

# Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

В кардиологии и ангиологии

**№ 2**  
Март 2007

Реабилитация больных стабильной  
ишемической болезнью сердца

Роль антитромбоцитарной терапии

Сравнительный анализ эффективности  
антиаритмических препаратов

**ТЕМА НОМЕРА:**

**инфаркт миокарда**

# Гипертония и избыточный вес: доказанный выбор – Физиотенз



МОКСОНИДИН  
**Физиотенз®**

СЕЛЕКТИВНЫЙ АГОНИСТ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

- Надежный 24-часовой контроль артериального давления<sup>1,2</sup>
- Снижение веса у пациентов с ожирением<sup>3</sup>
- Улучшение чувствительности тканей к инсулину<sup>4</sup>

**Оптимальная дозировка  
0,4 мг в сутки<sup>1-3</sup>**



1. Koppers HE, Jager BA, Luszick JH, et al. J Hypertension 1997; 15: 93-97 2. Trieb G, Jager B, Hughes PR, et al. Eur J Clin Res 1995; 7: 227-240 3. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. J Hum Hypertens. 2004 Sep; 18 (9):659-75 4. Lithell H. Moxonidine improves insulin resistance in obese, insulin resistant hypertensive patients. 17th ISH, Amsterdam, June 7, 1998



**SOLVAY  
PHARMA**

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

**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.



### 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

### 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)

### 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](mailto: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, геморрой 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, сцинтиграфия 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, тромбоз легочной артерии, легочная гипертензия. Эндокардиты, миокардиты, перикардиты Кардиомиопатии: дилатационная, гипертрофическая, констриктивная.

Нарушения сердечного ритма: атрио-вентрикулярная блокада и блокада ножек 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 поверхностных и глубоких сосудов нижних конечностей, эмболия и тромбоз вен, варикозное расширение вен нижних конечностей, геморрой, постфлебитический синдром.

Медицинская техника в кардиологии и ангиологии.



# Группа компаний МЕДФОРУМ

Работает на фармацевтическом рынке России с 1997 года



## 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 здравоохранения.
- ежемесячный журнал **«Аптечный бизнес»** для аптек и аптечных сетей с ежемесячным электронным приложением на CD по законодательству «ФАРМИНФОРМ».





# Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия В Кардиологии и ангиологии

## Редакция журнала

руководитель проекта **А. Синичкин**  
(e-mail: [sinprof@webmed.ru](mailto:sinprof@webmed.ru))

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

арт-директор **Д. Иллин**

научный редактор **А. Родионов**

выпускающий редактор **О. Дмитриева**

ответственный секретарь **Е. Матеузова**

дизайнер **О. Никанкин**

корректор **Н. Кононова**

набор **Е. Виноградова**

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

рекламный отдел **Г. Манукян**

менеджер по организации конференций **Н. Моисеева**  
(e-mail: [expo@webmed](mailto:expo@webmed))

## Редакционный совет

**Я.Л.Габинский**

**С.Р.Гиляревский**

**М.А.Гуревич**

**Р.И.Карпов**

**Н.И.Кательницкая**

**В.Ю.Мареев**

**Н.Р.Палеев**

**В.И.Подзолков**

**Ю.В.Поздняков**

**А.В.Покровский**

**Н.П.Санина**

## контактная информация

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

№2 Март 2007

## СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

### тема номера: инфаркт миокарда

**Н.А. Новикова, М.Ю. Гиляров**

Тромболитическая терапия при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST **6**

### ишемическая болезнь сердца

**А.М. Шилов, И.Р. Ким, С.А. Князева**

Особенности лечения ИБС на фоне анемии различного генеза **14**

### стандарты лечения

Основные положения рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению  
больных стабильной стенокардией (2006 год)  
*Сокращенный перевод О.Ю. Соколовой* **20**

### кардиореабилитация

**А.Л. Сыркин, А.В. Свет, А.А. Долецкий**

Современная реабилитация больных стабильной ишемической болезнью сердца **30**

### лекции для врачей

**Д.-Х. Айнетдинова, А.Е. Удовиченко, В.А. Сулимов**

Роль антитромбоцитарной терапии в первичной и вторичной профилактике  
сердечно-сосудистых заболеваний **36**

### клинические исследования

**М. В. Носкова, А. Ш. Ревшвили**

Сравнительный анализ эффективности антиаритмических препаратов при различных  
клинико-электрофизиологических вариантах некоронарогенных желудочковых аритмий **42**

**Ю.В. Лукина, Н.А. Дмитриева, С.Ю. Марцевич**

Изучение эффективности индапамида (ИОНИК®) и эналаприла при мягкой и умеренной  
артериальной гипертонии **46**

### форум (конференции, выставки, семинары)

IX Всероссийский научно-образовательный форум «Кардиология-2007» **52**

Многоликий атеросклероз, или пришло время снять маску **56**

## Новые рекомендации American Heart Association

**Н**овые рекомендации (2007 Guidelines for Preventing Cardiovascular Disease in Women) претерпели существенные изменения по сравнению с предшествующими рекомендациями 2004 г., сообщает д-р Lori Mosca (New York Presbyterian Hospital). Пересмотрены разделы по антигипертензивной или липидоснижающей терапии, приему аспирина, препаратов гормонозаместительной терапии, антиоксидантных добавок. В частности, аспирин рекомендуется для предотвращения инсульта у женщин, а ГЗТ и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов больше не рекомендуются для сердечно-сосудистой профилактики. Новые рекомендации содержат алгоритм стратификации риска у женщин (высокий, средний и низкий риск). К группе высокого риска относятся

женщины с имеющимися ИБС, цереброваскулярной патологией, поражением периферических артерий, аневризмой абдоминального отдела аорты, терминальной или хронической патологией почек, сахарным диабетом, либо 10-летним риском по Фрамингемской шкале >20%. Средний риск имеет место при наличии не менее одного фактора сердечно-сосудистого риска (курение, несбалансированное питание, гиподинамия, ожирение, ранняя ИБС в семейном анамнезе, гипертония, дислипидемия), при субклинической патологии, метаболическом синдроме, сниженной толерантности к физической нагрузке при тредмил-тесте. Низкий риск имеют женщины с баллом по Фрамингемской шкале <10%, здоровым образом жизни, без факторов риска.

Источник: [Cardiosite.ru](http://Cardiosite.ru)

## Рекомендации по классификации и потреблению различных напитков

**З**а последние несколько десятилетий распространенность избыточного веса и ожирения выросла во всех группах населения США, констатируют д-р Barry M. Popkin и коллеги (Университет Северной Каролины, Chapel Hill). «Суточное потребление калорий возросло на 150-300 ккал, причем около 50% приходится на долю сахаросодержащих напитков». Экспертный комитет Beverage Guidance Panel разработал классификацию различных напитков в зависимости от их калорийности и нутритивной ценности. Оптимальным напитком считается вода (уровень 1), за которой следуют чай и кофе, низкожировое (1,5-1% жира) и обезжиренное молоко и соевые напитки, напитки с не содержащими дополнительных калорий подсластителями, напитки с нутритивной ценностью (фруктовые и овощные соки, цельное молоко, алкоголь, спортивные напитки). Завершают список сахаросодержащие, бедные нутриентами напитки (уровень 6). Лицам старше 6 лет эксперты рекомендуют потреблять следующие объемы жидкости в сутки: уровень 1 – вода (20-50 унций); уровень 2 – чай и кофе без сахара (0-40 унций, для кофе – до 32 унций); уровень 3 – низкожировое и обезжиренное молоко, соевые напитки (0-16 унций); уровень 4 – напитки с не содержащими дополнительных калорий подсластителями (0-32 унций); уровень 5 – напитки с нутритивной ценностью: соки (0-8 унций), алкоголь (0-1 дринка для женщин, 0-2 дринка для мужчин), цельное молоко (0-8 унций); уровень 6 – сахаросодержащие напитки (0-8 унций).

В качестве дополнительных мер предлагается снижение калорийности напитков с подсластителями на 75-80% от настоящего уровня; создание низкокалорийных альтернативных вариантов; более частое употребление детьми и подростками молока вместо сахаросодержащих напитков и т.д.

Источник: [Cardiosite.ru](http://Cardiosite.ru)

## Вторичная профилактика сердечно-сосудистых событий

**Д**октор Victor Serebryanu и коллеги (Университет Johns Hopkins, Towson, Мэриленд) определяли агрегацию тромбоцитов в образцах крови, взятых у 110 пациентов с ишемическим инсультом и 601 больного после коронарного стентирования. На фоне приема аспирина в течение как минимум месяца, несколько более выраженное подавление агрегации тромбоцитов наблюдалось в группе, получавшей 325 г аспирина (n=459), по сравнению с группой, принимавшей 81 мг препарата (n=252). В частности, АДФ-стимулированная агрегация наблюдалась для 61,3% и 62,9% тромбоцитов соответственно. Через 7 дней после добавления клопидогреля (75 мг/сут) агрегация снизилась до 29,5% и 28,9% соответственно. Аналогичная тенденция отмечалась и для других показателей агрегации, кроме оставшегося постоянным процента P-селектин-позитивных клеток. Поскольку малые дозы аспирина более безопасны, то целесообразно сочетать с клопидогрелем именно их, уверены авторы.

Источник: [Cardiosite.ru](http://Cardiosite.ru)

## Повышение риска гипертонии у подростков

**В**первые продемонстрирована прямая, непосредственная связь между просмотром ТВ-передач и повышением артериального давления (АД) у подростков, сообщают д-р Nicolas Stettler и коллеги (Детская больница Филадельфии, Пенсильвания). Ученые проанализировали данные 4508 12-19-летних участников исследования 1999-2000 National Health and Nutrition Examination Survey. Измеренные уровни систолического и диастолического АД (САД, ДАД) стандартизовались по полу, возрасту, росту; индекс массы тела (ИМТ) вычислялся с поправкой на пол и возраст. С помощью вопросников определялись особенности диеты и уровень физической активности. Уровень САД был прямо и независимо связан с малоподвижным образом жизни и ИМТ. После поправки на вмешивающиеся факторы увеличение «сидячего» времени на 1 ч ассоциировалось с повышением САД на 0,2 мм рт. ст. Увеличение ИМТ на одно стандартное отклонение было связано с повышением САД на 2,6 мм рт. ст. При этом уровень САД был обратно связан с потреблением углеводов. В отличие от взрослых у подростков связь между ИМТ и уровнем ДАД была обратной. Анализ данных подгруппы 12-15-летних участников показал, что наиболее сильно уровень САД ассоциировался со временем, посвященным телепередачам и видео, но не компьютерным играм.

Источник: [Cardiosite.ru](http://Cardiosite.ru)

## Витаминные добавки сокращают жизнь

**Б**ета-каротин и витамины А и Е, якобы снижающие риск развития ряда опасных заболеваний, на самом деле не только не продлевают, но и сокращают продолжительность жизни. К таким выводам пришли датские ученые в результате обзорного исследования, охватившего в общей сложности 250 тысяч участников. Сотрудники Центра клинических исследований при госпитале Университета Копенгагена использовали в своей работе результаты 68 масштабных исследований, посвященных витаминным биодобавкам. Суммировав полученные данные, ученые пришли к выводу, что прием добавок с бета-каротином и витаминами С, А и Е в целом никак не сказывался на продолжительности жизни участников исследований. Ученые подчеркивают, что собранные ими данные

относятся исключительно к биодобавкам, содержащим повышенные концентрации витаминов и антиоксидантов. Полезность богатой теми же веществами растительной пищи не ставится под сомнение в исследовании. Авторы работы, опубликованной в *Journal of the American Medical Association*, не задавались вопросом о биохимических механизмах выявленных закономерностей. В то же время, по мнению некоторых экспертов, неожиданные результаты исследования могут быть связаны с тем, что способность антиоксидантов связывать свободные радикалы в тканях и клетках может негативно сказываться на работе естественных защитных систем организма.

Источник: medportal.ru

## Снижение артериального давления и неврологический статус у инсультных больных

**В** рекомендациях Американской Ассоциации инсульта идет речь о снижении артериального давления (АД) на 10-15% при остром ишемическом инсульте, если АД превышает 220/120 мм рт. ст. либо имеется поражение органов-мишеней. При этом согласно Европейским рекомендациям АД не следует снижать, чтобы поддержать адекватную церебральную перфузию, констатируют американские ученые в очередном выпуске *Neurology*. Ранее сообщалось о негативных последствиях снижения АД при инсульте, начиная со снижения на 24 мм рт. ст. Однако д-р Allyson Zazulia и коллеги (школа медицины Вашингтонского Университета, St Louis, Миссури) сообщают о неврологическом ухудшении у инсультного больного на фоне снижения АД всего лишь на 7.5 мм рт. ст.

Источник: Cardiosite.ru

## Вероятность развития повторного инфаркта миокарда

**К**анадские ученые во главе с д-ром James Brophy (Royal Victoria Hospital, Монреаль, Квебек) решили уточнить, как прием нестероидных противовоспалительных средств и ЦОГ-2 в частности, влияет на риск инфаркта миокарда (ИМ) у пожилых, и как это влияние модифицируется наличием ранее перенесенного ИМ в анамнезе. С этой целью авторы проанализировали данные 122097 пожилых людей с ИМ в анамнезе или без него, которым НПВС назначались в период с 1 января 1999 г. по 30 июня 2002 г. Принимающие НПВС пациенты сравнивались с никогда не принимавшими эти препараты лицами. Оказалось, что риск ИМ повышался у всех участников, принимавших рофекоксиб, достоверно среди лиц без ИМ в анамнезе (отношение частот, rate ratio (RR) 1,59) и недостоверно у уже перенесших ИМ (RR 1,23). Напротив, прием целекоксиба ассоциировался с повышением риска ИМ только у участников с ранее перенесенным ИМ (RR 1,40). «Необходимо крупное рандомизированное клиническое испытание, чтобы полностью оценить сердечно-сосудистый риск при приеме целекоксиба и других НПВС в данной популяции высокого риска», подчеркивают канадские исследователи.

Источник: Cardiosite.ru

## Назначение бета-блокаторов при инсульте может уменьшить тяжесть неврологических нарушений

**К**ак показал анализ данных 111 пациентов, прием бета-блокаторов на момент развития инсульта достоверно ассоциировался с менее выраженными симптомами по шкале Canadian Neurologic Scale. У принимающих бета-блокаторы больных в 3,7 раз была выше вероятность нетяжелого инсульта (баллы по шкале Canadian Neurologic Scale не ниже 8,5). Кроме того, вероятность нетяжелого инсульта была в 2,96 раза выше у женщин, чем у мужчин, после поправки на возраст, наличие кардиологической патологии, прием аспирина и статинов. По данным анализа вариабельности сердечного ритма, у принимающих бета-блокаторы достоверно уменьшалась симпатическая активация. Прием бета-блокаторов ассоциировался со снижением уровней СО<sub>2</sub>, тромбина и гликированного гемоглобина, что свидетельствует о меньшей выраженности воспаления, прокоагуляционной активности и лучшим контроле гликемии, заключают д-р Somchai Laowattana (Медицинский Колледж Baylor, Хьюстон, Техас) и д-р Stephen Oppenheimer (Институт неврологии Нью-Джерси, Эдисон)

Источник: Cardiosite.ru

## Сочетание терапии и диеты при поражении периферических сосудов

**И**спанские ученые во главе с д-ром Juan Carrero (Гранадский Университет) распределили 40 мужчин с поражением периферических сосудов в четыре группы вмешательства, продолжавшегося 12 месяцев. Так, I группа получала 500 мл/сут молочного продукта, обогащенного жиром морских рыб, олеиновой, фолиевой кислотой и витаминами. Группа II получала тот же самый молочный продукт, плюс 20 мг/сут симвастина. Группа III получала 500 мл/сут частично обезжиренного молока. Группа IV получала частично обезжиренное молоко и симвастин. Через 12 месяцев в группах I и II увеличилось в три раза расстояние, проходимое без возникновения симптомов перемежающейся хромоты. В группе II увеличилось значение коленно-плечевого индекса. Кроме того, в группах I и II были выше плазменные уровни фолата, чем в группах III и IV (18,9 против 12,0 ммоль/л), эйкозапентаеновой кислоты (1,23 против 0,77 ммоль/л), докозагексаеновой кислоты (258 против 1,68 ммоль/л). Таким образом, наиболее эффективным оказалось сочетание статиноterapiи и кардиопротективной диеты, констатируют испанские исследователи.

