В любом случае, учитывая очень низкий риск коронарной патологии, дообследование этих пациентов может осуществляться позже, на амбулаторной основе.

ТАКТИКА ДОЛГОСРОЧНОГО ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОКС

По данным обсервационных исследований, большинство повторных обострений обычно развиваются в течение нескольких месяцев после первого эпизода. Наличие клинической стабилизации не гарантирует стабилизации лежащего в основе патологического процесса. В настоящее время сроки заживления надорванной атеросклеротической бляшки изучены мало. Кроме того, может иметь значение синдром отмены гепарина.

Всем больным ОКС показана агрессивная модификация имеющихся факторов риска. Необходим полный отказ от курения; рекомендуется направление пациента к соответствующему специалисту и решение вопроса о никотинзаместительной терапии. Следует оптимизировать гипотензивную терапию. Пациенты должны получать аспирин в дозах 75-150 мг/сутки, а также клопидогрель в дозе 75 мг/сутки на срок 9-12 месяцев (после присоединения клопидогреля доза аспирина снижается до 75-100 мг). Также целесообразно продолжить терапию β-адреноблокаторами и максимально быстро назначить липидснижающие препараты. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы достоверно снижают риск коронарных осложнений и смерти независимо от исходного уровня холестерина. Возможно, ингибиторы АПФ также обладают дополнительными позитивными эффектами, помимо гипотензивного.

Поскольку атеросклероз является мультифакториальным заболеванием, для снижения риска дальнейших осложнений следует воздействовать на все модифицируемые факторы риска. 

О. М. ДРАПКИНА,
д.м.н., профессор
ММА им. И.М. Сеченова

Проблема алкогольной кардиомиопатии

В настоящее время, в связи с широчайшей распространенностью алкоголизма в России, проблема своевременной диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с чрезмерным приемом спиртных напитков, стоит особо остро. Темпы прироста смертности, связанной с употреблением алкоголя в нашей стране, особенно в выходные дни, критически высоки, и мировое медицинское сообщество выражает озабоченность по этому поводу (12, 22, 24).

Несмотря на то, что алкогольная кардиомиопатия (АКМП) четко описана и с 1996 г. рассматривается ВОЗ в рамках дилатационной кардиомиопатии, а согласно МКБ выделена в отдельную нозологическую форму (I42.6), существуют определенные трудности в практической постановке данного диагноза, как в клинике, так и на секционном столе. Вразумительные схемы лечения АКМП на сегодняшний день не разработаны. Целью данного обзора является попытка рассмотреть с клинической точки зрения сущность феномена развития кардиомиопатии на фоне злоупотребления алкоголем.

МЕСТО АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ В НОЗОЛОГИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ МИОКАРДА

Кардиомиопатии (от греч. *kardia* – сердце, *mys, myos* – мышца и *pathos* – страдание, болезнь) – группа болезней сердца, общим для которых является избирательное поражение миокарда. Этот термин был предложен W. Bridgen в 1957

году, а алкогольное поражение сердца впервые было описано еще в XIX веке. Оно было характерно для жителей Мюнхена, выпивавших в год около 430 литров пива.

В настоящее время экспертами ВОЗ принята следующая классификация кардиомиопатий (1995):

- дилатационные;
- гипертрофические;
- рестриктивные;
- аритмогенный правый желудочек;
- неклассифицируемые.

Последний пункт включает в себя специфические кардиомиопатии (ишемическая, гипертоническая, др.).

АКМП – приводящая к систолической дисфункции дилатация полостей сердца, развившаяся в связи с избыточным приемом алкоголя. Согласно данной классификации, АКМП относится ко вторичным токсическим дилатационным кардиомиопатиям (ДКМП). Отметим, что по оценкам разных авторов в 2-36% случаев дилатационная кардиомиопатия имеет алкогольную этиологию, в этом случае ее следует рассматривать в рамках АКМП (2, 32, 42).

МОРФОЛОГИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Клинические и гистологические признаки алкогольной и идиопатической дилатационной кардиомиопатий во многом схожи. Тем не менее, установление клинического диагноза «АКМП» имеет большое практическое значение, поскольку это одно из немногих потенциально обратимых состояний, ассоциированных с сердечной недостаточностью (СН), при котором полный отказ от алкоголя обыкновенно приводит к

значительному улучшению насосной функции левого желудочка (ЛЖ).

При АКМП макроскопически отмечается расширение всех полостей сердца при минимальной неравномерной гипертрофии миокарда. По мере усугубления СН дилатация прогрессирует. На секции обращает на себя внимание обычно массивное субэпикардальное скопление жировой клетчатки; ввиду жировой дистрофии миокард может приобретать желтоватый оттенок. Важно отметить, что коронарные артерии при АКМП, как правило, остаются интактными или имеют довольно умеренные атеросклеротические поражения.

Гистологически АКМП характеризуется прежде всего вакуолизацией и мелкокапельной жировой дистрофией саркоплазмы большинства кардиомиоцитов. Также определяется внеклеточное ожирение в строме миокарда и вокруг интрамуральных сосудов. В одном поле может наблюдаться сочетание гипертрофии и атрофии кардиомиоцитов. Содержание липофусцина повышено, зерна пигмента распространяются от полюсов по всей саркоплазме. В миокарде могут встречаться небольшие круглоклеточные скопления, формирующиеся как реакция на повреждение. Миофибриллы беспорядочно расположены в этих кардиомиоцитах.

Нередко наблюдаются утолщение отдельных участков эндокарда по типу фиброэластоза, выраженный интерстициальный и периваскулярный фиброз всего миокарда. При ДКМП соединительная ткань локализуется преимущественно во

внутренней трети миокарда.

Некоторые авторы обнаруживают очаговую лимфогистиоцитарную инфильтрацию миокарда с примесью плазматических клеток и эозинофилов, а также признаки аллергического поражения сосудов (32).

При электронной микроскопии впечатляет реорганизация митохондрий – органелл-мишеней этанола. На ранних стадиях происходит пространственная реорганизация митохондриального ретикулума: межмитохондриальные контакты исчезают, и митохондрии образуют отдельные кластеры, равномерно распределенные по миоцитам. На поздних стадиях происходят необратимые деструктивные изменения ультраструктуры митохондрий. Появляются гигантские и разделенные мембраной митохондрии. Внутри митохондрий появляется множество липофусциновых гранул – предшественников саркоплазматических липофусциновых гранул. При прогрессировании данного заболевания формируются межмитохондриальные контакты, образованные соединением не только наружных, но и внутренних мембран соседних митохондрий. В целом, популяции митохондрий в кардиомиоцитах присуща гетерогенность (Сударникова Ю.В., 2000).

Характерные изменения можно обнаружить и в других органах. Например, в надпочечниках, где при АКМП увеличивается содержание катехоламинсодержащих структур, что, по-видимому, вызвано увеличением биосинтеза гормонов в железе и задержкой их выделения в кровяное русло. При ДКМП, напротив, отмечается количественное уменьшение катехоламинсодержащих в медулле, что, вероятно, обусловлено, с одной стороны, ослаблением синтетической активности хромофиниоцитов, с другой – повышенным выбросом гормонов в кровь (28).

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Структура неразрывно связана с функцией. Каким же образом формируются описанные изменения, клиническим выражением которых являются дисфункция желудочков

сердца и снижение сократимости миокарда?

Главным этиологическим фактором развития алкогольной кардиомиопатии является хронический избыточный прием алкоголя. По оценкам разных авторов, истинная АКМП обычно развивается при потреблении алкоголя в количестве, эквивалентном ≈ 100 мл чистого этанола, ежедневно в течение 10–20 лет. Эти цифры могут показаться внушительными, и здесь необходимо вспомнить о том, что среднее потребление алкоголя в России на душу населения колеблется около отметки 15 л, что соответствует 40 мл чистого этанола в день. 82% взрослого мужского населения России являются потребителями спиртного, а каждый пятый из этого множества постоянно злоупотребляет алкоголем (12, 22, 24).

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АЛКОГОЛЯ НА КАРДИОМИОЦИТЫ

Эффекты алкоголя представляются дозозависимыми: рост вероятности развития ИБС отмечают как при полном воздержании от алкоголя, так и при злоупотреблении им (19). Очертим круг возможных механизмов кардиомиопатогенного действия этанола.

Наиболее важными из них представляются следующие:

- влияние на метаболизм и энергообеспечение клетки;
- прямое токсическое действие ацетальдегида и этанола на синтез белка;
- срыв сопряжения между возбуждением и сокращением;
- свободнорадикальное повреждение;
- нарушение липидного обмена;
- дисбаланс катехоламинов и других гормонов;
- ионный дисбаланс;
- воздействие на цитоскелет;
- активация провирусов;
- изменение процессов возбуждения и проведения в сердечной мышце;
- токсическое действие спиртных напитков, обусловленное примесями металлов (например, кобальта).

Влияние алкоголя на метаболизм и энергообеспечение кардио-

миоцитов. Драматическая картина жировой дистрофии миокарда имеет корни, глубоко уходящие в метаболизм. При высоких дозах алкоголя отношение $\text{НАДН} + \text{H}^+/\text{НАД}^+$ увеличивается. В это время ацетальдегид, концентрация которого неуклонно растет, ингибирует НАДН-дегидрогеназу митохондриальной цепи переноса электронов (ЦПЭ). В результате снижается окисление интермедиатов цикла Кребса. Результатом чего является ингибирование трех биохимических путей в печени (ЦПЭ, цикл Кребса, глюконеогенез) и двух – в сердце (ЦПЭ, цикл Кребса). Следствия из этого следующие.

1. Часть «алкогольного» ацетил-SKoA не окисляется в цикле Кребса, а используется для синтеза липидов (в печени). В миокарде же сходным образом ингибируется окисление липидов, что и приводит к жировой дистрофии.

2. Восстановленные интермедиаты начинают окисляться не на первом комплексе ЦПЭ в митохондриях (НАДН-дегидрогеназа ингибирована), а на втором, НАД-независимом, коим является сукцинатдегидрогеназа. Окисление глюкозы и гликогенолиз также ингибируются, морфологическим эквивалентом чего являются значительные скопления гликогена внутри вакуолей кардиомиоцитов.

Прямое токсическое действие ацетальдегида и этанола на синтез белка в кардиомиоцитах. В настоящее время в этой ипостаси ведущая роль отдается не самому этанолу, а его чрезвычайно реакционному метаболиту – ацетальдегиду. Основной механизм повреждающего действия ацетальдегида заключается в связывании его с каталитическими центрами ферментов и нарушении метаболизма клетки.