Источник: Cardiosite.ru

# Тромболитическая терапия при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST

Н.А. НОВИКОВА,  
д.м.н.,

М.Ю. ГИЛЯРОВ,  
к.м.н.

Клиника кардиологии  
ММА им. И.М.Сеченова,  
Москва

*Опыт использования тромболитической терапии (ТЛТ) при инфаркте миокарда (ИМ) насчитывает почти 50 лет. В 1958 г. А. Р. Fletcher впервые успешно осуществил введение стрептокиназы пациенту с ИМ. Дальнейшие исследования продемонстрировали пользу этого лечебного подхода на большом числе пациентов.*

**П**ервые успехи применения ТЛТ способствовали организации двух крупных многоцентровых исследований, ставших классическими. Одно из них – GISSI-1 (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi ne nell'Infarto miocardico) – было выполнено в Италии и опубликовано в 1986 г.; второе – ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) – было международным, и его результаты стали доступны в 1988 г. С начала

1990-х годов ТЛТ вошла в перечень обязательных мероприятий при ОИМ. Улучшение перфузии зоны некроза, уменьшение зоны перинфарктной ишемии за счет антеградного тока крови по артерии при удачной реперфузии, улучшение коллатерального кровообращения, уменьшение тромбообразования в левом желудочке – все это привело к снижению госпитальной летальности с 29% в 1960-е годы до 16% в 1980-е годы (1,9).

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Препараты для ТЛТ, используемые в настоящее время, не разрушают непосредственно фибриновый сгусток, а воздействуют на него через физиологическую систему фибринолиза (рисунок 1). Эта система разрушает нити нерастворимого фибрина до растворимых фрагментов,

что приводит к лизису тромба. Физиологический процесс фибринолиза инициируется тканевыми активаторами плазминогена, которые выделяются клетками эндотелия. Активаторы плазминогена превращают плазминоген в плазмин – белок, непосредственно разрушающий фибрин путем гидролиза. Помимо фибрина, плазмин способен разрушать и другие компоненты свертывающей системы крови, такие как фибриноген, V, VIII и XII факторы, а также протромбин. Поэтому повышение уровня плазмина не только лизирует тромб, но и замедляет тромбообразование.

Тромболитические препараты влияют на систему фибринолиза при посредстве различных механизмов. Так, стрептокиназа образует комплекс с плазминогеном, в результате чего открывается его активный участок. Этот участок способствует переходу других молекул плазминогена в плазмин, что ведет к появлению комплексов стрептокиназа-плазмин, которые устойчивы к нейтрализующему воздействию  $\alpha_2$ -антиплазмина и вызывают фибринолитический эффект.

При этом комплекс стрептокиназа-плазминоген приблизительно в одинаковой степени активирует как связанные с фибриновым тромбом, так и свободные, циркулирующие в крови молекулы плазминогена.

В отличие от стрептокиназы, рекомбинантные тканевые активаторы плазминогена являются

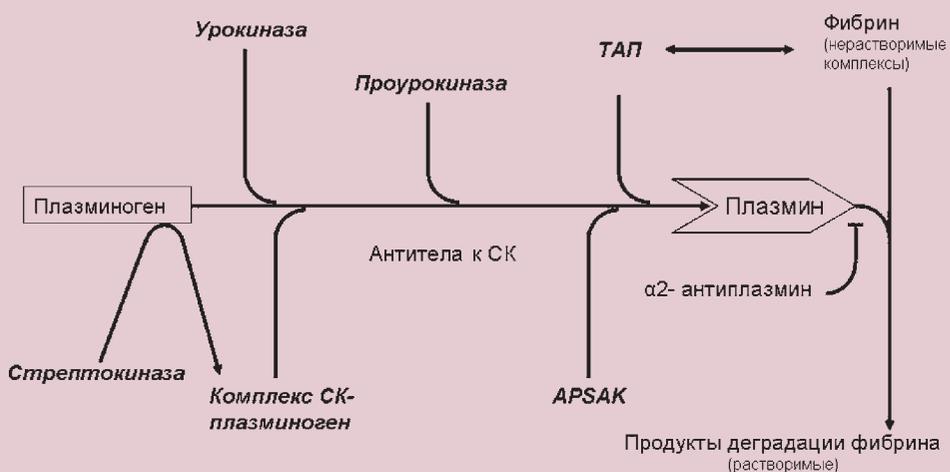


Рисунок 1. Составляющие системы фибринолиза и точки приложения тромболитических средств

фибриноспецифичными средствами, т. е. непосредственно способствуют переходу связанного с фибрином плазминогена в плазмин за счет расщепления пептидной связи.

### ТРОМБОЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

В настоящее время на отечественном рынке доступны четыре тромболитических препарата: стрептокиназа (стрептаза), проурокиназа (пууролаза), альтеплаза (актилизе) и тенектеплаза (метализе). Следует отметить, что в последнее время наиболее доступный с точки зрения цены тромболитик стрептокиназа практически исчез с рынка и стал труднодоступен.

#### СТРЕПТОКИНАЗА

Стрептокиназа является прямым активатором плазминогена. Это одноцепочечный полипептид, не содержащий углеводов, с молекулярной массой 47000 Д, который вырабатывается из культуры бета-гемолитического стрептококка группы С.

Период полувыведения стрептокиназы – 15-25 минут. Стрептокиназу получают из культуры бактерий, вследствие чего она обладает антигенными свойствами. В крови человека всегда обнаруживаются антитела против стрептокиназы, что связано с большой распространенностью стрептококковых инфекций в общей популяции. Титры антистрептокиназных антител быстро нарастают в течение нескольких дней после ее введения и через несколько недель достигают пика. Этот пик может в 1000 раз превышать исходные титры антител против стрептокиназы. У части больных титры антистрептокиназных антител возвращаются к исходному уровню (до ее введения) через 6 месяцев, однако во многих случаях титры этих антител остаются повышенными у больных, получавших стрептокиназу 2-4 года назад, обуславливая резистентность к повторному введению препарата, а также аллергические реакции.

Как показывают исследования, эффективность стрептокиназы может значительно варьировать, что, по-видимому, связано с различиями в титрах антистрептокиназных антител у некоторых больных. Не удивительно поэтому, что данные литературы относительно оптимальной дозы стрептокиназы у больных острым инфарктом миокарда разноречивы. В настоящее время при лечении острого ИМ стрептокиназа обычно назначается в дозе 1 500 000 ЕД, которая разводится в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы и вводится в течение 60 мин. При более быстром введении 1 500 000 ЕД препарата (за 30 мин.) эффективность тромболитической терапии, оцениваемая по частоте проходимости инфаркт-связанной коронарной артерии, увеличивается, но при этом значительно возрастает риск развития гипотонии.

По данным мета-анализа, применение стрептокиназы в первые 6 часов от момента развития ИМ спасает 30 жизней на 1000 пациентов, а при введении препарата в сроки от 7 до 12 часов – 20 жизней на 1000 пациентов (2).

Изучению эффективности стрептокиназы были посвящены 4 крупных рандомизированных исследования: GISSI-1, ISAM, ISIS-2 и EMERAS.

В исследовании GISSI-1 (3), включавшем более 11000 пациентов, было продемонстрировано, что стрептокиназа на 18% снижает госпитальную смертность при ИМ по сравнению со стандартной терапией (10,7% и 13,0% соответственно,  $p=0,002$ ) и смертность в течение 1 года после ИМ (17,2% и 19,0%;  $p=0,008$ ). При 10-летнем наблюдении было показано, что введение стрептокиназы спасает 19 жизней на 1000 пациентов.

В исследовании ISIS-2 (4) было включено более 17000 пациентов. В группе пациентов, получавших стрептокиназу, было отмечено 25%-ное снижение смертности по сравнению с контрольной группой в течение 35

дней наблюдения. Другим важным результатом исследования было выявление положительного эффекта аспирина при его добавлении к ТЛТ стрептокиназой. В группе пациентов, получавших

Тромболитические препараты влияют на систему фибринолиза при помощи различных механизмов. Так, стрептокиназа образует комплекс с плазминогеном, в результате чего открывается его активный участок. Этот участок способствует переходу других молекул плазминогена в плазмин, что ведет к появлению комплексов стрептокиназа-плазмин, которые устойчивы к нейтрализующему воздействию  $\alpha_2$ -антиплазмина и вызывают фибринолитический эффект.

эти два препарата, смертность снизилась на 42% по сравнению с контрольной группой.

#### ПРОУРОКИНАЗА

Проурокиназа, или одноцепочечный активатор плазминогена урокиназного типа, обладает высокой специфичностью в отношении связанного с фибрином плазминогена (по сравнению со стрепто- и урокиназой), а также более продолжительным периодом полувыведения. Проурокиназа преимущественно активирует фибрин-связанный плазминоген, имеющий иную конформацию по сравнению с циркулирующим плазминогеном. Кроме того показано, что в области тромба проурокиназа не ингибируется специфическими ингибиторами, присутствующими в плазме крови. Сама одноцепочечная молекула проурокиназы под воздействием плазмина превращается в двухцепочечную молекулу урокиназы, более активную, чем проурокиназа. Образуется цепная реакция взаимодействия Пууролазы с плазминогеном тромба, в результате которой тромб разрушается.

Проурокиназу можно выделить из мочи и культуры клеток почек эмбриона человека, однако для клинического применения



Рисунок 2. Летальность и частота геморрагического инсульта на фоне применения стрептокиназы и альтеплазы (5).

препарат обычно получают ДНК-рекомбинантным методом.

Первое сообщение о применении проурокиназы у человека сделал Van de Werf в 1986 г. В последующие годы проведен ряд крупных клинических исследований с препаратом, полученным методами генной инженерии с использованием нативной молекулы проурокиназы, – саруплазой (PASS, SESAM, COMPASS), показавших сравнимую с r-tPA эффективность.

### АЛЬТЕПЛАЗА

Тканевый активатор плазминогена (альтеплаза) представляет собой сериновую протеазу с молекулярной массой 72000 Д, которая синтезируется преимущественно эндотелиальными клетками сосудов. В кровяное русло ТАП секретируется в виде одноцепочечной молекулы (молекулярная масса 70000 Д), которая превращается в двухцепочечную под действием плазмина, трип-

сина, калликреина или фактора Ха свертывающей системы крови. Уникальным свойством ТАП является его очень высокая избирательность в отношении связанного с фибрином плазминогена, что обеспечивает его преимущественную активацию на поверхности фибринового тромба. Правда, эта избирательность в значительной мере утрачивается, когда ТАП используется в терапевтических дозах.

ТАП не обладает антигенными свойствами и не оказывает существенного влияния на гемодинамику; пирогенные и аллергические реакции в ответ на введение ТАП встречаются редко.

Для клинического применения ТАП получают ДНК-рекомбинантным методом. Альтеплаза выпускается под патентованными названиями: активазе (activase) и актилизе (actilyse).

Экспериментальные исследования свидетельствуют о более высокой тромболитической ак-

тивности ТАП по сравнению со стрепто- и урокиназой. В остром периоде ИМ комбинантный ТАП быстрее и чаще вызывает лизис окклюдированного тромба в инфаркт-связанной коронарной артерии. ТАП более эффективно снижает раннюю смертность у больных ИМ, чем стрептокиназа, однако чаще вызывает внутричерепные кровоизлияния.

В клинической практике используется главным образом одноцепочечный рекомбинантный ТАП, или альтеплаза, период полувыведения которого составляет 4-8 минут.

Для лечения острого ИМ альтеплазу обычно назначают в общей дозе 100-150 мг в течение 3 ч, причем первые 6-10 мг препарата вводят в виде болюса в течение 2 минут. В связи с тем, что альтеплаза в общей дозе 150 мг часто вызывала геморрагические осложнения, а трехчасовая инфузия слишком поздно приводила к реканализации инфаркт-связанной коронарной артерии, в последние годы были предложены две новые схемы введения рекомбинантного ТАП.

К. Neuhaus и соавт. (1989 г.) предложили схему «ускоренного» введения рекомбинантного ТАП: 100 мг в течение 90 минут, причем первые 15 мг препарата вводят в виде болюса, затем начинают инфузию (50 мг за 30 мин. и 35 мг за остальные 60 мин.).

Схема ускоренного введения альтеплазы была успешно апробирована в одном из самых крупных из исследований по изучению эффективной тромболитической терапии при остром ИМ GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries, 1993 г.). В исследовании GUSTO-I было показано, что при ускоренном введении рекомбинантного ТАП 30-дневная смертность на 15% ниже, чем при лечении стрептокиназой. На 90-й минуте после начала тромболитической терапии инфаркт-связанная коронарная артерия была проходимой у 81% больных, леченых

**Проурокиназа преимущественно активирует фибрин-связанный плазминоген, имеющий иную конформацию по сравнению с циркулирующим плазминогеном. Кроме того показано, что в области тромба проурокиназа не ингибируется специфическими ингибиторами, присутствующими в плазме крови.**

# 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**

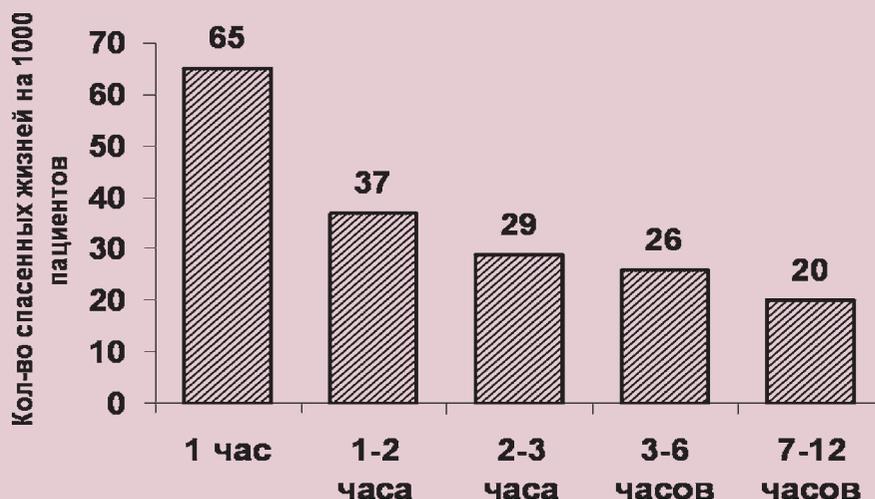


Рисунок 3. Количество спасенных жизней на 1000 пациентов при использовании ТЛТ в зависимости от времени ее начала.

ТАП, но лишь у 57% больных, получавших стрептокиназу, причем полная проходимость наблюдалась в 54% и 31% случаев соответственно. Учитывая, что при обычной схеме введения альтеплазы частота 90-минутной проводимости инфаркт-связанной коронарной артерии составляет в среднем 70%, результаты исследования *GUSTO-I* можно рассматривать как доказательство большей эффективности ускоренной схемы введения препарата.

Другая схема введения альтеплазы в остром периоде ИМ предложена *J. Purvis* и соавт. (1994 г.): препарат вводится в виде двух болюсов по 50 мг с интервалом между болюсами в 30 минут. При двухболюсной схеме назначения рекомбинантного ТАП 90-минутная проходимость инфаркт-связанной коронарной артерии отмечалась у 78 из 84

(93%) больных, причем полная проходимость – в 88% случаев.

Таким образом, новые схемы применения рекомбинантного ТАП при остром ИМ оказались значительно более эффективными, чем рекомендовавшаяся ранее схема трехчасового введения препарата.

При сравнительной оценке эффективности стрептокиназы и альтеплазы в исследовании *GUSTO-I* (5), в котором участвовало более 41000 пациентов, было показано, что на фоне применения альтеплазы 30-дневная летальность была ниже на 14% (рисунок 2) при несколько большей частоте геморрагических инсультов.

### ТЕНЕКТЕПАЗА

Препарат тенектеплаза, полученный с применением рекомбинантной ДНК-технологии, является самой удачной попыткой

ученых улучшить естественный человеческий ТАП за счет перемен в структуре различных участков молекулы комплиментарной ДНК. В результате структурных модификаций получена молекула с более продолжительным плазменным периодом полувыведения, повышенной специфичностью к фибрину и большей устойчивостью к ингибитору первого типа активатора плазминогена (PAI-1) по сравнению с естественным ТАП. Сравнительный анализ тенектеплазы и альтеплазы показал, что тенектеплаза не потенцирует или потенцирует в незначительной степени коллагенсенсibilizированную агрегацию тромбоцитов, вызывая снижение риска повторной окклюзии после успешного тромболитика по сравнению с альтеплазой.

Результаты многоцентровых рандомизированных исследований *ASSENT-I* и *ASSENT-II*, опубликованные в 1999 году, показали, что оба эти тромболитические средства при применении у больных с инфарктом миокарда (ИМ) эквивалентно высоко эффективны. Несомненным преимуществом тенектеплазы при использовании ее у этой категории пациентов является улучшенный профиль безопасности препарата и возможность его однократного болюсного введения (9).

В исследовании *ASSENT-II*, в котором приняли участие 16949 пациентов с ОИМ, использовали альтеплазу в дозе 100 мг, вводимую в течение 90 минут, и тенектеплазу в дозе от 30 до 50 мг в соответствии с массой тела пациента, назначаемую в виде единичного внутривенного болюса в течение 5-10 секунд. Получены следующие результаты: показатели общей 30-дневной смертности у пациентов, получавших лечение обоими тромболитиками, практически не отличались (6,15% – при назначении альтеплазы и 6,18% – при назначении тенектеплазы), но в отношении критериев безопасности, уменьшения развития неблагоприятных побочных эффектов, риска

**Сравнительный анализ тенектеплазы и альтеплазы показал, что тенектеплаза не потенцирует или потенцирует в незначительной степени коллагенсенсibilizированную агрегацию тромбоцитов, вызывая снижение риска повторной окклюзии после успешного тромболитика по сравнению с альтеплазой.**

возникновения внутричерепных кровоизлияний, нецеребральных кровотечений, лучший эффект достигнут в группе теноктеплазы, что имеет важное значение в плане улучшения эффективности и безопасности проводимой терапии.

### ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Эффективность ТЛТ сильно зависит от времени ее начала. Расширение зоны некроза при ИМ нарастает лавинообразно, поэтому так справедливо высказывание: «Время – это миокард». По данным Voersma E et al. (6), наибольшее количество жизней удастся спасти при начале ТЛТ в пределах часа от возникновения симптомов ИМ (рисунок 3).

Одной из возможностей раннего начала ТЛТ является ее применение на догоспитальном этапе. Особенно это актуально в нашей стране в связи с малой распространенностью лечебных учреждений, способных выполнять экстренную ангиопластику коронарных артерий, а также в связи со значительными размерами нашей страны в сочетании со слабо развитой дорожной сетью.

Более того, несмотря на очевидные преимущества ангиопластики в сроки более 3 часов от момента возникновения симптомов ИМ, в более раннем периоде эффективность ТЛТ сопоставима с эффективностью чрескожных вмешательств на коронарных артериях, а по данным некоторых исследований, превосходит ее.

Так, по данным исследования PRAGUE-II (7) 30-дневная смертность при использовании ТЛТ в первые 3 часа от момента начала ИМ была сопоставима со смертностью пациентов, которым было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (рисунок 4).

В исследовании CAPTIM (8) при использовании ТЛТ в первые 2 часа после начала ИМ, частота



Рисунок 4. Сравнительная эффективность ранней тромболитической терапии (ТЛТ) и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) (7, 8).

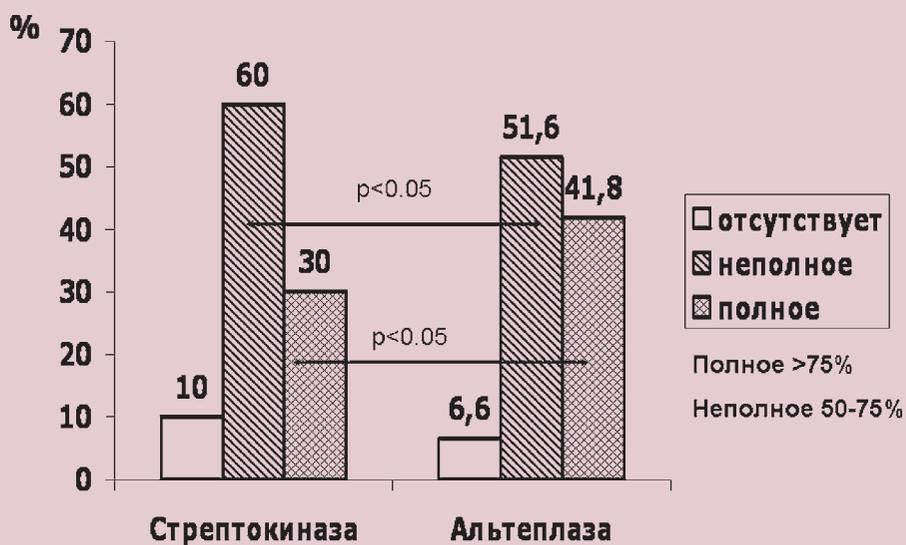


Рисунок 5. Возвращение сегмента ST к изолинии через 90 минут после проведения тромболитической терапии альтеплазой и стрептокиназой.

развития кардиогенного шока и 30-дневная летальность была достоверно ниже в группе ТЛТ, чем в группе ЧКВ (рисунок 4).

Таким образом, имеется реальная перспектива снижения летальности при ИМ за счет раннего использования тромболитических средств. Особенно это актуально в отношении теноктеплазы, которая может вводиться болюсно за короткий промежуток времени.

Опыт применения тромболитической терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии Клиники кардиологии ММА им. И.М. Сеченова показывает, что даже в Москве пациентам с ИМ ТЛТ проводится в достаточно поздние сроки. Так, среди 433 пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в период с 2000 по 2006 год, которым была проведена ТЛТ, сред-

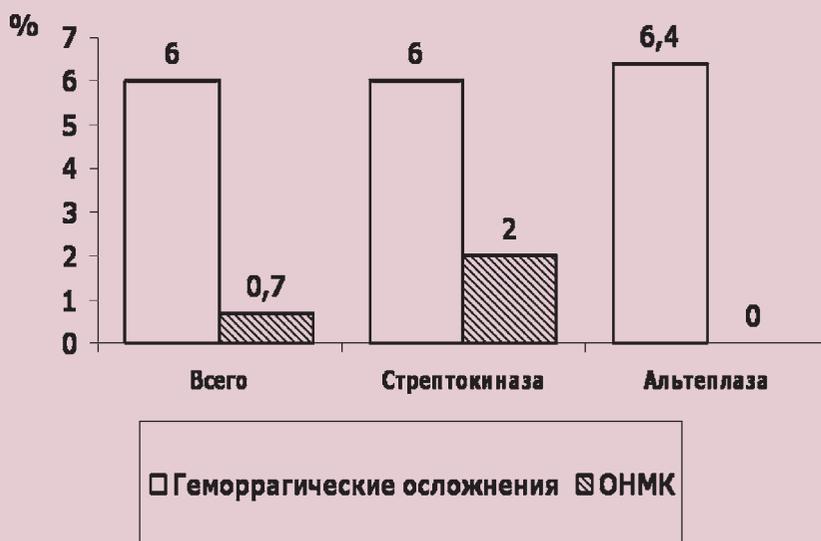


Рисунок 6. Осложнения тромболитической терапии.

нее время «боль-больница» составило  $204,5 \pm 88,24$  мин., а среднее время «боль-тромболизис» –  $237,76 \pm 88,15$  мин. При этом летальность в группе пациентов, получивших ТЛТ, составила 2,5%, а без ТЛТ – 9,7%. Следует отметить, что большинству пациентов ТЛТ не проводится именно вследствие поздней госпитализации (более 12 часов от момента начала болевого приступа).

У 34,6% пациентов в качестве тромболитика была использована стрептокиназа, у 57,5% – альтеплаза и у 7,9% – проурокиназа. При этом госпитальная летальность и частота развития ранней постинфарктной стенокардии достоверно не различалась при использовании различных препаратов (12,4% – в группе стрептокиназы и 10,0% – в группе альтеплазы). Однако полное возвра-

щение сегмента ST к изолинии достоверно чаще наблюдалось у больных, получивших альтеплазу (рисунок 5). Следует отметить, что возвращение сегмента ST к изолинии является важным предиктором смертности пациентов с ИМ. По данным многих исследований, пациенты, у которых отсутствовала динамика сегмента ST на фоне применения ТЛТ, имели достоверно более высокую 30-дневную летальность, чем те, у кого он возвращался к изолинии.

При оценке эффективности тромболитиса в различных подгруппах было выявлено, что риск смерти и развития ранней постинфарктной стенокардии был достоверно выше у женщин, чем у мужчин (OR 2,8;  $p=0,012$ ), у пациентов с фракцией выброса левого желудочка менее 40% (OR 3,5;  $p=0,001$ ) и у пациентов с повторным ИМ (OR 4,0;  $p=0,0001$ ).

Осложнения ТЛТ возникали относительно редко (рисунок 6). Наиболее часто на фоне применения ТЛТ возникали геморрагические осложнения (около 6% случаев, независимо от типа тромболитика). При этом не было зарегистрировано кровотечений, потребовавших хирургического вмешательства или гемотрансфузии. Частота геморрагических инсультов была недостоверно ниже при применении альтеплазы, чем при применении стрептокиназы (0% и 2% соответственно).

Сегодня ТЛТ входит во все стандарты и рекомендации по лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST. И хотя в последние годы все шире внедряются чрескожные коронарные вмешательства, до повсеместного их применения в нашей стране еще очень далеко, поэтому роль ТЛТ в спасении жизни пациентов с ИМ остается главенствующей. И здесь стоит особо подчеркнуть, что помимо широкого внедрения ТЛТ в клиническую практику больниц (а на сегодняшний день далеко не все российские стационары применяют ТЛТ при ИМ), важным является как можно более раннее назначение тромболитиков. Последнее достижимо только путем использования тромболитических препаратов на догоспитальном этапе, и здесь актуально не только обучение врачей показаниям и противопоказаниям к проведению ТЛТ, но и соответствующее оснащение бригад «Скорой медицинской помощи» необходимой аппаратурой – кардиографами, дефибрилляторами и системами мониторинга.

## Список литературы:

- Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1998. – 398с.
- Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Lancet 1994; 343:311–322.
- Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Lancet 1986; 1:397–402.
- Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet 1988; 2:349–360.
- The GUSTO Investigators. An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction N. Engl. J. Med. 1993; 329: 673–682.
- Boersma E. et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour Lancet 1996; 348: 771–775.
- Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: final results of the randomized national multicentre trial: PRAGUE-2. Eur Heart J. 2003; 24: 94–104.
- Steg P. G. et al. Impact of Time to Treatment on Mortality After Prehospital Fibrinolysis or Primary Angioplasty: Data From the CAPTIM Randomized Clinical Trial Circulation 2003; 108: 2851 – 2856
- Menon V., Harrington R.A. et al. Thrombolysis and Adjunctive Therapy in Acute Myocardial Infarction. CHEST/ 2004; 126 549S-575S.

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



2007 год

**1-3 февраля**

III Всероссийская конференция с международным участием  
«Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии»

**15 февраля-16 марта**

Сертификационный курс по детской кардиологии

**2-3 марта**

Конференция «Актуальные вопросы кардиологии раннего детского возраста»

**23-24 марта**

II Международная конференция «Альтернативные методы реваскуляризации миокарда»

**28-29 марта**

Третья Международная конференция  
«Креативная кардиология. Новые технологии в диагностике и лечении заболеваний сердца»

**13-15 мая**

XI Ежегодная научная сессия Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева  
и Всероссийская конференция молодых ученых

**14-26 мая**

VIII Международная школа по телемедицине

**4-6 июня**

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

**14-16 июня**

II Всероссийский съезд аритмологов

**2-12 октября**

IX Всероссийская школа-семинар с международным участием  
«Клиническая электрофизиология, интервенционная и хирургическая аритмология»

**25-28 ноября**

XIII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов

**ОРГКОМИТЕТ**

Руководитель группы по организации съездов, конференций и симпозиумов

**Гринева Наталья Владимировна**

Тел.: 414-77-34 Факс: 414-76-68

E-mail: NVGrineva@heart-house.ru Сайт: www.bakulev.ru

А.М. ШИЛОВ,  
И.Р. КИМ,  
С.А. КНЯЗЕВА

ММА им И.М.Сеченова,  
Москва

# Особенности лечения ИБС на фоне анемии различного генеза

*Ишемическая болезнь сердца (ИБС) широко распространена во всем мире, особенно в экономически развитых странах, и занимает одно из ведущих мест в структуре инвалидизации и летальности среди различных возрастных групп населения, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).*

**В** последние десятилетия отмечается тенденция к омоложению этой патологии. ИБС – фактор риска внезапной сердечной смерти, на ее долю приходится 2/3 случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Всемирной Организацией Здравоохранения ИБС как самостоятельное заболевание была выделена лишь в 1965 году (6).

ИБС – несоответствие величины потребления миокардом кислорода (ПМО<sub>2</sub>) объема коронарного кровотока (Q<sub>кор.</sub>), доставляющего кислород к сердечной мышце (Q<sub>кор.</sub> ≤ ПМО<sub>2</sub>), которые контролируются различными параметрами центральной гемодинамики, состоянием крови и сократительными свойствами кардиомиоцитов (рисунок 1).

Эквивалентом работоспособности сердца как насоса является ПМО<sub>2</sub>, доставка которого обеспечивается Q<sub>кор.</sub>. Величина коронарного кровотока регулируется тоническим состоянием коронарных сосудов и разницей давления в восходящем отделе аорты и полости левого желудочка:

$$Q_{кор} = \frac{P_1 - P_2}{R_{кор}} \text{ (мл)},$$

где P<sub>1</sub> – давление в восходящем отделе аорты, P<sub>2</sub> – давление в левом

желудочке, R<sub>кор</sub> – сопротивление коронарных сосудов.