Показано, что этанол ингибирует синтез белка в кардиомиоцитах только в летальных концентрациях, в то время как даже низкие концентрации ацетальдегида (сопоставимые с таковыми у больных АКМП) значимо угнетают его (18). Кроме того, ацетальдегид опосредованно оказывает положительный хроноинотропный эффект на кардиомиоциты. Он, по всей видимости,



достигается за счет повышения высвобождения норадреналина из симпатических нервных волокон.

Как уже отмечалось, при АКМП в надпочечниках накапливаются избыточные количества катехоламинов. Таким образом, характерная для АКМП дисфункция миокарда развивается при двойном дисбалансе катехоламинов: нейромедиаторов в синаптической щели (норадреналин) и гормонов в крови, омывающей миокард (адреналин).

Интересно, что назначение в эксперименте пропранолола с целью нивелирования излишнего влияния катехоламинов, как и предполагалось, сводит на нет положительные инотропный и хронотропный эффекты ацетальдегида, но не влияет на снижение синтеза белка! Значит, ингибирование синтеза белка ацетальдегидом опосредуется другим, отличным от катехоламинового, механизмом (3).

Нарушение сопряжения между возбуждением и сокращением. В 1990 году Guarnieri et al. в серии блестящих экспериментов на изолированной сосочковой мышце, перфузируемой раствором этанола, доказали, что алкоголь вмешивается в мышечное сокращение и нарушает его. Критическим этапом здесь представляется взаимодействие между Ca^{2+} и миофибриллами. Кроме того, алкоголь в высоких концентрациях проявляет себя как антагонист Ca^{2+} и Na^+ -каналов. После прекращения подачи этанола к кардиомиоцитам данные эффекты исчезали. Авторы предположили, что увеличение концентрации Ca^{2+} в цитозоле кардиомиоцитов может улучшить сократительную функцию кардиомиоцитов.

РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Освещенные выше механизмы, реализуя свое пагубное действие на сердце, приводят, в конечном итоге, к развитию СН. Принципиально важным процессом является ремоделирование сердца. Это понятие включает в себя: нарушение структуры сократительного аппарата кардиомиоцитов, их функциональную асимметрию, изменение межклеточных взаимодействий, интерстициальный фиброз, деспи-

рализацию хода мышечных пучков и изменение формы полостей сердца. Употребление термина «ремоделирование» в данном аспекте спорно, так как он скорее указывает на обратное развитие патологических изменений, нежели на их формирование. Возможно, такое понятие, как «демоделирование сердца», более соответствующее приведенной дефиниции, войдет в кардиологический актив, при этом процессы, происходящие в миокарде при назначении β -блокаторов и иАПФ, можно будет оправданно называть ремоделированием.

Субклинически на стадии формирования интерстициального фиброза увеличивается ригидность стенки желудочка. Конечно-диастолическое (КД) давление растет на фоне снижения КД объема. Именно так формируется диастолическая дисфункция.

В дальнейшем, при АКМП на передний план выходит систолическая дисфункция миокарда, которая и приводит к СН.

Параллельно этому происходит растягивание фиброзных колец клапанов сердца, обусловленное дилатацией желудочков. В первую очередь это касается митрального клапана. Следствие данного процесса – клапанная регургитация, которая приводит к дилатации полостей предсердий, а впоследствии – к легочной гипертензии. Последняя, однако, редко достигает высокой степени при АКМП.

В настоящее время в России диагноз «АКМП» может быть установлен кардиологом без психиатрической консультации больного, поэтому четкие критерии данного состояния особенно востребованы.

Диагностика АКМП сложна и должна включать в себя непосредственное обследование больного, сбор алкогольного анамнеза, лабораторные и инструментальные методы исследования. Следует учитывать, что клиническая картина АКМП сходна с ДКМП.

Типичный больной АКМП – мужчина 30-55 лет, жалующийся на боли в сердце, одышку, с признаками избыточного потребления алкоголя без сопутствующей патологии печени.

Боль при АКМП обычно появляется на следующий день после алко-

гольного эксцесса, а чаще – после нескольких дней злоупотребления алкоголем. При этом она локализуется в области соска, верхушки сердца, иногда захватывая всю предсердечную область. Обычно боль проявляется постепенно, исподволь, бывает ноющей, тянущей, колющей. Для нее нехарактерны приступообразность, связь с физической нагрузкой и купирование приемом нитратов. На Эхо-КГ при АКМП, в отличие от ИБС, наблюдается дилатация полостей сердца со снижением сократимости миокарда, не имеющим очагового характера.

Объективным методом, помогающим в диагностике кардиомиопатии и дифференциальной диагностике АКМП и ДКМП, является прижизненная субэндокардиальная биопсия миокарда с морфологическим исследованием.

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Терапия АКМП может быть признана адекватной, только если она проводится по трем следующим направлениям:

- предотвращение эпизодов приема алкоголя;
- профилактика и лечение СН;
- коррекция метаболических нарушений, вызвавших АКМП.

Основой лечения АКМП на любой стадии является полное прекращение потребления алкоголя. При продолжении его приема с большой долей вероятности можно предположить срыв всей линии терапии.

Стандартное лечение СН при АКМП само по себе мало отличается от лечения СН другой этиологии и подробно рассмотрено в соответствующих руководствах. В данной работе считаем важным обратить внимание на перспективы **метаболической терапии** АКМП и сопутствующей СН.

Именно метаболическая терапия является патогенетически обоснованным методом лечения АКМП как заболевания, развившегося именно вследствие патологических метаболических сдвигов в биохимическом континууме кардиомиоцитов. Наиболее многообещающими в этом отношении представляются использование лекарственных средств с цитопротективным эффектом:





Контроль над гипоксией!



- Значительно повышает эффективность терапии ИБС
- Активно защищает миокард от гипоксии
- Современная ретардированная форма

триметазидин, левокарнитин, фосфокреатин и др. Восстановление потенциально *обратимо* нарушенного метаболизма возможно при таком назначении препаратов, чтобы каждый предыдущий создавал субстраты для действия последующего медикамента.

В такой схеме триметазидин работает на первом рубеже. Он переключает метаболизм миокарда с использования жирных кислот на аэробный распад глюкозы (как более эффективный путь), ингибируя митохондриальную кетоацил-СоА-тиолазу. Таким образом, цикл Кребса «стимулируется» вступающим в него дополнительным пируватом.

Новинкой фармацевтического рынка является препарат Ангиозил® ретард – высококачественный препарат триметазидина.

Ангиозил® ретард выпускается в таблетках с контролируемым высвобождением, что, на настоящий момент, является самой современной и востребованной лекарственной формой, позволяющей поддерживать фармакологически активную концентрацию триметазидина в крови в течение длительного времени.

Перспектива использования именно триметазидина (Ангиозил®

ретард) в лечении АКМП делает реально достижимой главную цель метаболической терапии – ускорение всей цепочки реакций от окисления глюкозы и жирных кислот до фосфорилирования актина. Такой подход может быть эффективным как в повышении фракции выброса, так и в обращении вспять дистрофических изменений. Степень приверженности к терапии, как известно, тесно коррелирует с кратностью приема препарата. По этой причине все чаще выбор падает на ретардированные формы триметазидина (Ангиозил® ретард), который применяется 2 раза в сутки, что удобно для пациента.

В России экономические аспекты терапии приобретают особое значение. Стоимость препарата, особенно, когда речь идет о необходимости проведения комбинированного лечения, во многом определяет выбор всей схемы лечения АКМП, как и любых других нозологий.

Поэтому все чаще врачи отдают предпочтение качественным дженерическим препаратам, которые подтвердили свою эффективность, хорошую переносимость и при этом доступным для пациентов.

Ангиозил® ретард является высококачественным дженерическим

препаратом триметазидина российского производства с подтвержденной биоэквивалентностью с более дорогостоящим оригинальным препаратом.

Сумма этих качеств позволяет препарату Ангиозил® ретард быть современным средством эффективной цитопротекции, при этом оставаясь доступным самому широкому кругу пациентов.

Таким образом, АКМП в настоящее время является значимой проблемой, особенно в России. Хотя определенные звенья патогенеза данного заболевания выяснены, полное понимание связи между этиологией и клиникой еще предстоит обрести.

Еще одной важной задачей является разработка четких схем лечения АКМП, которые позволили бы достичь значимого клинического успеха в лечении этой патологии.

Роль ретардированных триметазидинов (Ангиозил® ретард) в этом процессе трудно переоценить.

В идеале, хорошо спланированное рандомизированное клиническое исследование с применением метаболической терапии, в первую очередь триметазидина ретард, сможет помочь найти оптимальную схему лечения АКМП. 

Список литературы:

1. Aberle N. et al. Experimental Assessment of the Role of Acetaldehyde in Alcoholic Cardiomyopathy // Biol. Proced. Online. 2003; 5: 1-12.
2. Braunwald E. Zipes D, et al. Braunwald's Heart disease 7e, 2005
3. Buckley R. et al. Propranolol Antagonizes the Anti-Inflammatory Effect of Alcohol ... // J. Clin. Res. 1977 25: 373A.
4. Che-Ping C. et al. Little Acute Effects of Mildly Intoxicating Levels of Alcohol on Left Ventricular Function. ... // JCI 1990. 85.
5. Dole V. et al. An analogue of alcoholism in mice: Scale factors in the model // Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 81, 1984.
6. Goldberg I. Wine and Your Heart // Stroke. 2001; 32: 591.
7. Guarnieri T. et al. Mechanism of Myocardial Contractile Depression by Clinical Concentrations of Ethanol. ... // J. Clin. Invest. 1990. 85.
8. Holzinger et al. Phenotypic Patterns of Mononuclear Cells in Dilated Cardiomyopathy // Circulation. 1995; 92: 2876-2885.
9. Idiopathic Dilated Cardiomyopathy // NEMJ Vol. 332: 1384-1386
10. Laatikainen et al. Increased mortality related to heavy alcohol intake pattern // Journal of Epidemiology and Community Health 2003; 57.
11. Lieber C et al. Effects of Prolonged Ethanol Intake in Man. ... // JCI Vol. 45, No. 9, 1966.
12. Men T. Russian mortality trends for 1991-2001: analysis by cause and region // BMJ 2003; 327: 964.
13. Nagy L. et al. Cultured lymphocytes from alcoholic subjects have altered cAMP signal transduction // Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 85,
14. Oakley C. Aetiology, diagnosis, investigation, and management of the cardiomyopathies // BMJ 1997; 315: 1520-1524.
15. Obrador D, et al. Presence, evolving changes, and prognostic implications of myocardial damage. ... // Circulation, Vol. 89, 2054-2061.
16. Regan T. et al. Ventricular Function in Non-cardiacs with Alcoholic Fatty Liver: Role of Ethanol ... // JCI Vol. 48, 1969.
17. Regan T. et al. Acute myocardial infarction in toxic cardiomyopathy without coronary obstruction // Circulation, Vol. 51.
18. Schreiber S et al. Ethanol, Acetaldehyde, and Myocardial Protein Synthesis. ... // JCI Vol. 61, 1972.
19. Sekikawa A, Bet al. A «natural experiment» in cardiovascular epidemiology in the early 21st century // Heart 2003; 89: 255-257
20. Thomas A. Pearson Alcohol and Heart Disease // Circulation. 1996; 94: 3023-3025.
21. Timmis G. et al. The basis for differences in ethanol-induced myocardial depression in normal subjects // Circulation, Vol. 51, 1144-1148.
22. Walberg Peder. Economic change, crime, and mortality crisis in Russia: regional analysis // BMJ 1998; 317: 312-318.
23. Waring A. et al. Membranes and phospholipids of liver mitochondria ... // Proc. Nat. Acad. Sci. USA Vol. 78, No. 4 1981.
24. Wise J. Death rates in Russia rise dramatically // BMJ 1997; 315: 383-388.
25. Артемчук А.Ф. Клинические особенности и терапия сердечно-сосудистых нарушений при алкоголизме.
26. Белялов Ф.И. Алкоголь и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.
27. Гуревич М.А. Проблема некоронарогенных заболеваний миокарда в клинической практике // РМЖ, Т 6, № 24, 1997.
28. Каргина-Терентьева А. Состояние мозгового вещества надпочечников. ... // Архив патологии, № 3, 1999.
29. Кардиология в таблицах и схемах. / Под ред. Фрид М., Гринс С. М., 2001.
30. Козлов К.Л., Шанин В.Ю. Ишемическая болезнь сердца. М., 2002.
31. Лазюк Д.Г., и соавт. Возможности лечения больных дилатационной кардиомиопатией. ... М., 2001.
32. Лекции по кардиологии / Под ред. Боке-рия Л.А., Голуховой Е.З. М., 2001.
33. Малая медицинская энциклопедия. М., 1996.
34. Мухарлямов Н.М. Кардиомиопатии. М., 1990.
35. Наглядная биохимия. / Под ред. Кольман Я., Рем К.-Г. М., 1995.
36. Патофизиология сердечно-сосудистой системы / Под ред. Лилли Л. М., 2002.
37. Рекомендации Европейского общества кардиологов ... // Сердечная недостаточность, Т 1, N 6, 2001.
38. Султанов И.Я., Радун Е.Г. Хроническая алкогольная интоксикация ... // Вестник РУДН, 1998. N 1.
39. Терещенко С.Н., Джагани Н.А. Дилатационная кардиомиопатия сегодня // Consilium-medicum, 2003.
40. Элементы патологической физиологии и биохимии / Под ред. Ашмарина И.П. М., 1997.
41. Энциклопедия лекарственных средств. Гл. ред. Вышковский Г.Л. М., 2003.
42. АКМП // Кардиология, № 10, 2003.

ЭКСПО 2008

15-ая МЕЖДУНАРОДНАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА
15th INTERNATIONAL SPECIALIZED EXHIBITION



Министерство
здравоохранения
и социального развития
Российской Федерации
Ministry of Healthcare
& Social Development
of Russian Federation

**ВЫСТАВКА «АПТЕКА» —
ВЫСТАВКА СПЕЦИАЛИСТОВ
НА БЛАГО ЛЮДЕЙ**

21-24 ОКТЯБРЯ
МОСКВА, СК «ОЛИМПИЙСКИЙ»

OCTOBER 21-24
MOSCOW, SC «OLYMPIISKY»

**НЕДЕЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ
ФАРМИНДУСТРИИ**

**МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС**



КОНТАКТЫ:

(495) 105 65 61/62

WWW.APTEKAEXPO.RU

С.Н. ТЕРЕЩЕНКО,
И.В. КАСИЦИНА,
А.В. ГОЛУБЕВ,
МГМСУ

Эсмолол – уникальный бета-адреноблокатор ультракороткого действия

После того как в 1948 г. R. Ahlquist предположил, что стимулирующее действие катехоламинов на сердечно-сосудистую систему опосредуется двумя типами адренорецепторов, в конце 50-х годов прошлого века были проведены первые исследования по созданию лекарственных препаратов, которые бы подавляли стимулирующие эффекты катехоламинов на сердце (1). В 1964 году в Британском медицинском журнале появились первые сообщения о применении пропранолола при лечении стенокардии и артериальной гипертензии. Руководителем работ, приведших к созданию в начале 60-х годов первых β-адреноблокаторов, был J.W.Black, который в 1988 году за свои работы в этой области был удостоен Нобелевской премии.

В клинической практике β-адреноблокаторы применяются уже почти 40 лет. Препараты с успехом используются для терапии нескольких десятков заболеваний, и список их постоянно пополняется. Кроме сердечно-сосудистых заболеваний, β-адреноблокаторы оказались весьма полезными при лечении тиреотоксикоза, мигрени, тревожных состояний, абстинентного синдрома, отдельных видов тремора и некоторых других состояний.

Синтезирование Erhardt P.W. и соавторами в 1982 году нового внутривенного селективного β-1-адреноблокатора ультракороткого действия Эсмолола, значительно расширило клинические возможности для применения бета-адреноблокаторов.

Уникальный фармакокинетический профиль Эсмолола отражает его ультракороткое действие. Полный терапевтический эффект развивается через 2 минуты и прекращается через 15-20 мин после завершения инфузии. Полупериод его распределения и выведения очень короткий (9 минут), в то время как периоды полувыведения других β-адреноблокаторов гораздо дольше. Общий клиренс препарата составляет 20 л/кг/час. Благодаря наличию эстеразного звена, он быстро гидролизруется эстеразой эритроцитов до двух веществ: метанола и кислого метаболита, который обладает 1/1500 β-блокирующей активностью Эсмолола. Концентрация в крови метанола при этом находится в рамках обычного эндогенного содержания и значительно ниже концентрации, при которой начинают проявляться токсические свойства метанола.

Эсмолол не разрушается плазменной холинэстеразой и псевдохолинэстеразой. 73-78% его дозы выводятся с мочой в виде кислого метаболита в течение 24 часов после введения. При использовании эсмолола в виде инфузии активный уровень в плазме достигается в течение 5 минут при нагрузочной технике. После прекращения введения уровень Эсмолола в крови существенно снижается на 5-10 минуте и в течение 30 минут после окончания инфузии определяется в виде не принимаемых в расчет следов.

Таким образом, уникальная кинетика эсмолола позволяет более быстро и предсказуемо титровать его

до желаемого уровня β-блокады, что дает большую свободу маневра в его применении в зависимости от клинической ситуации.

Эсмолол успешно используется для контроля тахикардии, тахиритмий, порога желудочковой фибрилляции, гипертензии, ишемии миокарда.

Широкое применение препарат нашел в периоперационном периоде. Это является реальным методом поддержания терапевтической концентрации лекарства в плазме, что помогает избежать синдрома отмены у хирургических пациентов, которые получали оральные бета-адреноблокаторы длительного действия, а также позволяет снизить риск серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в послеоперационном периоде.

Индукция в наркоз с последующей ларингоскопией и интубацией трахеи является ответственным моментом анестезии, когда в ответ на манипуляцию у больного довольно часто развиваются неконтролируемые тахикардия и гипертензия. Это связано с увеличением в плазме крови катехоламинов. Наряду с выраженными колебаниями артериального давления (АД), развитием нарушений ритма, гиперкатехоламинемия может привести к развитию у больного изменений, вплоть до развития ишемии миокарда. Пропранолол, который наиболее широко применялся до недавнего времени в данных ситуациях, в силу своей неселективности и длительного времени действия имеет существенные ограничения у ряда

больных. Поэтому предпочтение в данной ситуации отдается эсмололу. Эффективность периоперационного применения препарата Бривиблок (действующее вещество эсмолол, фирма-производитель – Baxter, Швейцария) доказана в ряде исследований (2, 3).

Группа зарубежных авторов, сравнивая эффекты прединтубационного введения лидокаина, фентанила и эсмолола у 80 больных, готовящихся к оперативному вмешательству (исключались пациенты с планируемой кардиохирургической операцией), показала, что только эсмолол в дозе 150 мг предотвращал одновременно и учащение ритма сердца, и подъемы систолического АД (2). Лидокаин (200 мг) и фентанил (200 мкг) не урежали ЧСС, хотя их влияние на АД было сравнимо с гипотензивным действием эсмолола.

Следует обратить внимание на то, что в периоперационном периоде в связи с требуемым блокированием кратковременной гипердинамической реакции, связанной с определенной манипуляцией (ларингоскопия и интубация трахеи, стернотомия, работа на корнях аорты и др.), чаще всего применяется болюсное введение препарата.

Отечественные авторы провели комплексный анализ гемодинамических показателей у 50 больных с коронарной и клапанной патологией на фоне болюсного введения 100 мг препарата (в среднем $1,4 \pm 0,03$ мг/кг) (4). Показанием для введения эсмолола служило увеличение ЧСС свыше 100 в минуту на фоне гипертензии или нормально-го АД в пред- и постперфузионном периоде, которое не купировалось углублением анестезии. Продолжительность исследования (исходя из фармакокинетических особенностей эсмолола) составила 20 минут. Уже на первой минуте после введения препарата отмечалось достоверное урежение ЧСС на 19,1%; максимальное урежение ритма сердца выявлено на 5-й минуте. На 20-й минуте наблюдения частота ритма сохранялась сниженной по сравнению с исходной на 12,3% ($p < 0,05$). Следует отметить, что у всех больных на фоне замедления

ЧСС сохранялся синусовый ритм, ни у одного пациента не возникла выраженная брадикардия с частотой менее 50 в минуту, требующая медикаментозной коррекции. Введение эсмолола сопровождалось снижением АД, однако статистически значимое изменение АД касалось только систолического компонента, который снизился на 1 и 5 минуте по средним данным на 9,8 и 10,3% ($p < 0,05$).

В ходе операции на открытом сердце в отношении профилактики и лечения тахикардии, сопровождающейся или не сопровождающейся артериальной гипертензией, Эсмолол продемонстрировал свою эффективность как у больных ИБС, так и у пациентов с клапанной патологией (4).

При проведении анестезии на основе высоких доз фентанила обнаружено, что эсмолол эффективно предотвращает тахикардию у пациентов во время операции аортокоронарного шунтирования (АКШ). Показано также, что при операции АКШ у пациентов, которые получали эсмолол, встречается значительно меньше желудочковых аритмий и снижается потребность в анестезиологических препаратах. При экстренном АКШ в условиях острой ишемии миокарда применение достаточно высоких доз бета-адреноблокатора продемонстрировало снижение послеоперационных осложнений и хороший прогноз больных. Это подтверждается исследованием F. Kuhn-Regnier с соавторами, описавшим 200 случаев АКШ, при которых длительная инфузия эсмолола в дозе около 800 мг оказалась достаточно безопасной и эффективной (5). Метаболический эффект β -адреноблокатора автор объясняет снижением продукции молочной кислоты и высвобождения свободных жирных кислот, обладающих аритмогенной активностью.