Энергетическое обеспечение насосной деятельности сердца в широком диапазоне его деятельности – от состояния покоя до уровня максимальной нагрузки – происходит за счет коронарного резерва. Коронарный резерв – способность коронарного сосудистого русла во много раз увеличивать коронарный кровоток адекватно уровню ПМО<sub>2</sub> за счет дилатации коронарных сосудов (рисунок 2). Величина коронарного резерва (I) в зависимости от давления в коронарных сосудах заключена между прямой, соответствующей коронарному кровотоку при максимально дилатированных сосудах (А – нормальные сосуды, Б – атеросклеротические измененные сосуды), и кривой величины коронарного кровотока при нормальном сосудистом тонусе (область ауторегуляции). При снижении уровня гемоглобина, носителя O<sub>2</sub>, для адекватного обеспечения ПМО<sub>2</sub>, необходимо увеличение Q<sub>кор.</sub> (смещение кривой ауторегуляции вверх), что ведет к уменьшению коронарного резерва (II), особенно при атеросклеротическом поражении (Б – область максимальной дилатации атеросклеротически измененных сосудов коронарных сосудов).

Необходимое количество эритроцитов, циркулирующих в крови, и их насыщенность Hb – основного носителя O<sub>2</sub> – поддерживается путем контроля их образования в костном мозге гемопоэзом. Гемопоэз – процесс, при котором происходит ступенчатое образо-

вание, развитие и созревание форменных элементов крови, начиная с полипотентной стволовой клетки в костном мозге. Все клетки крови берут свое начало из одной стволовой клетки, дифференцируясь в эритроциты, тромбоциты, лимфоциты, гранулоциты под контролем гормонов и других факторов роста. Как только стволовые клетки становятся детерминированными (способными дифференцироваться) в лимфоциты, тромбоциты, гранулоциты, эритроциты, их производство контролирует механизм обратной связи, и до тех пор, пока уже образовавшиеся клетки не созреют или не выйдут из костного мозга в кровоток, новые клетки не развиваются, чтобы их заменить. Физиологическим регулятором продукции эритроцитов является эритропоэтин (ЭПО), более 90% которого вырабатывается в почках. ЭПО – гликопротеид, гормон, синтезируемый преимущественно в почках, регулирующий синтез эритроцитов в красном костном мозге и их объем, которые осуществляют доставку кислорода к периферическим тканям. Темп синтеза ЭПО в почках контролируется уровнем доставки O<sub>2</sub> к почечному эндотелию.

ЭПО в красном костном мозге взаимодействует со специфическими рецепторами на поверхности эритроидных стволовых клеток и стимулирует их превращение в пронормобласты, самую раннюю стадию развития эритроцитов, которые могут быть обнаружены при исследовании костного мозга. На следующем этапе ЭПО стимулирует

ет непрерывное развитие красных кровяных клеток путем усиления синтеза гемоглобина в союзе с Fe и образованием ядерных клеток – ретикулоцитов. Перед тем как попасть в кровяное русло образовавшиеся ретикулоциты остаются в костном мозге около трех дней, где они приблизительно через 24 часа теряют свое ядро, митохондрии, рибосомы и приобретают хорошо знакомую двояковогнутую форму эритроцитов (рисунок 3).

В иностранной литературе часто встречается термин «анемия хронического заболевания». Такие анемии нередко являются следствием тяжелой патологии – ХСН, заболеваний почек, хронических инфекций, онкологических заболеваний (частые спутники ИБС) и в значительной степени определяют объем и стоимость медицинской помощи, качество жизни пациентов.

По данным ежегодного отчета ВОЗ от 1998 года, дефицит железа выявляется у 3,6 млрд населения, а железодефицитной анемией (ЖДА) страдают 1,8 млрд человек. ЖДА является распространенным анемическим синдромом, составляет, по данным различных авторов, 80-90% всех анемий, и в настоящее время не отмечается тенденции в уменьшении этих показателей (6). Крупное канадское исследование, посвященное эпидемиологии АС при ХСН, охватило 12065 пациентов и показало, что в 27% случаев анемия носила характер железодефицитной, в 8% случаев была выявлена  $V_{12}$ -зависимая анемия, в 7% – фолиеводефицитная, а в 58% – анемия хронических заболеваний.

В России (по данным отдела медицинской статистики и информатики Информационно-аналитического центра МЗ РФ от 2001 г.) насчитывалось 480 тысяч больных с анемией, из них примерно 432 тысячи – ЖДА (1, 4, 5, 6). Поэтому ранняя диагностика и своевременное лечение ЖДА, усугубляющей тяжесть ХСН, являются актуальными.

Если ИБС развивается на соматически отягощенном фоне, в частности на фоне анемии, это вызывает отягощение в течение заболевания, дополнительные сложности в диагностике и в тактике ведения

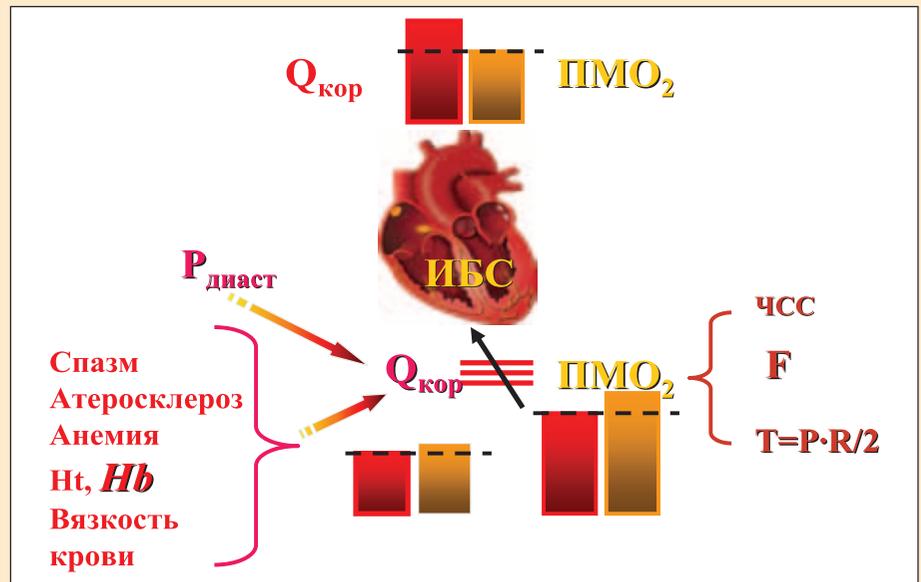


Рисунок 1. Патогенез ишемической болезни сердца

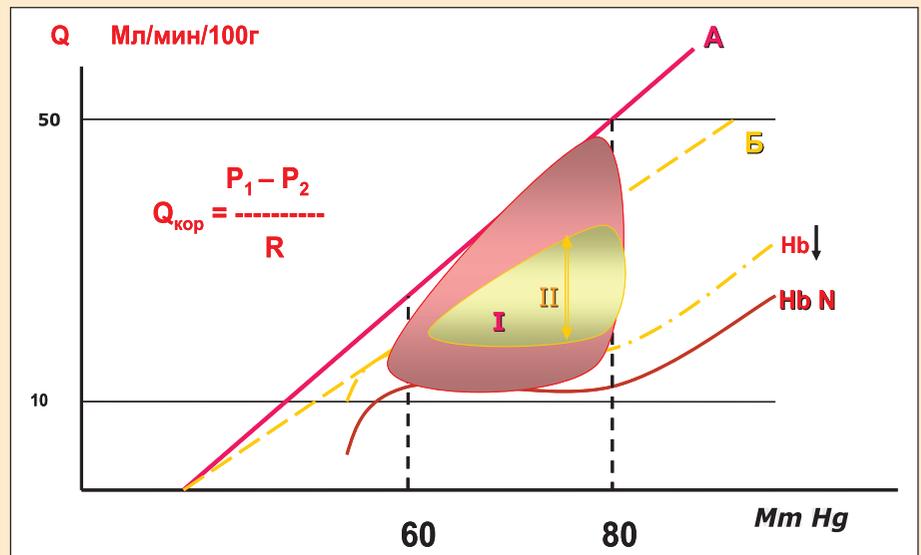


Рисунок 2. Диаграмма динамики коронарного резерва при анемии

независимо от возраста данного контингента больных.

Исследования на животных продемонстрировали, что ишемизированное или гипертрофированное миокард более чувствителен, чем миокард здорового сердца, даже к незначительному снижению уровня гемоглобина. Этот негативный эффект анемии на работу сердца как насоса был отмечен и при проведении исследований у пациентов.

Оказалось, что в исследованиях на людях и животных поврежденное сердце более чувствительно к анемии, чем нормальное (1, 6). Одновременно снижение уровня гемоглобина способствует уменьшению оксигенации крови в легком, что также способствует уменьшению доставки кислорода к миокарду и развитию ишемического синдрома.

Результаты недавнего ретроспективного исследования, включив-

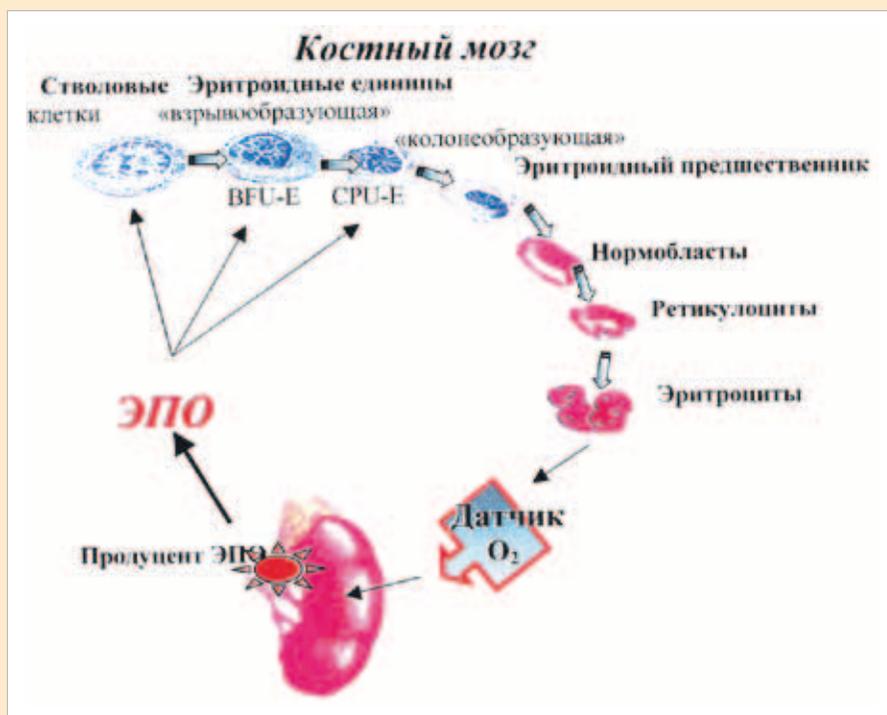


Рисунок 3. Схема эритропоэза с участием ЭПО

шего 79000 пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет с ОИМ, показали, что более низкий уровень Ht ( $< 35\%$ ) при поступлении в блоки интенсивной терапии сочетается с более высоким уровнем летальности в первые 30 дней пребывания в стационаре по сравнению с пациентами, которым проводилась гемотранфузия – летальность значительно уменьшалась (8, 12).

Анемия – снижение концентрации Hb ( $< 120$  г/л) и/или уменьшение общего объема эритроцитов (гематокрит – Ht) периферической крови. В настоящее время выделяют три формы анемии: гипопролиферативные анемии, анемии нарушенного эритропоэза, анемии повреждения (гемолиз, кровотечение) (4, 7).

Анемический синдром – снижение концентрации гемоглобина в единице объема крови, нередко сочетающееся со снижением количества эритроцитов ниже нормы, и сопровождающееся специфическими (для органно-клеточной гипоксии) симптомами: головокружение, шум в ушах, головные боли, мелькание мушек перед глазами,

слабость, утомляемость, снижение работоспособности, хроническая усталость, бледность кожи и слизистых, сердцебиение, одышка при незначительной физической нагрузке (7).

Способность анемии ухудшать течение ИБС очевидна. В недавно опубликованной работе W.C. Wu с сотрудниками, в которую включен ретроспективный анализ течения ИБС у 78984 пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет показана сильная обратная взаимосвязь между смертностью в первые 30 дней стационарного лечения ОИМ и уровнем Ht при поступлении. Анализ показал, что пациенты с уровнем Ht  $> 39\%$  имели летальность в первые 30 дней – 17,2%, пациенты с исходным Ht от 30,1 до 33% имели летальность 30%, а у пациентов с Ht  $< 30\%$  летальность была в 36% наблюдений. Кроме того, было обнаружено, что анемия значительно чаще встречалась при ИБС и сильнее влияла на прогноз, чем сообщалось ранее, так, при Ht  $< 39\%$  у пациентов с ИБС в 43,4% случаев была выявлена анемия, а 4,2% пациентов имели Ht  $< 30\%$ . Эти данные указывают, что

диагностика и коррекция анемии являются важными и недооцениваемыми факторами риска у пациентов с ИБС (12).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИБС С АНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Под нашим наблюдением находилось 82 пациента с ИБС – стабильная стенокардия III-IV ФК (Классификация Канадского кардиологического общества) осложненная анемией: 54 пациента с ИБС в сочетании с железодефицитной анемией (поставленной на основании уровня сывороточного железа – меньше 10 ммоль/л), 12 больных ИБС – с фолиевой/ $V_{12}$ -дефицитной анемией, 16 больных имели анемию хронических заболеваний (9 пациентов – неспецифический язвенный энтероколит, 4 пациента – системные васкулиты, 3 больных – хронический инфекционный эндокардит).

В исследуемой группе больных с ИБС было 36 женщин, средний возраст которых составил  $59,2 \pm 5,1$  года, 46 мужчин (средний возраст –  $57,1 \pm 4,1$ ). Из исследования исключались онкологические больные и больные с хронической почечной недостаточностью.

Функциональный класс стенокардии определяли с помощью нагрузочного теста – количество метров пройденных за 6 минут без дискомфорта в области сердца.

Критериями анемии являлись снижения уровня гемоглобина (Hb  $< 120$  г/л) и показатели лабораторного исследования крови: для ЖДА – гипохромия (цветной показатель  $< 0,85$ , MCH  $< 24$  пг), микроцитоз (MCV  $< 75$  мм), сывороточное железо –  $< 12,0$  мкмоль/л, насыщение трансферина железом –  $< 15\%$ ; для фолиевой или  $V_{12}$ -дефицитной анемией – наличие нормо- или макроцитоза при нормальном уровне сывороточного железа; анемия хронического заболевания – сывороточный ферритин в пределах 20-250 нг/мл с тенденцией к снижению сывороточного железа –  $\leq 12$  мкмоль/л. Повышенное число ретикулоцитов свидетельствует о нормальной пролиферативной функции костного мозга на стимуляцию

ЭПЭ, что более характерно для фолиевой или  $V_{12}$ -дефицитной анемии (2, 5).

Средний уровень гемоглобина в крови до лечения в целом по группе составил  $101,8 \pm 4,5$  г/л; у женщин –  $98,5 \pm 4,3$  г/л, у мужчин –  $104,3 \pm 3,5$  г/л. Концентрация сывороточного железа до лечения в среднем по группе –  $7,76 \pm 3,7$  ммоль/л; у женщин –  $6,8 \pm 1,9$  ммоль/л, у мужчин –  $8,51 \pm 2,8$  ммоль/л.

Результаты обследования больных до и после лечения в зависимости от вида анемии представлены в таблице 1.