Эсмолол также успешно применяется в послеоперационном периоде, способствуя быстрой нормализации гемодинамических показателей и восстановительному процессу.

Помимо профилактики возникновения аритмий, Эсмолол получил

широкое распространение наряду с Дигоксином, Верапамилом и Пропранололом в лечении суправентрикулярной тахикардии или пароксизмальной предсердной тахикардии, а также других нарушений сердечного ритма.

Контроль сердечного ритма является залогом успеха в лечении суправентрикулярных тахикардий в раннем послеоперационном периоде. Суправентрикулярные тахикардии выявляются в 11-40% случаев после хирургических вмешательств и являются независимым фактором риска развития инсульта у данного контингента

В ходе операции на открытом сердце в отношении профилактики и лечения тахикардии, сопровождающейся или не сопровождающейся артериальной гипертензией, Эсмолол продемонстрировал свою эффективность как у больных ИБС, так и у пациентов с клапанной патологией.

пациентов (6). Основной причиной возникновения таких нарушений ритма после операций является нейро-гормональная активация, связанная с периоперационным стрессом. Показано, что уровень катехоламинов в послеоперационном периоде высок (7), а применение бета-адреноблокаторов, в том числе эсмолола, в данной ситуации с профилактической целью снижает частоту развития суправентрикулярных тахикардий (8, 9, 10). Причем Эсмолол при предсердной фибрилляции оказался эффективнее дилтиазема в восстановлении синусового ритма, что подтверждается работой R. Balser с соавторами, исследовавшими 64 послеоперационных больных (59% случаев медикаментозной кардиоверсии против 33% соответственно) (11).

Высокий процент восстановления синусового ритма (90%) в результате применения эсмолола у пациентов с пароксизмами наджелудочковой тахикардии продемонстрировали отечественные авторы (12).



Помимо вышеизложенных ситуаций, β -адреноблокаторы, в частности Эсмолол, занимают важное место в лечении больных с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда (ИМ). Еще до широкого применения тромболиза раннее внутривенное введение β -адреноблокаторов при остром ИМ улучшало прогноз больных. Это было отражено в работе S. Yusuf с соавт., которая представляла мета-анализ данных 28 клинических исследований с общим количеством пациентов, равным примерно 28000. В результате было обнаружено, что указанный подход применения β -адреноблокаторов достоверно снижал смертность в раннем постинфарктном периоде на 13%, число рецидивов инфаркта миокарда на 20% и частоту возникновения фибрилляции желудочков на 15% (13). При этом следует отметить, что побочные эффекты были нечасты и обратимы.

Одна из первых работ, посвященных оценке эффективности и безопасности Эсмолола при остром коронарном синдроме, было открытое неконтролируемое исследование, выполненное группой авторов под руководством J.M. Kirshenbaum (14). В работу было включено 19 больных без признаков сердечной недостаточности. При внутривенном введении препарат эффективно и обратимо снижал частоту сердечных сокращений и диастолическое артериальное давление без каких бы то ни было серьезных неблагоприятных воздействий.

После активного внедрения в клиническую практику тромболиза проведен ряд многоцентровых рандомизированных клинических испытаний по изучению эффективности ранней внутривенной те-

рапии β -адреноблокаторами при остром коронарном синдроме. К ним относятся такие исследования, как GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries), ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival), TIMI IIB (Thrombolysis In Myocardial Ischemia trial).

Результаты исследования GUSTO-1 (15), сравнивавшего режим раннего внутривенного введения атенолола (с последующим пероральным назначением) и отсроченного применения только внутрь, показали целесообразность последнего. Анализ результатов GUSTO-1 выявил существенное увеличение риска смерти, развития сердечной недостаточности, кардиогенного шока, возобновления ишемии, потребности во временной электрокардиостимуляции среди больных, получавших внутривенный атенолол.

В отличие от данных GUSTO-1 результаты испытания TIMI IIB (16) были прямо противоположными. Согласно результатам TIMI IIB, раннее назначение метопролола у больных с острым ИМ по сравнению с отсроченным пероральным приводило к существенному достоверному снижению частоты реинфарктов, возобновления стенокардии. Кроме того, отмечалась тенденция к снижению частоты геморрагических инсультов.

На основании результатов этих и ряда других исследований по раннему применению β -адреноблокаторов при остром коронарном синдроме, Американская коллегия кардиологов и Американская ассоциация сердца (ACC/AHA) в данной клинической ситуации рекомендуют лечение указанными препаратами начинать внутрь или

внутривенно в максимально ранние сроки у всех пациентов, которым эти лекарственные средства не противопоказаны (17). При этом к рекомендуемым для внутривенного введения препаратам относятся Метопролол, Пропранолол, Атенолол, Эсмолол.

Однако на сегодняшний момент существуют немногочисленные исследования, свидетельствующие об относительной безопасности терапии эсмололом при нестабильной стенокардии и в остром периоде инфаркта миокарда (в том числе при наличии относительных противопоказаний к применению β -адреноблокаторов).

Одна из таких работ – исследование D.E. Wallis с соавт. (18), включавшее 23 пациента с нестабильной стенокардией. Часть пациентов получала внутривенно Эсмолол, часть – Пропранолол *per os*. В группе Эсмолола частота ангинозных болей за сутки снижалась с $4,6 \pm 3,3$ до $1,4 \pm 1,8$ эпизодов, а в группе, получающей Пропранолол, – с $2,6 \pm 1,4$ до $1,0 \pm 1,5$. У трех пациентов в первой группе развивались побочные эффекты, однако быстро прекращались после отмены инфузии Эсмолола. Во второй группе побочные эффекты отмечены у двух пациентов, у одного из них – атриовентрикулярная блокада 3-й степени, потребовавшая установку электрокардиостимулятора.

Хорошей переносимостью и эффективностью в плане антиангинального эффекта Эсмолол отличался у больных с нестабильной стенокардией и в небольшом исследовании C. Barth с соавторами (19).

Изучению Эсмолола у больных с нестабильной стенокардией посвящено также многоцентровое рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, выполненное на небольшой группе больных – 113 человек (20). Среди них 59 больных на протяжении 72 ч получали Эсмолол, остальные – плацебо. У больных, получавших Эсмолол, реже развивались ИМ, возникала потребность в экстренной реваскуляризации, однако эти различия не были статистически значимыми.

Эсмолол не разрушается плазменной холинэстеразой и псевдохолинэстеразой. 73-78% его дозы выводятся с мочой в виде кислого метаболита в течение 24 часов после введения. При использовании Эсмолола в виде инфузии активный уровень в плазме достигается в течение 5 минут при нагрузочной технике. После прекращения введения уровень Эсмолола в крови существенно снижается на 5-10 минуте и в течение 30 минут после окончания инфузии определяется в виде не принимаемых в расчет следов.

Точная настройка

β -блокатор с управляемым эффектом
для внутривенного введения



Бревиблок[®]
(эсмолол HCl)

Baxter

Привлекательны позиции Эсмолола с точки зрения применения его в остром периоде инфаркта миокарда. Необходимо отметить, что при этом препарат изучался у пациентов с относительными противопоказаниями к терапии β -адреноблокаторами. Это продемонстрировано в ряде исследований. Одно из них опубликовано в 1998 году и включало 16 пациентов с острым ИМ и левожелудочковой дисфункцией (21). Введение Эсмолола продолжалось до появления побочных эффектов (снижение систолического АД < 90 мм рт. ст., ЧСС < 60 ударов в минуту и т.д.). В результате наблюдения выявлено, что в течение всего периода инфузии (до 48 часов) значимых изменений со стороны давления наполнения левого желудочка (ЛЖ) у больных не отмечалось.

Другая подобная работа проводилась на 10 пациентах со значимым снижением сократительной функции ЛЖ (исходный уровень фракции выброса (ФВ) составлял $27 \pm 2\%$) (22). Доза Эсмолола титровалась в пределах от 2 до 16 мг/мин. с предварительным болюсным введением 10-20 мг препарата. В течение введения Эсмолола наблюдалось снижение систолического давления в аорте, фракции выброса правого и левого желудочка, росли конечное систолическое и диастолическое давление ЛЖ и давление заклини-

вания легочной артерии. Необходимо отметить, что минимальное падение ФВ ЛЖ ($25 \pm 2\%$) наблюдалось при инфузии в дозе 8 мг/мин. Обращает внимание, что гемодинамические параметры возвращались к исходным в течение 10-30 минут после окончания введения препарата.

A.N.Mooss и соавт. провели исследование, результаты которого свидетельствовали об относительной безопасности применения эсмолола у 114 больных с острым ИМ, подвергшихся тромболизису и имевших такие традиционные противопоказания к лечению β -адреноблокаторами, как сердечная недостаточность, обструктивные заболевания легких, бронхиальная астма, брадикардию (менее 60 в минуту), уровень систолического АД менее 100 мм рт. ст., заболевания периферических артерий (23). Данные исследования также показали, что при хорошей переносимости пациентами титрования Эсмолола в режиме более 100 мкг/кг/мин. дальнейшая пероральная терапия β -адреноблокаторами (в данном случае метопрололом и атенололом) была хорошо переносима. У больных, у которых не удавалось достичь указанной скорости инфузии, в период поддерживающей терапии дозировки таблетированных β -адреноблокаторов лимитировались в связи с возникновением побочных эффектов.

В 1991 году опубликована работа, свидетельствующая о безопасности применения Эсмолола при сердечно-сосудистой патологии (нестабильная стенокардия, острый ИМ, аритмии, гипертония) у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОБЛ) (24). Применение препарата у 50 больных, у более чем половины из которых наблюдалась умеренная или выраженная обструкция дыхательных путей, не выявило каких-либо значимых отклонений параметров функции внешнего дыхания.

Таким образом, проведенные исследования демонстрируют эффективность и безопасность применения Эсмолола даже у контингента пациентов, имеющих относитель-

ные противопоказания к назначению β -адреноблокаторов.

Опыт применения Эсмолола в России в основном связан с кардиохирургической практикой (4), хотя существуют единичные работы по использованию данного препарата и у лиц с нехирургической патологией.

С.В. Шалаев с соавт. (25) применяли Эсмолол у 49 больных с острым ИМ, получавших тромболитическую терапию стрептокиназой. Начальная скорость введения составляла 0,05 мг/кг/мин. с последовательным увеличением до 0,1, 0,2, 0,3 мг/кг/мин. каждые 10 мин., исходя из достигнутой ЧСС, АД, отсутствия побочных эффектов. За 30 мин до истечения времени инфузии Эсмолола (первые 6 ч ИМ) назначали селективный бета-адреноблокатор в таблетках, как правило, метопролол в начальной дозе 12,5–25 мг через 12 ч. В период оптимальной дозы Эсмолола ЧСС, уровень систолического АД в среднем снижались на 22%, диастолическое АД – на 16% в сравнении с исходными показателями. Изменения ударного объема и ударного индекса не выявлялись. В двух случаях на фоне введения стрептокиназы и начальной инфузии эсмолола со скоростью 0,05 мг/кг/мин развилась полная атриовентрикулярная блокада, в связи с чем введение препарата было прекращено на 10 мин. После введения атропина в обоих случаях отмечено восстановление проводимости; следует отметить, что последующее возобновление инфузии Эсмолола с прежней скоростью не сопровождалось повторными нарушениями атриовентрикулярной проводимости. У 2 больных при введении Эсмолола 0,05 мг/кг/мин., у 2 больных – 0,1 мг/кг/мин., у 1 – 0,2 мг/кг/мин было отмечено снижение уровня систолического АД менее 100 мм рт. ст. Инфузия эсмолола была временно прекращена. Ее возобновление с меньшей скоростью не приводило к повторными эпизодами гипотензии. Таким образом, у 7 (14,3%) из 49 больных возникла необходимость во временном прекращении введения препарата, как правило (в 4 из 7 случаев), в период начальной ин-

Таблица. Препараты, рекомендуемые при гипертоническом кризе в зависимости от клинической ситуации

Клинические состояния	Рекомендуемые препараты	Не рекомендуемые препараты
Гипертоническая энцефалопатия	ЭСМОЛОЛ	Метилдопа
	Никардипин	Резерпин
	Нитропруссид	
Отек легких	Эналаприлат	Метилдопа
	Нитроглицерин	β -блокаторы
	Нитропруссид	
	Лазикс	
Острый коронарный синдром	Нитроглицерин	Гидралазин
	ЭСМОЛОЛ	Нитропруссид
	Никардипин	Нифедипин
Острые нарушения ритма	ЭСМОЛОЛ	
	Магния сульфат	
Расслаивающая аневризма аорты	ЭСМОЛОЛ	
	Нитропруссид	

фузии Эсмолола. Опыт применения эсмолола подтвердил, что, применяя даже препараты ультракороткого действия, необходимо помнить о тщательном мониторинге и клиническом контроле больных, получающих внутривенные β -адреноблокаторы.

В Московском Государственном медико-стоматологическом университете изучены возможности применения Эсмолола в различных неотложных ситуациях (12). В результате работы отмечен высокий процент восстановления синусового ритма у больных с пароксизмами наджелудочковой тахикардии; периоперационно Эсмолол эффективно контролировал параметры гемодинамики (стабилизация АД, ЧСС).

В указанном исследовании препарат также применялся у 8 пациентов с гипертоническим кризом. Наряду с достоверным снижением

систолического АД, на фоне введения Эсмолола отмечено субъективное улучшение состояния, что проявлялось ослаблением или исчезновением симптоматики (головной боли, тошноты, дискомфорта за грудиной). Необходимо отметить, что Эсмолол уже достаточно давно показал свою эффективность в данном клиническом состоянии (26), являясь препаратом выбора при осложненных гипертонических кризах (27), особенно сочетающихся с тахикардией. При этом рекомендованная доза составляет 0,5 мг/кг/мин. в течение 1 мин., далее 0,05-0,3 мг/кг/мин. В таблице представлены данные при каких осложненных гипертонических кризах применяется Эсмолол.

Подводя итоги, можно сделать вывод, что кардиоселективный β -адреноблокатор ультракороткого действия Эсмолол особенно привлекателен в лечении неотложных

состояний. Фармакокинетические характеристики Эсмолола позволяют считать его идеальным β -адреноблокатором для лечения острого ИМ (29). Практическими преимуществами Эсмолола являются возможность длительного много часового введения и индивидуального титрования дозировок, а также быстрая (в течение 30 минут) обратимость эффекта и, соответственно, безопасность препарата (30).

Принимая во внимание тот факт, что возможности применения эсмолола при остром ИМ с острой сердечной недостаточностью (ОСН) не изучались, нами планируется исследовать влияние терапии данным β -адреноблокатором на течение и прогноз заболевания у 60 пациентов с острым ИМ и ОСН (Killip I-II), которые будут разделены на две группы, одна из которых помимо стандартной терапии будет получать Эсмолол. **ЭФ**

Список литературы:

1. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Бета-адреноблокаторы. Практическая кардиология. Москва. 1996 г. С.4.
2. Helfman S.M., Gold M.I., DeLisser E.A., Herrington C.A. Which drug prevents tachycardia and hypertension associated with tracheal intubation: lidocaine, fentanyl, or esmolol? // *Anesth Analg.* 1991; 72: 482-486.
3. Jacque J, Gold M, Grossnof D., et al. Does single bolus esmolol 2 minutes before intubation prevent tachycardia? // *Anesth Analg.* 1989; 68: S134.
4. Трекова Н.А., Поплавский И.В. Современные аспекты применения селективного ультракороткого бета-адреноблокатора эсмолола в кардиоанестезиологии. М: Изд-во Московского государственного горного университета. 1999; 22-32.
5. Kuhn-Regnier F., et al. Beta-blockade in 200 Coronary Bypass Grafting Procedures. // *Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 50: 164-167.
6. Ommen S.R., Odell J.A., Stanton M.S. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. // *N Engl J Med.* 1997; 336: 1429-1434.
7. Halter J.B., Pflug A.E., Porte D. Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress in man. // *J Clin Endocrinol Metab.* 1977; 45: 936-944.
8. Andrews T.C., Reimold S.C., Berlin J.A., Antman E.N. Prevention of supraventricular arrhythmia after coronary artery bypass surgery: A meta-analysis of randomized control trials. // *Circulation.* 1990; 84: 236-244.
9. Kowey P.R., Taylor J.E., Rials S.J., Marinchak R.A. Meta-analysis of the effectiveness of prophylactic drug therapy in preventing supraventricular arrhythmia early after coronary artery bypass grafting. // *Am J Cardiol.* 1992; 69: 963-965.
10. Gray R.G., Bateman T.M., Czer L.S.C., et al. Esmolol: a new ultrashort-acting beta-adrenergic blocking agent for rapid control of heart rate in postoperative supraventricular tachyarrhythmias. // *JACC.* 1985; 5: 1451-1456.
11. Balser J.R., Martinez E.A., Winters B.D., et al. β -adrenergic blockade accelerates conversion of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. // *Anesthesiology.* 1998; 89: 1052-1059.
12. Мартынов А.И., Верткин А.Л., Талибов О.Б. и др. Бета-блокатор ультракороткого действия бривиблок (эсмолол): результаты применения. Московский Медицинский Стоматологический Институт.
13. Yusuf S., Peto R., Lewis J., et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. // *Progr Cardiovasc Dis.* 1985; 27: 335-371.
14. Kirshenbaum J.M., Kloner R.A., Antman E.M., Braunwald E. Use of an ultra short-acting beta-blocker in patients with acute myocardial ischemia. // *Circulation.* 1985; 72: 873-880.
15. Pfisterer M., Cox J.L., Granger C.B., et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: The GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA Alteplase) for Occluded Coronary Arteries.* // *J Am Coll Cardiol.* 1988; 32: 634-640.
16. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS. et al Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. // *Circulation.* 1991; 83: 422-437.
17. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W., et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). // *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 970-1062.
18. Wallis D.E., Pope C., Littman W.J., et al. Safety and efficacy of esmolol for unstable angina pectoris. // *Am J Cardiol.* 1998; 62: 1033-1037.
19. Barth C., Ojile M., Pearson A.C., et al. Ultra-short acting intravenous β -adrenergic blockade as add-on therapy in acute unstable angina. // *Am Heart J.* 1991; 121: 782-788.
20. Hohnloser SH, Meinertz T, Klingenhoben T. et al. // *Amer J Cardiol.* 1991; 67: 1319-1323.
21. Kirshenbaum J.M., Kloner R.F., McGowan N., et al. Use of an ultrashort-acting beta-receptor blocker (esmolol) in patients with acute myocardial ischemia and relative contraindications to beta-blockade therapy. // *J Am Coll Cardiol.* 1988; 12: 773-780.
22. Iskandrian A.S., Bemis C.E., Hakki A.H., et al. Effects of esmolol on patients with left ventricular dysfunction. // *J Am Coll Cardiol.* 1986; 8: 225-231.
23. Mooss A.N., Hilleman D.E., Mohiuddin S.M., et al. Safety of esmolol in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy who had relative contraindications to beta-blocker therapy. // *Ann Pharmacother.* 1994; 28: 701-703.
24. Gold M.R., William G., Cocco-Spofford D., et al. Esmolol and ventilatory function in cardiac patients with COPD. // *CHEST.* 1991; 100: 1215-1218.
25. Шалаев С.В., Бухвалов В.А., Петрик У.С., Шабалков Э.А. Опыт применения бета-адреноблокатора эсмолола у больных острым инфарктом миокарда, получающих тромболитическую терапию стрептокиназой. // *Кардиология.* 2002; 6: 4-7.
26. Turlapaty P., Laddu A., Murthy S., et al. Esmolol: a titratable short-acting intravenous beta-blocker for acute critical care settings. // *Am Heart J.* 1987; 114: 866-885.
27. Мартынов А.И. Российская врачебная газета. №31 (2001), С.8 (2).
28. Barbier G.H., Shettigar U.R., Appunni D.O. Clinical rationale for the use of an ultra-short acting beta-blocker esmolol. // *Int J Clin Pharmacol.* 1995; 33: 212-218.
29. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Место β -блокаторов в лечении острого коронарного синдрома: какие препараты, у каких пациентов и когда следует применять? // *ПМЖ.* 2002; 10: 4.

Р.И. СТРЮК,
Ю.М. БУХОНКИНА,
Я.В. БРЫТКОВА,
Д.У. ШОИКИМОВА,
Л.Н. ПАВЛОВА,
МГМСУ,
ГКБ № 67, г. Москва

Бисопролол в лечении сложных нарушений сердечного ритма при беременности

Нарушения сердечного ритма при беременности по данным различных авторов встречаются у 20-40% женщин (1). Основные причины аритмий можно условно разделить на экстракардиальные, кардиальные и аритмии, этиология которых не установлена (идиопатические, первичная электрическая болезнь сердца).