Лечение основного заболевания – ИБС проводили с помощью антиангинальных препаратов (нитратов, антагонистов кальциевых каналов) с исключением аспирина и иАПФ, которые, по данным различных авторов, ингибируют синтез эритропоэтина в почках и блокируют его эритропоэтическое действие на уровне костного мозга (11).

В подгруппе больных с ЖДА (32 пациента) в течение 1-2 недель суммарно было в/в введено  $1444 \pm 25,4$  мг железа (Венофер) с последующей терапией пероральными препаратами Ферро-Фольгамма. У остальных больных (22 пациента) лечение начинали и продолжили железосодержащим препаратом Ферро-Фольгамма из расчета в среднем по группе  $384,4 \pm 27,3$  мг железа в сутки. Ферро-Фольгама (Wöerwag Pharma) – комбинированный препарат, 1 капсула которого содержит 100 мг сульфата железа, 5 мг фолиевой кислоты, 10 мкг цианокобаламина и 100 мг аскорбиновой кислоты, с минимальными побочными эффектами по сравнению с другими железосодержащими препаратами для перорального применения.

Доза вводимого железосодержащего препарата рассчитывалась в соответствии с общим дефицитом железа (ОДЖ) в организме согласно формуле:

$$\text{ОДЖ} = \text{МТ (кг)} \cdot 0,24 \cdot (150 \text{ г/л} - \text{Hb} \text{ больного}) +$$

депонированное железо; для массы тела (МТ) более 35 кг: количество депонированного железа – 500 мг,  $\text{Hb} = 150$  г/л, коэффициент  $0,24 = 0,0034 \cdot 0,07 \cdot 1000$  (содержание Fe в  $\text{Hb} = 0,34\%$ , объем крови = 7% от

**Таблица 1. Динамика основных показателей крови и центральной гемодинамики до и после лечения в зависимости от вида анемии**

	ЖДА (54 пациента)	$V_{12}$ -ДА (12 пациентов)	АХЗ (16 пациентов)	Референтные значения
Hb г/л до	$99,51 \pm 3,7$	$105,9 \pm 4,1$	$106,45 \pm 2,9$	120-155
после	$111,2 \pm 3,5$	$118,7 \pm 4,3$	$113,7 \pm 4,2$	
Ht % до	$37,2 \pm 2,1$	$38,1 \pm 1,5$	$37,9 \pm 1,3$	М 40-48
после	$42,2 \pm 2,6$	$41,7 \pm 1,7$	$42,3 \pm 1,9$	Ж 36-42
Ретикулоциты % до	$0,9 \pm 0,3$	$8,9 \pm 1,2$	$4,1 \pm 1,1$	2-10
после	$6,7 \pm 1,7$	$7,8 \pm 2,1$	$5,9 \pm 1,3$	
MCV пм до	$71,1 \pm 3,2$	$91,4 \pm 6,6$	$74,2 \pm 2,3$	75-95
после	$76,1 \pm 4,1$	$89,4 \pm 5,1$	$75,7 \pm 3,9$	
MCH pg/ml до	$26,5 \pm 0,8$	$28,4 \pm 0,6$	$28,9 \pm 0,9$	27-33
после	$28,06 \pm 0,9$	$28,95 \pm 0,8$	$27,07 \pm 1,1$	
MCHC г/дл до	$26,8 \pm 1,2$	$27,8 \pm 1,4$	$28,1 \pm 1,3$	30-38
после	$26,3 \pm 1,6$	$28,5 \pm 1,3$	$26,9 \pm 1,5$	
СЖ ммоль/л до	$5,86 \pm 0,9$	$15,9 \pm 1,4$	$8,1 \pm 1,2$	12-30
после	$12,47 \pm 1,4$	$16,3 \pm 2,1$	$11,8 \pm 1,4$	
НТЖ % до	$19,8 \pm 2,3$	$31,2 \pm 4,3$	$18,7 \pm 1,7$	25-50
после	$29,7 \pm 2,6$	$32,1 \pm 3,4$	$24,9 \pm 2,1$	
ФВ % до	$39,4 \pm 3,2$	$42,1 \pm 2,1$	$38,6 \pm 4,4$	> 50
после	$50,2 \pm 3,8$	$54,6 \pm 2,8$	$48,4 \pm 2,6$	
Тест – 6 мин. ходьбы (м) до	$287,2 \pm 26,5$	$265,1 \pm 19,9$	$292,8 \pm 23,1$	> 500 м
после	$398,4 \pm 23,4$	$425,8 \pm 25,1$	$378,3 \pm 18,2$	

массы тела, коэффициент 1000 = перевод «г» в «мг») (3,7).

В подгруппе пациентов с  $V_{12}$ -дефицитной анемией лечение анемии проводили подкожным введением цианокобаламина из расчета 1000 мкг + 5 мг фолиевая кислота (перорально) в сутки в течение 7-10 дней.

В подгруппе больных ИБС с анемией хронических заболеваний – лечение проводилось Ферро-Фольгаммой из расчета 300-400 мг в сутки в течение 2-3 недель.

Как видно из таблицы, произошел рост концентрации Hb (после лечения) в целом по группе на 10,8% в результате увеличения сывороточного железа на 66,3%: Hb – от  $101,8 \pm 4,5$  г/л до  $112,8 \pm 3,7$  г/л; концентрация Fe сыворотки – от  $7,76 \pm 3,7$  ммоль/л до  $12,9 \pm 4,1$  ( $p < 0,01 - 0,001$ ).

На фоне нормализации уровней сывороточного железа и гемоглобина произошло улучшение насосной деятельности сердца, документируемое увеличением ФВ на 27,4%: от  $39,64 \pm 3,7\%$  (до лечения) до  $50,5 \pm 3,2\%$  (к концу лечения) ( $p < 0,01$ ).

Толерантность к физической нагрузке в целом по группе к концу стационарного лечения (3 недели) в среднем возросла на 39,8 %: от  $285,06 \pm 27,1$  м до  $398,4 \pm 24,7$  м ( $p < 0,01$ ).

Подобная положительная динамика со стороны толерантности к физической нагрузке позволила изменить соотношение ФК стенокардии: до лечения III и IV ФК были в 100% наблюдений, после лечения – I ФК – у 23 (28%), II ФК – у 55 (67,1%) и III ФК – только у 4 (4,9%) пациентов (диаграмма 1).

При оценке клинических проявлений, в целом по группе, количество приступов стенокардии (боли в области сердца) до лечения в среднем составило 10 приступов в день, после лечения – 4 приступа в день, 12 пациентов полностью отказались от приема антиангинальных препаратов. Суточный прием нитроглицерина сократился практически в три раза: до лечения средняя суммарная доза составляла  $10,5 \pm 1,5$  мг, после лечения составила –  $3,25 \pm 1$  мг.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

Ишемическая болезнь сердца – это группа заболеваний, обусловленных абсолютной или относительной недостаточностью коронарного кровообращения. Энергетику (доставка кислорода) нормальной работы сердца как насоса обеспечивает поток объема крови по коронарным артериям. Сужение или за-

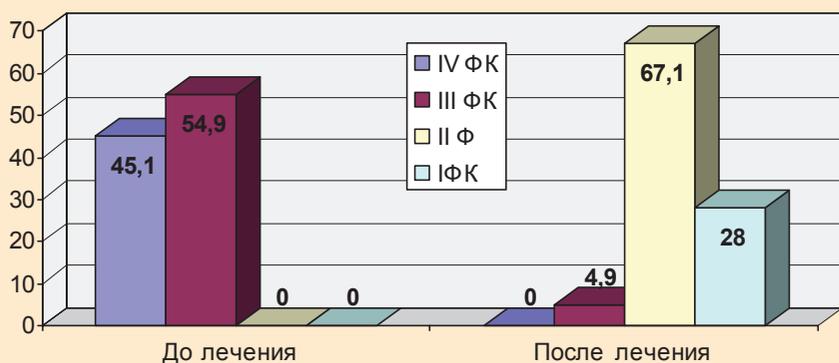


Диаграмма 1. Динамика ФК до и после лечения больных ИБС

купорка одной или нескольких коронарных артерий лишает сердечную мышцу необходимого ей количества кислорода.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что заболевания сердечно-сосудистой системы, прежде всего, ишемическая болезнь сердца, занимают ведущее место как среди причин нетрудоспособности, так и в структуре смертности. Чаще болеют мужчины в возрасте 40-65 лет. В развитых странах на 1 млн населения приходится 30-40 тыс. больных ИБС (6).

В настоящее время абсолютно ясно, что, несмотря на очевидные достижения в изучении патогенеза, лечение ИБС представляет трудно решаемую проблему из-за ее комплексности. Своеобразие возникновения и течения ИБС, а также фазность самого процесса обуславливают тот факт, что лечение на начальном этапе и в период развернутой клинической картины не может быть идентичным, так как наличие осложнений и сопутствующих заболеваний (анемии) существенно влияет на качество и результаты лечебных мероприятий. Данные многочисленных эпидемиологических исследований и собственный опыт свидетельствуют о том, что лица с ИБС – это пациенты, имеющие, как правило, сопутствующие заболевания, среди которых часто отмечаются различные заболевания ЖКТ, в том числе атрофический гастрит, хронический колит, анемия различного происхождения, хроническая почечная недостаточность.

Факторами, приводящими к развитию сопутствующей анемии у больных ИБС, могут быть мальабсорб-

ция – нарушение всасывания Fe (результат венозного застоя и заболеваний в желудочно-кишечном тракте), применение аспирина (скрытые формы потери крови через ЖКТ). Длительное применение ингибиторов АПФ при лечении ИБС также может приводить к снижению уровня гемоглобина через подавление секреции эритропоэтина (ЭПО) эндотелием почечных канальцев и блокирование эритропоэтической роли ЭПО на уровне костного мозга. Другой причиной развития АС может являться опухолевонекротический фактор, уровень которого повышается у пациентов с ХСН как исход ИБС и коррелирует с тяжестью анемии.

Воспалительные цитокины взаимодействуют не только с ЭПО-ген экспрессией, но и оказывают большое влияние на метаболизм железа, определяя так называемый ретикулоэндотелиальный блок с дефектом доставки железа к месту эритропоэза (костный мозг). В настоящий момент молекулярный механизм этого эффекта может быть объяснен частично. Гепсидин (Hepcidin) является регуляторным ключом для метаболизма железа и медиатором анемии во время воспаления. Этот малый пептид, сверхпродукция которого индуцируется воспалительными цитокинами, активирует захват железа макрофагами, что уменьшает доступ железа к эритропоэзису. Возникший ретикуло-эндотелиальный блок не может быть компенсирован оральным приемом препаратов железа, поэтому более эффективно назначение железа в/в (9,10).

Потенциальные причины развития АС при ИБС:

1. ишемическое повреждение костного мозга;
2. снижение синтеза ЭПО в почках;
3. нарушение захвата ЭПО костным мозгом;
4. снижение высвобождения Fe из ретикуло-эндотелиальной системы;
5. токсическое действие цитокина тумор-некротического фактора- $\alpha$  (TNF $\alpha$ );
6. микрокровотечения вследствие длительного приема препаратов аспирина;
7. подавление синтеза ЭПО длительным приемом и АПФ (8, 9, 10, 11, 13, 14).

С учетом выше изложенного лечение ИБС на фоне латентной или клинически развернутой анемии следует проводить дифференцировано с включением антианемических препаратов и, вероятно, с исключением тех препаратов, которые способны вызвать нарушение эритропоэза (и АПФ, аспирина).

Восстановление уровня гемоглобина (основного носителя O<sub>2</sub>) способствует увеличению коронарного резерва, что обеспечивает энергетику насосной деятельности сердца адекватной основному обмену организма в широком диапазоне – от покоя до нагрузки.

С точки зрения основного манифестирующего признака ИБС (стенокардия), в лечении данной патологии целесообразно использовать органические нитраты (эффективность которых доказана 150-летним использованием в клинической практике купирования «грудной жабы») со 100%-ной биодоступностью, минимальной изменчивостью уровней концентрации в плазме крови, длительным периодом полувыведения и оказывающих влияние на агрегатное состояние тромбоцитов и подвижность эритроцитов. В настоящее время такими положительными характеристиками обладает Эфокс Лонг 50, что делает его перспективным в лечении ИБС, сочетающейся с различными заболеваниями, в частности с анемией.

Аспирин-индуцированные осложнения в слизистой желудочно-кишечного тракта при лечении ИБС диктуют отмену препарата и назначение цитопротекторов – ан-

тацидов. В ряде клинических и экспериментальных исследованиях показано, что антациды способны эффективно лечить и профилактировать возникновение эрозий и язв в слизистой оболочке желудка при применении нестероидных противовоспалительных препаратов. Было продемонстрировано, что цитопротекторный эффект антацидов реализуется через стимуляцию образования простагландинов в стенке желудка (снижение простагландинов в слизистой желудка – основной механизм эрозивно-язвенного процесса, вызванного применением аспирина), усиление секреции бикарбонатов и увеличение гликопротеинов в слизистой желудка.

Особый интерес представляет препарат Кардиомагнил (Nuscomed), который представляет собой соединение ацетилсалициловой кислоты (в наиболее эффективных и безопасных дозах – 75 и 150 мг) с невсасывающимся антацидом – гидроокисью магния.

Невсасывающиеся антациды являются одними из наиболее часто применяемых препаратов в гастроэнтерологической практике при лечении заболеваний желудка, в том числе и язвенной болезни. Свой положительный эффект невсасывающиеся антациды реализуют через адсорбцию соляной кислоты в желудке. Кроме того, они обладают и рядом других положительных эффектов: снижают протеолитическую активность желудочного секрета (адсорбируют пепсин, снижают его активность через повышение pH среды), обладают обволакивающим свойством, связывают лизолецитин

и желчные кислоты, оказывающие неблагоприятное воздействие на слизистую желудочно-кишечного тракта.

Гидроокись магния, входящая в состав Кардиомагнила, является наиболее быстродействующим антацидом по сравнению с гидроокисью алюминия, что является чрезвычайно важным моментом при использовании этого препарата в антиагрегантном лечении. Ацетилсалициловая кислота быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта: терапевтические концентрации аспирина в плазме крови достигаются через 15-20 минут от момента приема препарата, при этом специально проведенные исследования показали, что гидроокись магния в составе Кардиомагнила не влияет на скорость всасывания ацетилсалициловой кислоты.

Кардиомагнил – первая комбинация в России ацетилсалициловой кислоты (антиагрегант) и гидроокиси магния (антацидный компонент), устраняет ulcerогенное и диспептическое действие аспирина, что позволяет рекомендовать препарат в практику лечения и профилактики ИБС.

В нашем опыте лечения ИБС, сочетающейся с анемией (62% – ЖДА), при коррекции уровня Hb (от 101,8 ± 4,5 г/л до 112,8 ± 3,7 г/л) за счет увеличения сывороточного железа (от 7,76 ± 3,7 ммоль/л до 12,9 ± 4,1 ммоль/л) железосодержащими препаратами (Венофер – в/в, Ферро-фольгамма – перорально) произошло значительное улучшение клинического состояния пациентов: в 15% пациенты перестали принимать антиангинальные

препараты, у остальных пациентов частота стенокардитических приступов сократилась практически вдвое (на 60%) с уменьшением приема нитроглицерина в целом по группе от 10,5 ± 1,5 мг до 3,25 ± 1,0 мг в сутки. Подобная положительная динамика со стороны клинической картины произошла на фоне улучшения показателей насосной деятельности сердца – ФВ увеличилась на 27,4% к концу стационарного лечения в целом по группе наблюдаемых больных ИБС, сочетающейся с анемией: от 39,63 ± 3,4% до 50,5 ± 3,6%.