К экстракардиальным факторам относят функциональные и органические поражения центральной нервной системы, дисфункцию вегетативной нервной системы с преобладанием тонуса симпатического отдела или снижением тонуса парасимпатического отдела, эндокринные заболевания, в первую очередь заболевания щитовидной железы, электролитный дисбаланс, механические и электрические травмы, гипо- и гипертермию, чрезмерную физическую нагрузку, интоксикацию алкоголем, никотином, кофе, лекарственными препаратами. Такие лекарственные средства, как симпатомиметики, сердечные гликозиды, диуретики, большинство психотропных средств, некоторые противоаритмические препараты и антибиотики могут вызвать нарушения ритма и проводимости.

Кардиальными факторами, способными вызвать нарушения сердечного ритма, являются ишемическая болезнь сердца, врожденные и приобретенные пороки сердца, в том числе пролапсы клапанов, артериальная гипертония, воспалительные и невоспалительные поражения миокарда, сердечная

недостаточность, диагностические манипуляции и операции на сердце и коронарных сосудах, некоторые врожденные заболевания сердечно-сосудистой системы.

Беременность даже у практически здоровых женщин может являться фактором, провоцирующим развитие нарушений сердечного ритма. Этому способствуют гестационные изменения в организме женщины, касающиеся гемодинамических, электрофизиологических и нейрогуморальных параметров. Проаритмогенным эффектом, в частности, обладают гормоны симпатико-адреналовой системы (САС), активность которой в период беременности значительно возрастает, отражая адаптацию организма женщины к новым условиям функционирования системы «мать-плацента-плод» (2, 3). Изменения, приводящие к повышению активности САС, могут происходить на уровне центральной нервной системы, что проявляется уменьшением центральных ингибирующих влияний и снижением чувствительности барорецепторов, повышением импульсной активности симпатических нервов, облегчением ганглионарной передачи импульсов, усилением выделения норадреналина в синаптическую щель и нарушением его метаболизма в этой щели. Наряду с этим меняется и периферическое звено САС – плотность и/или чувствительность адренорецепторов, взаимодействие рецептор-сократительных белков. Опосредованное влияние САС на уровень АД и ЧСС осуществляется через стимуляцию синтеза

ренина, вазопрессина, возникновение резистентности к инсулину, нарушение функционального состояния эндотелия и другие механизмы (4,5). Все эти процессы способны приводить к различным нарушениям сердечного ритма, лечение которых в период беременности является сложной и ответственной задачей, т.к. решается вопрос не только улучшения клинического состояния и качества жизни женщины, но и состояния плода и новорожденного.

Одним из самых частых нарушений сердечного ритма при беременности является экстрасистолия, которая почти у половины пациенток возникает без каких-либо органических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы. В качестве основных причин экстрасистолии в период беременности рассматривают физиологические изменения гемодинамики, эмоциональное возбуждение, прием алкоголя, кофе, крепкого чая, курение, переедание, злоупотребление острой пищей. Большое значение имеет электролитный дисбаланс в сторону гипомagneмии и гипокалиемии, применение лекарственных средств – симпатомиметиков, кофеина, а также нейроциркуляторная дистония и органическое поражение ССС, в частности, перенесенный миокардит, пороки сердца, кардиомиопатии и др.

Стратегия лечения нарушений сердечного ритма определяется основным правилом: следует избегать назначения противоаритми-

ческих препаратов, если аритмия не представляет угрозу для жизни пациентки. В случае необходимости применения лекарственных средств подходы к лечению те же, что и у небеременных женщин. Вместе с тем следует учитывать возможное влияние лекарственного препарата на физиологическое течение беременности, родов, состояние плода и новорожденного. В России нет классификации лекарственных средств по критериям безопасности для плода, в связи с чем возможно использовать Американскую классификацию лекарственных и пищевых препаратов Food and Drug Administration (FDA) (6). Согласно этим критериям, выделяют 5 категорий лекарственных средств.

А). Контролируемые исследования показали отсутствие риска для плода.

В). Отсутствие доказательств риска для плода: у животных обнаружен риск для плода, но у людей не выявлен, либо в эксперименте риск отсутствует, но у людей недостаточно исследований.

С). Риск для плода не может быть исключен: у животных выявлены побочные эффекты, но у людей недостаточно исследований. Ожидаемый терапевтический эффект препарата может оправдывать его назначение несмотря на потенциальный его риск для плода.

Д). Наличие убедительных доказательств риска: у людей доказан риск для плода, однако ожидаемые результаты от его применения для будущей матери могут превысить потенциальный риск для плода.

Е). Применение при беременности не может быть оправданным: опасное для плода средство, когда негативное воздействие на плод превышает потенциальную пользу от этого препарата у будущей матери.

Препаратами выбора для лечения экстрасистолии при беременности являются верапамил и бета-адреноблокаторы.

Бета-адреноблокаторы (БАБ) по классификации E.Vaughan-Williams (1971) относятся ко II классу антиаритмических средств. Принципиальный механизм ингибирующего

влияния БАБ на адренореактивные структуры заключается в ослаблении или устранении эффектов, связанных с возбуждением катехоламинами β_1 -адренорецепторов, которые вызывают учащение сердечного ритма, повышение автоматизма атриовентрикулярного узла и возбудимости миокарда, повышение скорости проведения импульсов, усиление сократительной способности миокарда, уменьшение рефрактерного периода, активацию липолиза. Возбуждение катехоламинами β_2 -адренорецепторов приводит к расширению артериол, снижению тонуса гладкой мускулатуры бронхов, мочевого пузыря, тонуса матки при беременности, тремору скелетной мускулатуры, ингибированию высвобождения гистамина, лейкотриенов в тучных клетках при аллергических реакциях I типа, гипокалиемии, усилению печеночного гликогенолиза (7). Кардиоселективные БАБ в меньшей степени способствуют повышению тонуса периферических артерий, что очень важно при беременности, когда ОПСС физиологически снижается, в том числе в системе «мать–плацента–плод». Степень кардиоселективности (влияние на β_1/β_2 -рецепторы) у метопролола равна 1:35, у бисопролола – 1:75, в то время как у некардиоселективного пропранолола индекс кардиоселективности составил 1,8:1. Чем позднее назначают при беременности любое лекарственное средство, в том числе БАБ, тем меньше риск его отрицательного влияния на течение беременности и состояние плода. Имеются сообщения о замедлении внутриутробного развития плода у женщин, принимавших во время беременности пропранолол и атенолол в I триместре беременности, в то время как применение этого препарата, как и других БАБ, со II триместра считают безопасным для плода и новорожденного (8). Данные немногочисленных рандомизированных исследований по использованию БАБ при лечении АГ во время беременности показали их большую клиническую эффективность, безопасность для плода и новорожденного и отсутствие отрицательного влияния на

физиологическое течение беременности и роды (9-11).

К кардиоселективным БАБ без внутренней симпатомиметической активности относится бисопролол, который в экспериментальных исследованиях по изучению репродуктивных особенностей животных не оказывал тератогенного действия в дозе в 375 и 77 раз, превышающей МРД, в зависимости от массы и площади поверхности тела соответственно, но была отмечена его фетотоксичность в этих сверхмаксимальных дозах (возрастание числа поздних резорбций плода). Препарат зарекомендовал себя как активное антигипертензивное и антиаритмическое лекарственное средство у больных гипертонической болезнью и аритмиями органического генеза.

Целью исследования стало изучение клинической эффективности и безопасности бисопролола у беременных с частой желудочковой экстрасистолией.

ПАЦИЕНТКИ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением в специализированном кардиологическом отделении для беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы ГКБ № 67 находились 32 пациентки во II триместре беременности в возрасте 19-47 лет (средний возраст $27,3 \pm 3,8$ г.), из них 30 женщин были повторнобеременными и 2 – первобеременными. Все пациентки дали информированное согласие на участие в обследовании и лечении. Комплексное клиничко-лабораторное обследование, включало наряду с рутинным, исследование крови на электролиты – калий и натрий, гормоны щитовидной железы T_3 , T_4 , ТТГ радиоиммунным методом, ЭКГ в динамике, Эхо-КГ с доплерографией в непрерывном и импульсном режимах по стандартной методике на аппарате «Acuson 128 XP/10» (США), 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ проводили на аппарате «Medilog Prima» в 1-2 сутки пребывания в стационаре и через 3 недели лечения бисопрололом. Все беременные наблюдались акушером. Активность симпатико-



адреналовой системы оценивали по величине β -адренорецепции мембран эритроцитов (β -АРМ) авторским методом, основанным на изменении осморезистентности эритроцитов в присутствии бета-адреноблокатора набором реагентов «АРМ-АГАТ» (ООО «Агат-Мед, Москва) (12). В качестве антиаритмического препарата применяли биспролол (Конкор, «Никомед»), лечение начинали с 2,5 мг под контролем АД, ЧСС, ЭКГ и субъективного состояния, при неэффективности дозы ее повышали вдвое, в последующем при необходимости увеличивали до 10 мг в сутки. Большинство пациенток (28 чел.) получали 5 мг биспролола и 4 чел. – 10 мг препарата в сутки. Курс лечения в стационаре составил в среднем 3 недели. Эффективность лечения оценивали по субъективным ощущениям и результатам холтеровского мониторирования ЭКГ.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением пакета программ «Biostatistics, Version 4,03» с использованием стандартных методов вариационной статистики и критерия Стьюдента для оценки различий при парных измерениях показателей. Различия считали достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При первичном обследовании по данным холтеровского мониторирования ЭКГ у всех обследованных зарегистрирована частая желудочковая экстрасистолия, количество экстрасистол за сутки колебалось

от 8 тысяч до 50 тысяч, у части (6 чел.) с куплетами (от 13 до 80 за сутки) и триплетами (у 4 чел., количество триплетов – от 3 до 150 за сутки), у 5 женщин зарегистрированы пробежки желудочковой тахикардии (от 1 до 5 за сутки) с ЧСС от 156 до 229 в минуту. Данные нарушения ритма соответствовали III-IV классу по классификации B.Lawp и N.Wolff (1971). Аритмия у всех пациенток проявлялась выраженными субъективными ощущениями – чувством перебоев и замирания в работе сердца, сердцебиением, иногда сопровождающимся страхом, потливостью, слабостью. Следует отметить, что у большинства обследуемых (26 чел., 81,3%) аритмия появилась в период беременности, у остальных 6 чел. (18,7%) она была до беременности, но с увеличением срока гестации субъективная переносимость аритмии стала хуже.

По данным анамнеза и комплексного клинико-лабораторного обследования у половины пациенток причиной аритмии явились органические или функциональные изменения ССС: корригированный врожденный порок сердца (4 чел.), дилатационная кардиомиопатия (2 чел.), гипертрофическая кардиомиопатия без обструкции выносящего тракта левого желудочка (1 чел.), пролапс митрального клапана с митральной регургитацией II (6 чел.) и III степени (2 чел.), постмиокардитический кардиосклероз (1 чел.). У 16 женщин изменений со стороны ССС, щитовидной железы и биохимических параметров выявлено не было, и эти аритмии были расцене-

ны как идиопатические. Как указывалось выше, беременность вызывает выраженные гемодинамические сдвиги в организме женщины вследствие повышения массы тела за счет роста плаценты и увеличивающейся массы плода, усиления обмена веществ, развития физиологической гиперволемии, формирования маточно-плацентарного кровотока. В период гестации развивается физиологическая гипертрофия миокарда – масса миокарда возрастает к концу III триместра на 10-31% и после родов масса миокарда быстро возвращается к исходному уровню. У беременных увеличиваются минутный – на 15-50% и ударный – на 13-29% объемы сердца, скорость кровотока возрастает на 50-83%, ЧСС на 15-20 ударов в минуту превышает ЧСС до беременности, снижается общепериферическое сопротивление сосудов в среднем на 12-34% (13-15). Эти гемодинамические факторы могут выступать в роли проаритмогенных механизмов, способствующих развитию различных нарушений сердечного ритма.

Усиливает проаритмогенный эффект и физиологическая гиперсимпатикотония, выявленная при обследовании у пациенток с аритмией. Анализ величин β -АРМ показал значительные колебания этого показателя у обследованных – от 25 до 85,5 усл. ед. (в среднем $39,1 \pm 2,8$ усл. ед.). По условиям метода величины β -АРМ, превышающие 20 усл. ед., свидетельствуют о десенситизации адренорецепторов под действием повышенной концентрации эндогенных катехоламинов у лиц с высокой активностью САС (11). Обнаруженные нами высокие величины β -АРМ согласуются с результатами других авторов, показавших, что гестационный период характеризуется высокой функциональной активностью САС (2, 3). Необходимо отметить, что у части пациенток этот показатель значительно превышал средние физиологические нормы, а у 3-х женщин достигал 70-80,5 усл. ед. Такие величины β -АРМ регистрировались в группе пациенток с идиопатической экстрасистолией, что дало основание нам рассматривать выраженную гиперсимпа-

Таблица. Уровень АД и показатели холтеровского мониторирования ЭКГ у беременных на фоне лечения биспрололом

Показатель	Величина показателя (M $\pm$ m)	
	До лечения (n=26)	После лечения (n=26)
АДс, мм рт.ст	125,6 $\pm$ 3,4	115,3 $\pm$ 4,2
АДд, мм рт.ст.	75,4 $\pm$ 2,8	70,2 $\pm$ 2,4
ЧСС макс. уд. в мин.	152,3 $\pm$ 4,1	144,1 $\pm$ 2,3
ЧСС мин. уд. в мин.	68,7 $\pm$ 2,0	64,4 $\pm$ 2,6
Количество ЖЭ (за сутки)	21350,6 $\pm$ 258,4	860,3 $\pm$ 52,2*
Количество дуплетов (за сутки)	56,2 $\pm$ 2,6	9,1 $\pm$ 1,6*
Количество триплетов (за сутки)	68,5 $\pm$ 12,4	3,2 $\pm$ 1,2*
Количество эпизодов ЖТ (за сутки)	4,0 $\pm$ 0,9	0*

* – различия показателей достоверны по сравнению с исходными данными ($p < 0,01$).

КОНКОР®

Покоряет сердца!



1 таблетка в день для лечения артериальной гипертензии, ИБС и ХСН

- Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН
- Высокая степень безопасности применения у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью
- Улучшает некоторые параметры сексуальной функции пациентов с АГ

Конкор® Кор – специальная форма для лечения хронической сердечной недостаточности



NYCOMED

www.bisoprolol.ru
www.nycomed.ru

тикотонию в качестве основного проаритмогенного фактора у этой категории больных.

По результатам лечения, у 26 женщин отмечено значительное улучшение клинического состояния, которое проявилось достоверным снижением количества экстрасистол за сутки по данным холтеровского мониторирования ЭКГ (таблица 1). Важно подчеркнуть, что парные экстрасистолы – дуплеты и триплеты полностью исчезли у 4-х или уменьшились в среднем на 57% у 3-х пациенток по сравнению с исходным уровнем, не было зарегистрировано пробежек желудочковой тахикардии. Значительного снижения систолического (АДс) и диастолического (АДд) артериального давления мы не выявили.

Лечение бисопрололом оказалось неэффективным у 6 пациенток (3 из них – с органической патологией CCC). У одной больной имела место гипертрофическая кардиомиопатия, у второй – пролапс митрального клапана с митральной регургитацией III степени, у третьей женщины диагностирована идиопатическая аритмия. Следует подчеркнуть, что анализ показателя адренореактивности выявил значительное его увеличение у всех трех пациенток с идиопатической аритмией – величины β -АРМ у них превышали 70 усл.ед., в то время как в среднем по группе β -АРМ составил $39,1 \pm 2,8$ усл.ед. Такие высокие показатели β -АРМ свидетельствуют о выраженной десенситизации адренорецепторов, вследствие чего

«точки приложения» для БАБ на клеточной мембране отсутствуют. Аналогичные данные по десенситизации адренорецепторов под действием чрезмерно высоких концентраций эндогенных катехоламинов были получены в экспериментальных исследованиях в нашей работе, в которой показано отсутствие гипотензивного эффекта бетаксолола у больных гипертонической болезнью с высокими величинами β -АРМ (16). После стационарного лечения всем 26 пациенткам был рекомендован дальнейший прием бисопролола в индивидуально подобранной клинически эффективной дозе, и они продолжали нами наблюдаться в условиях консультативно-диагностического центра ГКБ № 67.

Анализ перинатальных исходов был оценен у 13 из 26 наблюдавшихся нами в консультативно-диагностическом центре пациенток и рожавших в специализированном родильном доме ГКБ № 67. Все женщины родили самостоятельно в сроки 39-40 недель беременности доношенным плодом с оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте 8-9 баллов. Вес новорожденных был от 2300 г (у женщины с дилатационной кардиомиопатией) до 3200-4300 г у всех остальных женщин. Вместе с тем, исследователи отмечают возможность возникновения симптомов β -адреноблокады в виде дистресса плода, брадикардии, гипогликемии и задержки внутриутробного развития плода у детей, матери которых принимали БАБ (17). В нашем исследовании подобных или каких-либо иных

осложнений со стороны плода и новорожденного отмечено не было.

Таким образом, бисопролол у беременных со сложными нарушениями сердечного ритма (III-IV класс по B.Lawn и N.Wolff) является эффективным антиаритмическим препаратом, не влияя на физиологическое течение беременности и родов и не оказывает отрицательного влияния на состояние плода и новорожденного.

Выводы

1. Бисопролол является эффективным антиаритмическим препаратом при лечении сложных нарушений сердечного ритма (III-IV класс по B.Lawn и N.Wolff) у беременных с органическими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и идиопатической аритмией.

2. У пациенток с показателем адренореактивности (β -АРМ) 70 усл. ед. и более бисопролол неэффективен вследствие выраженной десенситизации адренорецепторов в условиях высокой активности симпатико-адреналовой системы.

3. Лечение бисопрололом беременных со сложными нарушениями сердечного ритма не влияет на физиологическое течение беременности и родов и не оказывает отрицательного действия на состояние плода и новорожденного.

4. Исследование показателя адренореактивности по величине β -АРМ может являться прогностическим критерием индивидуальной чувствительности пациентов к β -адреноблокаторам. 

Список литературы:

- Пархоменко А.Н. Современные представления о лечении аритмий сердца у беременных Укр.кардіол. журн.1997;4: 84-7.
- Попов А.Д. Адаптивные реакции при беременности у женщин с нейроэндокринными синдромами. Клинические аспекты. Пермь 2000;128.
- Абрамченко В.В. Роль катехоламинов в возникновении акушерской патологии. Сов.мед1988;5: 43-6.
- Абрамченко В.В. Фармакотерапия гестоза.Санкт-Петербург 2005; 477.
- Аржанова О.Н. Функциональное состояние катехоламинергической системы у родильниц с поздним гестозом. Вопр. Охраны материнства и детства. 1989; 8: 30-33.
- Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk by Gerald G. Briggs, Roger K. Freeman, and Summer J. Yaffe. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 1858 p.
- Кукес В.Г., Сычев Д.А., Андреев Д.А. Клиническая фармакология β -адреноблокаторов. РМЖ 2005;14: 932-938.
- Pruyn SC, Phelan JP, Buchanan GC. Long-term propranolol therapy in pregnancy. Maternal and fetal outcome. Am J Obstet Gynecol. 1979; 135:485-9.
- Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертензии: ответы на ваши вопросы.-М., 2004; 244 С.
- Wichman K., Ryulden G., Karlberg B.E. A placebo-controlled trial of metoprolol in the treatment of hypertension in pregnancy. Scand J Clin Lab Invest 1984; 169:90-4.
- Стрюк Р.И., Длуская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.Медицина 2003; 157 С.
- Минкин Р.И. Состояние гемодинамики у беременных с артериальной гипертензией и ее коррекция. Автореф. дис... к.м.н. Уфа, Башкирский мед. институт МЗ РФ 1993; 24 с.
- Spaanderman M.E.A., Meertens M., van Bussel M. et al. Cardiac output increases independently of basal metabolic rate in early human pregnancy. Am.J.Physiol. Heart Circ. Physiol. 2000;167(5):1585-88.
- Simmons L.A., Gillin A.G., Jeremy R.W. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy. Am.J.Physiol.Heart Circ. Physiol.2002; 283(4):1627-33.
- Зозуля О.В. Течение гипертонической болезни у беременных. Механизмы развития, ранняя диагностика и профилактика осложнений: Автореф. дис... д.м.н. М., ММА им. И.М. Сеченова 1997; 45 с.
- Стрюк Р.И., Длуская И.Г. Новый метод прогнозирования и оценки эффективности бета-адреноблокаторов у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1997; 8:10-13.
- Cox J.L., Gardner M.J. treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy. Prog cardiovascular Dis.1993;36:137-78.

ПЛАН НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН



2008 год

14 февраля

Научно-практическая конференция «Сердечно-сосудистая хирургия – перспективы развития в XXI веке» (в рамках Международного Медицинского форума «Индустрия здоровья»)

14 февраля – 14 марта

Сертификационный курс по детской кардиологии

6 марта

Конференция в режиме многоточечной видеоконференцсвязи «Актуальные вопросы детской кардиологии – легочная гипертензия при ВПС»

18-20 мая

XII Ежегодная научная сессия Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева

18 мая

Всероссийская конференция молодых ученых

- лекция А.Н. Бакулева
- лекция В.И. Бураковского

14-26 мая

X международная школа по телемедицине

29-30 мая

VI Международная конференция «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии»

23-25 июня

X Московский международный курс по рентгеноэндоваскулярной хирургии врожденных и приобретенных пороков сердца, коронарной и сосудистой патологии

6-17 октября

X Всероссийская школа-семинар с международным участием

«Клиническая электрофизиология, интервенционная и хирургическая аритмология»

16-26 октября

XI международная школа по телемедицине

9-12 ноября

XIV Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов

ОРГКОМИТЕТ

Руководитель группы по организации съездов, конференций и симпозиумов Наталья Владимировна Гринева

Тел.: 414-77-34. Факс. 414-76-68 E-mail: org_ncssh@mail.ru Сайт: www.bakulev.ru

На всех форумах проводятся выставки медицинского оборудования и фармпрепаратов.