Аналогичная положительная динамика была отмечена в клинической картине ИБС, сочетающейся с  $V_{12}$ -дефицитной анемией: на фоне увеличения Hb (от 105,9 ± 4,1 г/л до 118,7 ± 4,3 г/л) ФВ возросла на 29,7%, толерантность к физической нагрузке – на 62,5%

Таким образом, увеличение уровня Hb (основного носителя кислорода) способствует нормализации соответствий между потреблением миокардом кислорода и величиной коронарного кровотока, что обеспечивает необходимый энергобаланс для эффективной работы сердца как насоса – увеличение фракции выброса и толерантности к физическим нагрузкам.

С учетом вышеизложенного, ранняя диагностика ЖДА является актуальной в общей проблеме профилактики, лечения и улучшения прогноза при ИБС, а ее коррекция – очень важное (если не жизненно необходимое) дополнение к комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, способствующих развитию ХСН. 

## Список литературы:

1. Арутюнов Г.П. Анемия у больных с ХСН. // Журнал. Сердечная Недостаточность. 2003, Т 4, № 5, 224-227;
2. Вуд Мари Э., Банн Пол А., Токарев Ю.Н., Бухин А.Е. Секреты гематологии и онкологии. // Русский Медицинский журнал. 2002, № 28;
3. Дворецкий Л.И. Клинические рекомендации по лечению больных железодефицитной анемией. // Русский медицинский журнал. 2004, Т 12, № 14, 893-897;
4. Городецкий В.В., Годулян. О.В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия: лечение и диагностика. // Медпрактика – М. 2004, 3-28.
5. Луговская С.А. Патогенез и диагностика анемий при хронических заболеваниях. Клиническая лабораторная диагностика. 1997, № 112, 19-22;
6. Ключев В.М., Ардашев В.Н., Брюховецкий А.Г., Михеев А.А. Ишемическая болезнь сердца. Москва, «Медицина», 2004;
7. Протокол ведения больных. Железодефицитная анемия. Изд. «Ньюдиамед», Москва, 2005;
8. Fonarow G.C., Horwich T.B., Hamilton M., A. and al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity, and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 39: 184A;
9. Kalra P.R., Bolger A.P., Francis D.P. et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure. J. Cardiol., 2003, 91, 888-891;
10. Okonko D.O., Van Veldhuisen D.J., Poole-Wilson and all. Anaemia of chronic disease in chronic heart failure: the emerging evidence. Europ. Heart J. 2005, 26, p. 2213-2214;
11. Opasich C., Cazzola M., Scelsi L. and al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. Europ. Heart J. 2005, 26. p. 2232-2237;
12. Wu W.C., Rathore S.S., Wang Y. and al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. N. Engl.J.M 2001; 345: p. 1230-1236;
13. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The interact between Heart Failure, Renal Failure and Anemia; —The Cardio-Renal Anemia Syndrom. Blood Purification. 2004; 22, 277-284;
14. Silverberg D.S., Wexler D., Sheps D. et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. A randomized controlled study. J. Am. Coll. Cardiol., 2001, 37, 1775-1780.

# Основные положения рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению больных стабильной стенокардией (2006 год)

*Стабильная стенокардия – это клинический синдром, характеризующийся дискомфортом в грудной клетке, челюсти, спине или руках, реже – в эпигастрии, в типичных случаях провоцирующийся нагрузкой или стрессом и купирующийся в покое или после приема нитроглицерина. Наиболее частой причиной ишемии миокарда является коронарный атеросклероз, но в редких случаях стенокардия может развиваться и при интактных коронарных артериях – при гипертрофической или дилатационной кардиомиопатии, аортальной стенозе и некоторых других редких заболеваниях.*

**Р**аспространенность стенокардии увеличивается с возрастом: у женщин от 0,1-1% в 45-54 года до 10-15% в возрастной группе 65-74 года. У мужчин эти цифры составляют соответственно 2-5% и 10-20%. Суммарная распространенность стенокардии в большинстве европейских стран составляет 20-40 тысяч человек на 1 млн населения.

**Прогноз.** В настоящее время смертность больных стабильной стенокардией колеблется в пределах 0,9-1,4% в год, а частота нефатального ИМ составляет 0,5-2,6%.

**Диагностика.** Тщательно собранный анамнез является основой диагностики стенокардии. В большинстве случаев для установления предварительного диагноза достаточно только анамнеза, хотя для его подтверждения и уточнения тяжести заболевания требуются физические данные и результаты инструментальных исследований.

## **Принятая классификация рекомендуемых вмешательств**

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

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

**IIa** – перевешивает информация о пользе/эффективности;

**IIb** – имеется меньше доводов в пользу пользы/эффективности;

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

Дискомфорт, вызванный ишемией миокарда, обычно локализуется в грудной клетке рядом с грудиной, но может локализоваться в любой зоне: от эпигастрия до нижней челюсти и зубов, между лопатками, в обеих руках. Дискомфорт обычно описывается как давление, стягивание, тяжесть, жжение. Выраженность дискомфорта очень переменчива и не коррелирует с тяжестью поражения коронарного русла. Стенокардия может сопровождаться нехваткой воздуха и менее специфичными симптомами, такими как слабость, тошнота, отрыжка, тревожность. Продолжительность дискомфорта редко превышает 10 минут (обычно меньше). Важной характеристикой является связь симптомов с физической нагрузкой или эмоциональным напряжением и быстрое исчезновение их после прекращения действия провоцирующих факторов. Типичным является возникновение дискомфорта после обильного приема пищи или в утренние часы. Стенокардитические боли быстро купируются нитратами или нифедипином короткого действия.

У больных стабильной стенокар-

дией принято определять выраженность симптомов по классификации Канадского кардиоваскулярного общества (таблица 2).

**Физическое исследование** пациента со стенокардией должно уточнить наличие артериальной гипертензии, клапанных пороков сердца и гипертрофической кардиомиопатии. Следует оценить индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии пациента (возможность метаболического синдрома), признаки атеросклероза других локализаций и наличие других сопутствующих заболеваний. Во время или сразу после ишемического эпизода могут выслушиваться III и IV тоны и признаки митральной регургитации, однако эти явления неспецифичны.

## **ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ**

**Рекомендации по лабораторной диагностике при первичном обследовании больного со стенокардией**

### **Класс I (всем пациентам)**

1. Липидный спектр (общий холестерин, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, триглицериды) натощак (уровень доказа-

тельности В).

2. Гликемия натощак (уровень доказательности В).

3. Общий анализ крови с гемоглобином и лейкоцитарной формулой (уровень доказательности В).

4. Креатинин (уровень доказательности С).

#### Класс I (по показаниям)

1. Маркеры повреждения миокарда при нарастании интенсивности стенокардии или при остром коронарном синдроме (уровень доказательности А).

2. Функция щитовидной железы при наличии показаний (уровень доказательности С).

#### Класс IIa

1. Глюкозотолерантный тест (уровень доказательности В).

#### Класс IIb

1. С-реактивный белок (уровень доказательности В).

2. Липопротеин А, АпоА, АпоВ (уровень доказательности В).

3. Гомоцистеин (уровень доказательности В).

4. Гликированный гемоглобин (уровень доказательности В).

5. Предсердный натрий-уретический пептид (уровень доказательности В).

#### Рекомендации по динамическому лабораторному контролю у больных стабильной стенокардией

#### Класс IIa

1. Липидный спектр и гликемия натощак ежегодно (уровень доказательности С).

#### Рентгенография органов грудной клетки

Специфической информации для диагностики или стратификации риска больных стабильной стенокардией не предоставляет. Должна проводиться только при подозрении на наличие сердечной недостаточности, клапанных пороков или патологии легких.

#### Рекомендации по рентгенографии органов грудной клетки при первичном обследовании больного со стенокардией

#### Класс I

1. При подозрении на наличие сердечной недостаточности (уро-

вень доказательности С).

2. При наличии клинических признаков значимой патологии легких (уровень доказательности В).

### НЕИНВАЗИВНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ СЕРДЦА

**КГ покоя.** Всем пациентам с предварительным диагнозом стенокардии следует регистрировать ЭКГ покоя (12 отведений). На ЭКГ можно обнаружить признаки перенесенных ранее инфарктов и нарушения реполяризации. Следует отметить, что нормальная ЭКГ покоя не исключает наличия ишемии. ЭКГ во время болей особенно информативна при подозрении на вазоспастическую стенокардию.

#### Рекомендации по ЭКГ покоя при первичном обследовании больного со стенокардией

#### Класс I (у всех пациентов)

1. ЭКГ покоя при отсутствии болей (уровень доказательности С).

2. ЭКГ покоя во время болевого эпизода (при возможности) (уровень доказательности В).

#### Рекомендации по динамическому контролю ЭКГ у больных стабильной стенокардией

#### Класс IIb

1. Рутинная периодическая регистрация ЭКГ при отсутствии клинических изменений (уровень доказательности С).

#### Нагрузочные пробы с ЭКГ контролем

Нагрузочные пробы (стресс-тесты) с ЭКГ контролем более чувствительны и специфичны в отношении ишемии, чем ЭКГ покоя и в силу доступности и стоимости могут считаться методом выбора для выявления преходящей ишемии миокарда у большинства больных со стабильной стенокардией. При использовании в качестве критерия положительности теста депрессии сегмента ST чувствительность метода составляет в среднем 68%, а специфичность – 77%. Тесты с ЭКГ контролем не применимы при блокаде левой ножки пучка Гиса, синдроме WPW, а также при наличии искусствен-

**Таблица 1. Клиническая классификация болей в грудной клетке**

Типичная стенокардия	Отвечает 3 критериям • Дискомфорт за грудиной типичного характера и продолжительности • Провоцируется физическим или эмоциональным напряжением • Купируется в покое или нитратами
Атипичная (возможная) стенокардия	Отвечает 2 критериям
Боль вследствие экстракардиальных причин	Отвечает 0-1 критериям

**Таблица 2. Классификация стенокардии Канадского кардиоваскулярного общества**

Класс	Выраженность симптомов
Класс I	Обычная активность не вызывает дискомфорта. Стенокардия возникает только при интенсивных или длительных нагрузках.
Класс II	Легкое ограничение обычной активности. Стенокардия при быстрой ходьбе или подъеме по лестнице, ходьбе в гору, нагрузках после еды, в холодную погоду, при эмоциональном напряжении, или только в течение нескольких часов после пробуждения.
Класс III	Значительное ограничение обычной физической активности. Стенокардия при ходьбе до 1-2 кварталов по ровной местности (100-200 м) или подъеме на 1 этаж по лестнице с нормальной скоростью и в нормальных условиях.
Класс IV	Невозможность выполнять какую-либо физическую нагрузку без дискомфорта, или стенокардия покоя

ного водителя ритма. Кроме того, ложноположительные результаты чаще встречаются у больных с изменениями на исходной ЭКГ вследствие гипертрофии левого желудочка, электролитных нарушений, приема гликозидов. Тесты с ЭКГ контролем также обладают меньшей чувствительностью и специфичностью у женщин.

Пробы с нагрузкой можно проводить только после тщательного сбора анамнеза и физического исследования, а также после регистрации ЭКГ покоя. Нагрузочные пробы не должны рутинно проводиться пациентам с тяжелым аортальным стенозом и гипертрофической кардиомиопатией, хотя у отдельных больных тщательно контролируемые пробы могут быть использованы для оценки функционального статуса.

У некоторых больных нагрузочные пробы с ЭКГ контролем оказываются неинформативными, например если не достигнуто субмаксимальной (85% от максимальной) ЧСС при отсутствии



**Таблица 3. Критерии прекращения нагрузочной пробы**

**Стресс-тест прекращается по одной из следующих причин:**

1. Лимитирующая симптоматика, т. е. боль, слабость, одышка, перемежающаяся хромота

2. Комбинация симптомов, например, боли со значимыми изменениями ST

3. Соображения безопасности:

a) Выраженная депрессия ST ( $>2$  мм – относительное показание к прекращению теста,  $\geq 4$  мм – абсолютное)

b) Элевация ST  $\geq 1$  мм

c) Значимые нарушения ритма

d) Стойкое снижение АД  $>10$  мм рт. ст.

e) Значительная артериальная гипертензия (САД  $>250$  мм рт. ст., ДАД  $>115$  мм рт. ст.)

4. Достижение максимальной частоты сердечных сокращений может также быть причиной прекращения теста у пациентов с высокой толерантностью к физическим нагрузкам при отсутствии усталости

симптомов и ишемии, если проба была прекращена из-за ортопедических и других экстракардиальных проблем или при наличии неоднозначной динамики ЭКГ. За исключением случаев низкой претестовой вероятности заболевания ( $<10\%$ ) неинформативная проба является показанием для проведения другого неинвазивного диагностического теста. Следует помнить, что «нормальная» проба у принимающего антиангинальные препараты пациента не исключает наличие коронарной болезни сердца. С диагностической целью тесты должны проводиться без применения каких-либо антиишемических препаратов, хотя это не всегда возможно по соображениям безопасности.

Пробы с нагрузкой также могут применяться для контроля эффективности медикаментозного лечения или реваскуляризации и для определения рекомендуемого уровня физических нагрузок.

**Рекомендации по проведению нагрузочных проб с ЭКГ контролем при первичном обследовании больного со стенокардией**

**Класс I**

- Больные с клиникой стенокардии и средней или высокой исходной вероятностью коронарной болезни на основании возраста, пола и симптоматики, кроме неспособных выполнять нагрузку или при наличии ЭКГ, которая не может быть интерпретирована (уровень

доказательности B).

**Класс IIb**

- Больные с депрессией сегмента ST  $\geq 1$  мм на ЭКГ покоя или принимающие дигоксин (уровень доказательности B).

- Больные с низкой ( $<10\%$ ), исходной вероятностью ИБС на основании возраста, пола и симптоматики (уровень доказательности B).

**Рекомендации по рутинному применению ЭКГ с нагрузкой у при динамическом наблюдении у больных стабильной стенокардией**

**Класс IIb**

- Рутинное периодическое проведение нагрузочных проб при отсутствии клинических изменений (уровень доказательности C).

**Стресс-тесты с применением визуализирующих методик**

Наиболее изученными визуализирующими методиками, применяемыми при стресс-тестах, являются эхокардиография и перфузионная сцинтиграфия. Обе они могут использоваться в комбинации как с физической нагрузкой, так и с фармакологическими провокационными пробами. Визуализирующие методики обладают преимуществами перед ЭКГ-пробами в отношении диагностической ценности. Их можно применять у больных с измененной ЭКГ покоя, а также при невозможности выполнять физическую нагрузку. Они предпочтительны у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ) или ангиопластику в связи с возможностью топически локализовать зону ишемии. У больных с подтвержденными пограничными стенозами коронарных артерий выявление ишемии в анатомически соответствующей зоне служит прогностическим критерием дальнейших осложнений, и, напротив, негативный визуализирующий тест позволяет выявить пациентов с низким риском.

**Нагрузочные пробы с эхокардиографическим контролем**

Были разработаны как альтернатива классической ЭКГ с нагрузкой

и как дополнение к ней, позволяющее оценить локализацию и выраженность ишемии. Сначала выполняется эхокардиография в покое, потом проба с физической нагрузкой (наиболее часто – велоэргометрия), при этом повторные изображения по возможности получают на каждой ступени нагрузки и на ее пике, что может быть сложно технически. Чувствительность метода достигает 80-85%, специфичность 84-86%. В последнее время появились модификации, улучшающие информативность метода, связанные с лучшей визуализацией эндокарда, введением контрастных веществ, позволяющих визуализировать перфузию миокарда, использованием тканевого доплера.