Заявки принимаются в произвольной форме по тел./факсу: (495) 414-7974 / 7980, e-mail: be-medtech@mail.ru

Директор выставки: Валерий Иванович Голубев



Глубокоуважаемые коллеги!



Приглашаем Вас принять участие в работе XII ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН и Всероссийской конференции молодых ученых.

В научную программу Сессии включен широкий спектр актуальных вопросов современной сердечно-сосудистой хирургии, кардиологии, анестезиологии-реаниматологии, сестринского дела. Приглашаем вас выступить с докладами, принять активное участие в дискуссиях, посвященных развитию сердечно-сосудистой хирургии в России. Заявки на проведение во время сессии сателлитных симпозиумов и конференций Оргкомитет принимает до 1 марта 2008 г. В научную программу XII Сессии планируется включить лекции ведущих российских и зарубежных специалистов. В рамках конференции проводится конкурс на лучшую научную работу, представленную молодыми учеными.

121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, 135
Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН
Гриневой Наталье Владимировне
Телефоны Оргкомитета: (495) 414-7734, 414-7586, 414-7571
Факс: (495) 414-7668, 414-7976
Сайт в Интернете: www.bakulev.ru
E-mail: org_ncssh@mail.ru

ПЕРВЫЙ В РОССИИ ЕЖЕГОДНЫЙ СПРАВОЧНИК КАЛЕНДАРЬ



**МЕДИЦИНСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ РОССИИ НА 2008 ГОД
(5-Е ИЗДАНИЕ), 3 КНИГИ**

В справочнике представлена информация о медицинских выставках, конгрессах, форумах, конференциях России на 2008г (более 1000 мероприятий) с указанием даты и места проведения, а также координат организаторов – книга 1-я (часть 1-я) – **ХРОНОЛОГИЯ. ТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ** по разделам медицины-книга 2-я (часть 2-я). Медицинские мероприятия ДВУХ СТОЛИЦ – книга 3-я (часть 3-я).

**ПРИНИМАЮТСЯ ЗАЯВКИ
НА ПРИОБРЕТЕНИЕ СПРАВОЧНИКА-2008 г.
НА 3 КНИГИ ИЛИ НА ЛЮБУЮ ИЗ ТРЕХ
ПОДПИСЧИКАМ ПО Е.MAIL ВЫСЫЛАЕТСЯ ПЛАН
МЕРОПРИЯТИЙ НА 1-Й КВАРТАЛ 2008 г.**

**ВЫШЕЛ
В СВЕТ!**



**Учредитель и издатель:
Информационное агентство
«Медлайн-Медиа», Санкт-Петербург**

194017, Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 98, к. 1, офис 411
т/ф.: (812) 702-47-72, 552-76-57; т. (812) 947-25-56
e-mail: mmk@medline-m.spb.ru, www.medline-media.spb.ru



IV Всероссийская
научно-практическая конференция
**«Гипертоническая болезнь
и вторичные артериальные гипертонии»**

МОСКВА, 4-5 МАРТА 2008 ГОДА

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в IV Всероссийской научно-практической конференции «Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертонии». Предшествующие конференции продемонстрировали все возрастающий интерес к проблеме артериальной гипертонии не только кардиологов и терапевтов, но и представителей смежных специальностей – эндокринологов, неврологов, нефрологов. Опыт последней конференции, проведенной в 2007 году в Казани, показал эффективность объединения усилий специалистов работающих в области клинической и экспериментальной кардиологии.

На предстоящей конференции, которая будет проходить в Москве, в фокусе внимания будут находиться вопросы своевременной диагностики и лечения гипертонической болезни и симптоматических артериальных гипертензий, как важнейшего условия снижения сердечно-сосудистого риска. Достижения научного прогресса в области изучения механизмов повышения артериального давления, выявления поражения органов-мишеней, результаты последних многоцентровых исследований, новые Европейские рекомендации по артериальной гипертонии и многие другие вопросы станут предметом активного обсуждения на будущей конференции.

Председатель секции ВНОК по Артериальной гипертонии,
Руководитель отдела системных гипертензий
РКНПК Росмедтехнологий

Профессор И.Е. Чазова

**Место проведения конференции: ФГУ РКНПК Росмедтехнологий,
г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а, проезд до ст. м. «Молодежная»,
далее автобус или маршрутное такси № 660
до остановки «Кардиологический центр».**

HEALTH|Life

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ | MOSCOW

:: Основные разделы выставки HealthLife ::

- Здоровое питание
- Натуральная аптека и вспомогательные средства
- Натуральная косметика и средства
- Фитнес, спорт, активный образ жизни
- Wellness, SPA
- Эко-дом

WWW.LIFE-EXPO.RU
+7 495 980-95-42
life@forexpo.ru

19 - 22 марта

2008

Москва, ЦВК "Экспоцентр"



Организатор



Совместно с

NOVEX
The event management company

При содействии



При поддержке



При поддержке



Официальный партнер



Главный интернет партнер



Телевизионный партнер



Информационные спонсоры





ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

- 1. Компания «Медфорум-ПР»:** организация PR-мероприятий, акций, специализированных премий, шоу, лончей препаратов, корпоративных праздников. Event-менеджмент в сфере медицины, фармации, космецевтики.
- 2. Компания «Медфорум-ЕХРО»:** организация выставок, международных конференций, симпозиумов, научных школ в России и странах СНГ для врачей различных специальностей, провизоров и фармацевтов.

3. Туристическое агентство, деловой туризм – организация программ делового туризма с посещением международных выставок в страны ЕС, Азии, Африки. Проведение акций, конкурсов с производителями, дистрибьюторами, аптечными сетями.

4. Центр корпоративного обучения и консалтинга: проведение бизнес-тренингов, мастер-классов для сотрудников аптек, косметических центров, фармацевтических компаний в Москве, Санкт-Петербурге, регионах России. Учебные центры в Краснодаре, Екатеринбурге, Ростове-на-Дону, Нижнем Новгороде.

5. Партнерские программы по проведению аналитических, социологических и маркетинговых исследований фармацевтического, косметологического и медицинского рынков. Партнерские программы по созданию программ лояльности с участием аптечных сетей в регионах России.



6. Издательский дом «Медфорум» выпускает 3 категории журналов:

- серия **«Эффективная фармакотерапия»** – для врачей узких специальностей – акушеров и гинекологов, кардиологов, гастроэнтерологов, неврологов, урологов, онкологов;
- журнал **«Вестник семейной медицины»** – издание Всероссийской ассоциации врачей общей практики для врачей первичного звена здравоохранения;
- ежемесячный журнал **«Аптечный бизнес»** для аптек и аптечных сетей с ежемесячным электронным приложением на CD «ФАРМИНФОРМ».



Традиции в лечении сохраняются

Ингибиторы АПФ

- являются препаратами первой линии в лечении артериальной гипертензии и сердечной недостаточности*
- являются препаратами выбора в лечении АГ при сахарном диабете
- имеют длительный опыт клинического применения во всем мире (более 20 лет)

Рениприл

10 мг и 20 мг эналаприла

- Высокая эффективность
- Хорошая переносимость
- Доступная стоимость лечения

Ингибитор АПФ и диуретик

- при недостаточной эффективности монотерапии рекомендуется комбинация ингибитора АПФ и диуретика
- эффективность терапии возрастает до 94,2%**

Рениприл ГТ

10 мг эналаприла
12,5 мг гидрохлортиазида

- Обладает доказанной клинической эффективностью и безопасностью
- Простой режим дозирования (1 таблетка в день)
- Обеспечивает гарантированное выполнение рекомендаций врача



Сохраняя

течение жизни

Для уверенного
предупреждения
атеротромбоза
у Ваших пациентов



Зилт®

клопидогрел
таблетки, 75 мг



Russia, 12/2007, 2008-6421.

Показания: Профилактика ишемических нарушений (инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза периферических артерий, внезапной сосудистой смерти) у больных атеросклерозом, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда, ишемического инсульта, или на фоне диагностированных окклюзионных заболеваний периферических артерий. **Способ применения и дозы:** Обычная доза препарата Зилт® для взрослых (включая пожилых пациентов) составляет 1 таблетка (75 мг) в сутки независимо от приема пищи. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к клопидогрелю и/или любому из компонентов препарата. Выраженная печеночная недостаточность. Геморрагический синдром, острое кровотечение (в т. ч. внутричерепное кровоизлияние) и заболевания, предрасполагающие к его развитию (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, неспецифический

язвенный колит, туберкулез, опухоли легких, гиперфибринолиз). Беременность и период лактации. Возраст до 18 лет. С осторожностью пациентам с повышенным риском кровотечения после травм, операций или в результате других патологических состояний, а также пациентам со склонностью к кровотечениям (особенно желудочно-кишечным и внутриглазным), пациентам с нарушенной функцией почек и/или печени. Препарат не назначается в первые несколько дней после инфаркта. **Форма отпуска:** Только по рецепту врача. **Упаковка:** 14 и 28 таблеток, покрытых оболочкой по 75 мг.

За более подробной информацией обращайтесь в представительство.

Представительство в РФ: 123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д. 13, стр. 41, эт. 5.
Тел.: (495) 739-66-00, факс: (495) 739-66-01, E-mail: info@krka.ru www.krka.ru



Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления, последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели — созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.

РАННИЙ ТРОМБОЛИЗИС – СПАСЕННАЯ ЖИЗНЬ

РАЗОВЫЙ
БОЛЮС ЗА
5-10
секунд

- Метализе – современный, инновационный высокоэффективный тромболитик для лечения острого инфаркта миокарда
- Метализе является единственным тромболитическим средством, вводимым в течение 5–10 секунд болюсно
- Метализе имеет улучшенный профиль безопасности по сравнению с альтеплазой
- Метализе улучшает исход и качество жизни после острого инфаркта миокарда

Лучший тромболитик уже в России

время = миокард

Перед назначением ознакомьтесь с подробной инструкцией по применению препарата
За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании **Берингер Ингельхайм**:
119049, Москва, ул. Донская, 29/9, стр. 1. Тел.: +7 495 411 7801, факс: +7 495 411 7802
Рег. номер: П № 016055/01 от 07.12.2004 г.



**Boehringer
Ingelheim**