**Нагрузочные пробы с перфузионной сцинтиграфией миокарда**

Наиболее часто применяемыми изотопами являются таллий-201 и технеций-99m. Нагрузка может проводиться как на велоэргометре, так и на тредмиле, после чего выполняется однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ). Ишемизированный миокард выглядит при этом как зона снижения захвата изотопа при нагрузке по сравнению с исходным. У больных с тяжелым распространенным поражением коронарного русла отмечается повышенный захват изотопа легкими. Чувствительность метода достигает в среднем 85-90%, а специфичность – 70-75%.

**Фармакологические пробы в сочетании с визуализирующими техниками**

Хотя в качестве провоцирующего фактора предпочтение следует отдавать физической нагрузке, так как она позволяет более физиологично воспроизвести ишемию и оценить выраженность симптоматики, существуют и фармакологические стресс-тесты. Они в основном показаны больным, которые не могут адекватно выполнять физическую нагрузку, хотя эти тесты используются и в качестве альтернативы ей. Здесь возможно два принципиальных подхода: инфузия возрастающих доз короткодействующей

ющих симпатомиметиков, таких как добутамин, что имитирует действие физической нагрузки, и инфузия вазодилататоров (аденозин и дипиридамола), которые вызывают «синдром обкрадывания».

В целом фармакологические стресс-тесты вполне безопасны и хорошо переносятся больными. В то же время при применении вазодилататоров следует удостовериться, что пациент не принимает дипиридамола с антиагрегантной целью. Кроме того, в течение 12-24 часов перед тестом следует избегать приема кофеина, который изменяет метаболизм вазодилататоров. У пациентов с бронхиальной астмой аденозин может провоцировать бронхоспазм, но в этих случаях в качестве безопасной альтернативы может использоваться добутамин. Чувствительность и специфичность стресс-эхокардиографии с добутамином соответственно составляют 40-100% и 62-100%, а с вазодилататорами – 56-92% и 87-100%. Чувствительность и специфичность ОЭКТ с аденозином колеблются в диапазоне 83-94% и 64-90%.

**Рекомендации по применению проб с физической нагрузкой в сочетании с визуализирующими техниками при первичном обследовании больного со стенокардией**

**Класс I**

- Больные с исходными изменениями ЭКГ, препятствующими интерпретации ее динамики во время теста (БЛНПГ, депрессия ST >1 мм, искусственный водитель ритма, феномен WPW) (уровень доказательности В).
- Больные с неинформативными ЭКГ-нагрузочными пробами, при достаточной переносимости физических нагрузок и невысокой исходной вероятности ИБС, если диагноз остается неясным (уровень доказательности В).

**Класс IIa**

- Больные после реваскуляризации миокарда (АКШ или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ)), у которых важно локализовать ишемию (уровень доказательности В).
- В качестве альтернативы ЭКГ-

нагрузочным пробам при наличии технической возможности и приемлемой стоимости (уровень доказательности В).

- В качестве альтернативы ЭКГ-нагрузочным пробам у больных с низкой исходной вероятностью ИБС, например, у женщин с атипичным болевым синдромом (уровень доказательности В).

- Для оценки функциональной значимости выявленных при коронароангиографии пограничных стенозов (уровень доказательности С).

- Для локализации ишемии при планировании реваскуляризации у пациентов с известными результатами ангиографии (уровень доказательности В).

**Рекомендации по применению фармакологических тестов в сочетании с визуализирующими техниками при первичном обследовании больного со стенокардией**

Перечисленные выше показания классов I, II a и II b, если пациент не может адекватно выполнять физическую нагрузку.

**Эхокардиография покоя**

Применение двумерной эхокардиографии и доплерометрии в покое используется для выявления других возможных причин стенокардии, таких как клапанные пороки сердца и гипертрофическая кардиомиопатия, а также для оценки функции левого желудочка.

**Рекомендации по применению эхокардиографии покоя при первичном обследовании больного со стенокардией**

**Класс I**

- Больные с аускультативными признаками клапанных пороков сердца или гипертрофической кардиомиопатии (уровень доказательности В).
- Подозрение на наличие сердечной недостаточности (уровень доказательности В).
- Больные, перенесшие инфаркт миокарда (уровень доказательности В).
- Больные с БЛНПГ, зубцами Q и

другими существенными патологическими изменениями на ЭКГ, включая блокаду передней ветви левой ножки пучка Гиса (уровень доказательности С).

**АМБУЛАТОРНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ ЭКГ**

Амбулаторное (холтеровское) мониторирование ЭКГ может выявить признаки ишемии при повседневной активности, однако обычно этот метод не дает дополнительной диагностической и прогностической информации по сравнению с нагрузочными пробами. Тем не менее оно может быть полезно при подозрении на вазоспастическую стенокардию, а также для диагностики нарушений ритма. Рутинное повторение суточного мониторирования ЭКГ у больных стабильной стенокардией не рекомендуется.

**Рекомендации по применению амбулаторного мониторирования ЭКГ при первичном обследовании больного со стенокардией**

**Класс I**

- Стенокардия с возможными нарушениями ритма (уровень доказательности В).

**Класс IIa**

- Подозрение на вазоспастическую стенокардию (уровень доказательности С).

**Неинвазивные техники, позволяющие оценить кальцификацию коронарных артерий и их анатомию**

Электронно-лучевая компьютерная томография (ЭЛКТ) и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) позволяют выявить и количественно оценить степень кальцификации коронарных артерий, которая, по данным популяционных исследований, коррелирует с высоким риском ИБС. Однако рутинное исследование этого показателя у больных стабильной стенокардией не рекомендуется. МСКТ является наиболее многообещающим методом неинвазивной визуализации коронарных артерий. При использовании 64-детекторных томографов чувствительность и специфичность соответственно

достигают 90-94% и 95-97%, а очень важная предсказательная ценность отрицательного результата составляет 93-99%.

**Рекомендации по использованию компьютерной ангиографии при стабильной стенокардии**

**Класс II b**

- Пациенты с низкой исходной вероятностью заболевания и неинформативными результатами нагрузочных проб с ЭКГ контролем или применением визуализирующих техник. (уровень доказательности C).

**ИНВАЗИВНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОРОНАРНОЙ АНАТОМИИ. КОРОНАРНАЯ АНГИОГРАФИЯ**

Коронароангиография занимает фундаментальное положение в обследовании больного стабильной стенокардией, позволяя получить достоверную информацию о наличии или отсутствии стенозов коронарного русла, выбрать тактику лечения, уточнить прогноз пациента. Суммарная частота серьезных осложнений при рутинной диагностической катетеризации составляет 1-2%, суммарная частота смертности, инфарктов миокарда и инсультов составляет порядка 0,1-0,2%. Дополнительные инвазивные техники, такие как внутрисосудистое ультразвуковое исследование, измерение скорости коронарного кровотока и внутрикоронарного давления помогают уточнить значимость пограничных стенозов, но не относятся к рутинным методам.

**Рекомендации по проведению коронароангиографии с диагностической целью при стабильной стенокардии**

**Класс I**

- Тяжелая стабильная стенокардия (≥ III класса по классификации Канадского кардиоваскулярного общества), с высокой исходной вероятностью патологии, особенно при плохом ответе на терапию.
- Пациенты, пережившие острую смерть сердца (уровень доказатель-

ности B).

- Больные с серьезными желудочковыми нарушениями ритма (уровень доказательности C).
- Больные после реваскуляризации миокарда (ЧКВ, АКШ) при раннем возобновлении умеренной или тяжелой стенокардии (уровень доказательности C).

**Класс II a**

Больные с неинформативными или противоречивыми результатами неинвазивных нагрузочных проб при среднем или высоком исходном риске ИБС (уровень доказательности C).

Больные с высоким риском рестеноза после ЧКВ, если вмешательство выполнялось в прогностически важной зоне (уровень доказательности C).

**СТЕНОКАРДИЯ ПРИ «НОРМАЛЬНЫХ» КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ**

В данной ситуации возможно три варианта: боль не является стенокардией, имеется вазоспастическая стенокардия или синдром Х.

*Классический синдром Х* определяется триадой признаков: типичная стенокардия напряжения, положительный стресс-тест и нормальные коронарные артерии. Возможными причинами этого состояния являются поражение микроциркуляторного русла и артериальная гипертензия.

**Рекомендации по обследованию больных с классической триадой синдрома Х**

**Класс I**

1. Эхо-КГ покоя у пациентов со стенокардией и нормальными или гемодинамически незначимо измененными коронарными артериями с целью выявления ГЛЖ и/или диастолической дисфункции (уровень доказательности C).

**Класс II a**

1. Интракоронарное введение ацетилхолина во время ангиографии, если артерии визуально не изменены, для оценки эндотелий-зависимого резерва кровотока и исключения вазоспазма (уровень доказательности C).

**Класс II b**

1. Интракоронарное ультразву-

ковое исследование, определение резерва коронарного кровотока или фракционного резерва кровотока с целью выявления пропущенных обструктивных поражений, если визуально больше данных за наличие гемодинамически незначимого стеноза, а по данным визуализирующих методов выявляется обширная зона ишемии (уровень доказательности C).

*Вазоспастическая стенокардия* (вариантная стенокардия, стенокардия Принцметала) – это боль типичной локализации, возникающая в покое, но не провоцирующаяся нагрузкой, быстро купирующаяся нитроглицерином. У значительной части больных с клиникой вазоспастической стенокардии имеются гемодинамически значимые поражения коронарного русла, и проявления вазоспазма могут у них сочетаться с типичной стенокардией напряжения. К вазоспазму могут приводить курение, электролитные нарушения, употребление кокаина, холод, аутоиммунные заболевания, гипервентиляция и инсулинорезистентность.

**Рекомендации по обследованию больных с подозрением на вазоспастическую стенокардию**

**Класс I**

1. При возможности ЭКГ во время болей (уровень доказательности B).

2. Коронароангиография у больных с характерным болевым синдромом и динамикой сегмента ST, проходящими при приеме нитратов или антагонистов кальция, с целью уточнить выраженность коронарного атеросклероза (уровень доказательности B).

**Класс II a**

1. Провокационные пробы с интракоронарным введением ацетилхолина или эргоновина с целью выявления спазма у пациентов с клиникой вазоспастической стенокардии и нормальными или незначительно измененными артериями (уровень доказательности B).

2. Амбулаторное мониторирование ЭКГ с целью выявления дина-

мики ST.

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ИБС преследует две основные цели: улучшение прогноза (предотвращение инфаркта миокарда и смерти) и устранение симптомов стенокардии.

**Общие мероприятия.** Пациенты должны быть проинформированы о природе заболевания и о существующих методах лечения. Они должны получить рекомендации о необходимости прервать нагрузку, вызвавшую стенокардию, и о применении сублингвальных нитратов с купирующей целью, равно как и об их потенциальных побочных эффектах (гипотензии и головной боли). Следует приветствовать профилактический прием нитратов перед плановыми нагрузками. Секс может провоцировать ангинозные боли, в связи с чем можно рекомендовать профилактический прием нитроглицерина перед половым актом. Ингибиторы фосфодиэстеразы, применяемые для лечения эректильной дисфункции, дают некоторый прирост толерантности к нагрузкам и безопасны у больных ИБС, но не должны применяться одновременно с пролонгированными нитратами. Пациенты должны знать о необходимости обращения за помощью в случаях, когда приступ стенокардии продолжается более 10-20 мин. или не купируется нитроглицерином.

Особое значение следует уделять изменению образа жизни: отказу от курения, соблюдению средиземноморской диеты, нормализации массы тела, умеренному потреблению алкоголя, применению рыбьего жира (омега-3 полиненасыщенных жирных кислот), в особенности при гипертриглицеридемии и недавнем инфаркте миокарда, повышению уровня физической активности, устранению психологических факторов, провоцирующих стенокардию. Применение поливитаминов и антиоксидантов не рекомендуется. Следует адекватно лечить сопутствующие заболевания – арте-

риальную гипертензию, сахарный диабет, анемию, гипертиреоз.

## МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

### ЛЕЧЕНИЕ, НАПРАВЛЕННОЕ НА УЛУЧШЕНИЕ ПРОГНОЗА

#### Антитромботические препараты

**Аспирин** в дозировке 75-150 мг/сут. остается краеугольным камнем в профилактике артериального тромбоза. При использовании более высоких доз растет число осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Следует обратить внимание на возможность взаимодействия с другими НПВС. Так, следует избегать одновременного назначения с аспирином ибупрофена и напроксена, так как они конкурируют с ним за ингибирование тромбоцитарной ЦОГ-1. Напротив, диклофенак, несколько более избирательно подавляющий ЦОГ-2, не снижает эффективность аспирина. Следует отметить, что селективные ингибиторы ЦОГ-2, снижая синтез простаглицина, повышают риск сердечно-сосудистых катастроф и не должны применяться у больных стабильной стенокардией без одновременного назначения антитромбоцитарных агентов. **Тиенопиридины** – клопидогрель и тиклопидин – обладают сходными с аспирином антитромбоцитарными эффектами. Клопидогрель несколько эффективнее аспирина у пациентов высокого риска, но в силу более высокой стоимости основными показаниями к его применению являются непереносимость аспирина и (в комбинации с аспирином) определенный период времени после стентирования и острых коронарных синдромов. Клопидогрель не обладает прямым действием на слизистую желудка и может также рассматриваться как альтернатива аспирину при патологии ЖКТ, однако риск кровотечений повышается при приеме любого антиромбоцитарного препарата. С целью снижения риска кровотечений возможно проведение эрадикации *Helicobacter pylori* и присоединение антисекреторных препаратов.

**Дипиридабол** не рекомендуется к применению в качестве антиагреганта при стабильной стенокардии из-за низкой эффективности и возможности развития синдрома обкрадывания. **Антикоагулянты** применяются в комбинации с аспирином у отдельных больных высокого риска в частности после инфаркта миокарда, однако основной массе больных стабильной стенокардией они не показаны.

**Липидоснижающие средства.** Статины обладают доказанной эффективностью в отношении предотвращения сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза как в первичной, так и во вторичной профилактике. По современным европейским рекомендациям, целевой уровень общего холестерина составляет <4,5 ммоль/л (175 мг/дл), а холестерина ЛНП < 2,5 ммоль/л (96 мг/дл) как для больных ИБС, так для пациентов с множественными факторами риска (расчетный риск >5% за 10 лет). Статины достаточно хорошо переносятся, однако возможно поражение скелетной мускулатуры (миалгии, слабость, повышение КФК, редко рабдомиолиз), после начала лечения следует также следить за уровнем печеночных ферментов. Если высокие дозы статинов плохо переносятся или максимальная доза статина не позволяет достичь целевых уровней, возможно присоединение к уменьшенной дозе статина ингибитора абсорбции холестерина эзетимиба, однако влияние такой комбинации на жесткие конечные точки пока неизвестно. При тяжелой дислипидемии, в особенности при гипертриглицеридемии и низком ХС ЛВП, можно применять и другие липидоснижающие препараты – фибраты, пролонгированные формы никотиновой кислоты, а также их комбинации со статинами.

**Ингибиторы АПФ** следует назначать больным стабильной стенокардией в сочетании с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, бессимптомной дисфункцией левого желудочка и постинфарктным кардиосклерозом. При отсутствии этих дополнительных показаний в



связи с противоречивостью доказательной базы у данной группы больных при назначении ИАПФ следует взвесить соотношение риск/польза и использовать только препараты с доказанной эффективностью в этой ситуации (рамиприл и периндоприл).

*Заместительная гормональная терапия (ЗГТ).* В связи с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний и рака молочной железы рутинное длительное применение данных препаратов не рекомендуется, и получающим ЗГТ женщинам следует, снижая дозы, стремиться к отмене препарата.

*Бета-адреноблокаторы* обладают хорошо доказанной способностью снижать смертность у постинфарктных больных, что экстраполируется и на других пациентов со стабильной стенокардией, хотя и не доказано в РКИ.  $\beta$ -адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью менее эффективны. Следует также отметить, что наиболее часто назначаемый препарат, атенолол, не имеет большой доказательной базы у больных после ИМ. Метопролол, бисопролол и карведилол обладают доказанной эффективностью у больных сердечной недостаточностью.

*Блокаторы кальциевых каналов.* Урежающие ритм антагонисты кальция, возможно, улучшают прогноз у постинфарктных больных без сердечной недостаточности и показаны больным с непереносимостью  $\beta$ -адреноблокаторов. Применение прочих антагонистов кальция с целью улучшения прогноза больных неосложненной стабильной ИБС необосновано.

**Рекомендации по медикаментозному лечению, направленному на улучшение прогноза больных стабильной стенокардией**

**Класс I**

1. Аспирин 75 мг/сут. у всех больных без противопоказаний (активное желудочно-кишечное кровотечение, аллергия к аспирину и непереносимость аспирина в анамнезе) (уровень доказательности А).

2. Статины у всех больных ИБС

(уровень доказательности А).

3. Ингибиторы АПФ у больных с дополнительными показаниями, т.е. гипертензией, сердечной недостаточностью, дисфункцией ЛЖ, постинфарктным кардиосклерозом и диабетом (уровень доказательности А).

4. Пероральные  $\beta$ -адреноблокаторы у больных с постинфарктным кардиосклерозом или сердечной недостаточностью (уровень доказательности А).

**Класс IIa**

1. Ингибиторы АПФ у всех больных со стенокардией и доказанным коронарным атеросклерозом (уровень доказательности B).

2. Клопидогрель как альтернатива аспирину при его непереносимости (аллергии) (уровень доказательности B).

3. Высокие дозы статинов у больных высокого риска (расчетная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний >2% в год) с доказанным коронарным атеросклерозом (уровень доказательности B).

**Класс IIb**

1. Фибраты у больных с низким ХС ЛВП и гипертриглицеридемией при наличии диабета или метаболического синдрома (уровень доказательности B).

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ СИМПТОМОВ ИШЕМИИ**

*Нитраты короткого действия* эффективно купируют приступы стенокардии, могут также использоваться для ситуационной профилактики. Эффективность снижается при развитии толерантности к нитратам. Вследствие дозозависимого вазодилатирующего действия могут вызывать головную боль и приливы. При передозировке развивается постуральная гипотензия и активация симпатоадреналовой системы, приводящие к тахикардии и «парадоксальной» стенокардии. Если приступ стенокардии не купируется нитроглицерином, его следует расценивать как возможный ИМ.

*Пролонгированные нитраты* снижают частоту и выраженность приступов стенокардии, однако не обладают доказанным влиянием на

прогноз. В связи с возможностью развития толерантности режим дозирования должен обеспечивать ежедневный «безнитратный» промежуток.

*Бета-адреноблокаторы* эффективно повышают переносимость физических нагрузок, снижают частоту приступов и потребность в нитратах короткого действия, хотя могут усугублять клинику при вазоспастической стенокардии. Целевые дозы наиболее популярных  $\beta$ -адреноблокаторов для обеспечения полноценного антиангинального эффекта: бисопролол 10 мг 1 раз в сутки, пролонгированный метопролол 200 мг 1 раз в сутки, атенолол 100 мг 1 раз в сутки или 50 мг 2 раза в сутки. Эффективность блокады  $\beta$ -адренорецепторов можно подтвердить с помощью нагрузочных проб. Побочные эффекты включают похолодание конечностей, значимую брадикардию и ухудшение течения бронхиальной астмы и ХОБЛ (реже при использовании бета<sub>1</sub>-селективных препаратов). Значительно реже встречаются слабость (приводит к отмене препарата в 0,4% случаев) и эректильная дисфункция (5 на 1000 пациентов за год лечения).

*Антагонисты кальция (АК)* являются хорошо доказанным классом антиангинальных препаратов, особенно эффективным при вазоспастической стенокардии. Предпочтение следует отдавать препаратам длительного действия (например, амлодипину) или пролонгированным формам короткоживущих агентов (нифедипина, фелодипина, верапамила и дилтиазема). Побочные эффекты зависят от концентрации препарата в крови и в основном обусловлены вазодилатирующими свойствами (головная боль, приливы и отеки лодыжек), что более выражено у дигидропиридиновых АК. У многих (хотя и не всех) больных АК обладают аддитивным действием с  $\beta$ -адреноблокаторами; для такой комбинации в наибольшей степени подходят дигидропиридиновые АК. Применение урежающих ритм АК совместно с  $\beta$ -адреноблокаторами может приводить у предрасположенных лиц к нарушениям проводимости. Все АК могут усугублять явления сердечной недоста-

точности, однако амлодипин может быть использован для лечения стенокардии и артериальной гипертензии у компенсированных больных при неэффективности других препаратов ( $\beta$ -адреноблокаторов и нитратов).

**Активаторы калиевых каналов.** Основным представителем этого класса, никорандил, обладает как свойствами активатора калиевых каналов, так и нитратоподобными эффектами. С целью профилактики стенокардии он обычно назначается в дозе 20 мг 2 раза в сутки. При длительном приеме возможно развитие привыкания, но перекрестной толерантности с нитратами не описано. Помимо непосредственного антиангинального эффекта никорандил, возможно, обладает кардиопротективными свойствами.

**Другие препараты.** Ингибиторы синусового узла, например ивабрадин, обладают доказанным антиангинальным эффектом за счет отрицательного хронотропного действия как в покое, так и при нагрузке и могут использоваться в качестве альтернативы  $\beta$ -адреноблокаторам при их непереносимости. Метаболические препараты (триметазидин и ранолазин) реализуют свое антиишемическое действие за счет усиления метаболизма глюкозы по сравнению с жирными кислотами. Они могут назначаться в комбинации с препаратами гемодинамического действия. Влияние этих препаратов на прогноз больных стабильной стенокардией неизвестно. Триметазидин имеется не во всех странах, ранолазин пока не одобрен к применению в Европе. Молсидомин (вазодилатор с нитратоподобным механизмом действия) при адекватном дозировании является эффективным антиангинальным и антиишемическим препаратом.

**Рекомендации по фармакологическому лечению, направленному на устранение симптомов и/или ишемии у больных стабильной стенокардией**

#### Класс I

1. Нитроглицерин короткого

действия для купирования приступов стенокардии и ситуационной профилактики; необходимо обучение больных адекватному применению препарата (уровень доказательности В).

2. Стартовое лечение  $\beta$ -адреноблокатором с титрованием до целевой дозы, режим дозирования должен обеспечивать 24-часовую защиту от ишемии (уровень доказательности А).

3. При непереносимости или неэффективности  $\beta$ -адреноблокаторов возможна монотерапия антагонистом кальция (уровень доказательности А), пролонгированным нитратом (уровень доказательности С) или никорандилом (уровень доказательности С).

4. При недостаточной эффективности монотерапии  $\beta$ -адреноблокаторами присоединение дигидропиридиновых антагонистов кальция (уровень доказательности В).

#### Класс IIa

1. Ингибитор синусового узла при непереносимости  $\beta$ -адреноблокаторов (уровень доказательности В).

2. При неэффективности монотерапии АК или их комбинации с  $\beta$ -адреноблокаторами их следует заменить пролонгированными нитратами или никорандилом, соблюдая предосторожность в отношении развития толерантности (уровень доказательности С).

#### Класс IIb

1. При доступности метаболических препаратов они могут быть использованы в качестве дополнения к стандартной терапии или как альтернатива при непереносимости общепринятых препаратов (уровень доказательности В).

### ОСОБЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ: СИНДРОМ X И ВАСОСПАСТИЧЕСКАЯ СТЕНОКАРДИЯ

**Рекомендации по медикаментозному лечению больных с синдромом X**

#### Класс I

1. Нитраты,  $\beta$ -адреноблокаторы и антагонисты кальция в монотерапии и комбинациях (уровень доказательности В).

2. Статины у больных с гиперли-

пидемией (уровень доказательности В).

3. Ингибиторы АПФ у больных с артериальной гипертензией (уровень доказательности С).

#### Класс IIa

1. Пробное лечение другими антиангинальными препаратами, включая никорандил и метаболические препараты (уровень доказательности С).

#### Класс IIb

1. Аминофиллин при сохранении болей, несмотря на вмешательства I класса (уровень доказательности С).

2. Имипрамин при сохранении болей, несмотря на вмешательства I класса (уровень доказательности С).

**Рекомендации по медикаментозному лечению вазоспастической стенокардии**

#### Класс I

1. Антагонисты кальция и при необходимости нитраты у больных нормальными результатами КАГ или гемодинамически незначимым атеросклерозом (уровень доказательности В).

### РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА

Существует два основных подхода к реваскуляризации миокарда при стабильной стенокардии, обусловленной коронарным атеросклерозом: хирургическая реваскуляризация (АКШ) и чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ).

**Показания к реваскуляризации.** В целом, если у пациента есть показания для коронароангиографии и если при ней выявляются значимые стенозы, ему показана и дальнейшая реваскуляризация. Дополнительные показания включают:

1. Недостаточное устранение симптомов при медикаментозном лечении.

2. Значительный объем ишемизированного миокарда по данным неинвазивного обследования.

3. Высокая вероятность успеха и приемлемый риск заболеваемости и смертности.

4. Предпочтения пациента при предоставлении ему полной ин-



формации о степени риска вмешательства в его конкретном случае.

*Выбор метода реваскуляризации должен основываться на:*

1. риске, связанном с вмешательством заболеваемости и смертности;
2. технической вероятности успеха;
3. риске рестеноза или окклюзии шунта;
4. возможности полной реваскуляризации;
5. наличии/отсутствии диабета;
6. опыте кардиохирургической и интервенционной помощи в данном лечебном учреждении;
7. предпочтениях пациента.

*Противопоказания к реваскуляризации*

1. Пациенты с одно-, двухсосудистым поражением без вовлечения проксимального отдела передней нисходящей артерии (ПНА) при тяжелой клинике, не получавшие ранее адекватного медикаментозного лечения, или при наличии незначительного объема ишемизированного миокарда по данным неинвазивного обследования.

2. Пограничные (50-70%) стенозы (за исключением основного ствола левой коронарной артерии) при отсутствии ишемии по данным неинвазивного обследования.

3. Гемодинамически незначимые (<50%) стенозы коронарных артерий.

4. Высокий риск связанных с вмешательством заболеваемости и смертности (риск смертности >10-15%), за исключением случаев, когда риск уравновешивается ожидаемым значительным улучшением прогноза, или при крайне неудовлетворительном качестве жизни пациента без вмешательства.

**Рекомендации по реваскуляризации миокарда с целью улучшения прогноза у больных стабильной стенокардией**

**Класс I**

1. АКШ при значимом поражении основного ствола и его эквиваленте (т.е. тяжелых стенозах устья/ проксимального сегмента ПНА и огибающей ветви) (уровень доказательности A).

2. АКШ при значительных проксимальных стенозах трех основных артерий, особенно при дисфункции ЛЖ или ранней или распространенной обратимой ишемии по данным функциональных проб (уровень доказательности A).

3. АКШ при одно- или двухсосудистом поражении при тяжелом проксимальном стенозе ПНА и обратимой ишемии по данным неинвазивных тестов (уровень доказательности A).

4. АКШ при значительном поражении коронарных артерий, снижении функции ЛЖ и наличии жизнеспособного миокарда по данным неинвазивного обследования (уровень доказательности B).

**Класс IIa**

1. АКШ при одно- или двухсосудистом поражении без вовлечения проксимального сегмента ПНА у пациентов, перенесших остановку сердца или устойчивую желудочковую тахикардию (уровень доказательности B).

2. АКШ при значимом трехсосудистом поражении у больных с диабетом и признаками обратимой ишемии по данным функциональных проб (уровень доказательности C).

3. ЧКВ или АКШ у пациентов с обратимой ишемией по данным функциональных проб и частыми ишемическими эпизодами во время повседневной активности (уровень доказательности C).

**Рекомендации по реваскуляризации миокарда с целью симптоматического улучшения у больных стабильной стенокардией**

**Класс I**

1. АКШ при многососудистом поражении у больных с сохранением умеренной или тяжелой стенокардии, несмотря на медикаментозное лечение, при технической возможности выполнения вмешательства и приемлемом его риске (уровень доказательности A).

2. ЧКВ при однососудистом поражении у больных с сохранением умеренной или тяжелой стенокардии, несмотря на медикаментозное лечение, при технической возможности выполнения вмешательства и приемлемом его риске (уровень доказательности A).

3. ЧКВ при многососудистом поражении у больных с сохранением умеренной или тяжелой стенокардии, несмотря на медикаментозное лечение, при отсутствии анатомических предикторов высокого риска, наличии технической возможности выполнения вмешательства и приемлемом его риске (уровень доказательности A).

**Класс IIa**

1. ЧКВ при однососудистом поражении у больных с сохранением незначительной или умеренной, но неприемлемой для пациента стенокардии при технической возможности выполнения вмешательства и приемлемом его риске (уровень доказательности A).

2. АКШ при однососудистом поражении у больных с сохранением умеренной или тяжелой стенокардии, несмотря на медикаментозное лечение, при технической возможности выполнения вмешательства и приемлемом его риске (уровень доказательности A).

3. АКШ при многососудистом поражении у больных с сохранением незначительной или умеренной, но неприемлемой для пациента стенокардии, при технической возможности выполнения вмешательства и приемлемом его риске (уровень доказательности A).

4. ЧКВ при многососудистом поражении у больных с сохранением незначительной или умеренной, но неприемлемой для пациента стенокардии, при технической возможности выполнения вмешательства и приемлемом его риске (уровень доказательности A).

**Класс IIb**

1. АКШ при однососудистом поражении у больных с сохранением незначительной или умеренной, но неприемлемой для пациента стенокардии, при технической возможности выполнения вмешательства и риске, не превышающем расчетную ежегодную смертность (уровень доказательности B).

Полный текст доступен по адресу: [http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/Management\\_Stable\\_Angina\\_Pectoris.htm](http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/Management_Stable_Angina_Pectoris.htm)

Сокращенный перевод к.м.н.

О.Ю. Соколовой



# **КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ КОНФЕРЕНЦИИ В 2007 ГОДУ**

**30-31 мая**

**Всероссийская научно-практическая конференция  
«Актуальные вопросы флебологии»  
Барнаул, Алтайский государственный медицинский университет**

**5-7 июня**

**Всероссийская конференция «Тромбозы в клинической практике: факторы риска, диагностика, терапия»  
Санкт-Петербург, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова**

**13-15 сентября**

**III Международный Симпозиум по интервенционной аритмии совместно с учебным семинаром Европейского аритмологического общества  
Москва**

**17-20 сентября**

**II Российский конгресс «Цереброваскулярная патология и инсульт»  
Москва, Российский государственный медицинский университет  
Санкт-Петербург, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова**

**21-22 сентября**

**Юбилейная конференция, посвященная 50-летию Новосибирского НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина «Актуальные проблемы сердечно-сосудистой хирургии»  
Новосибирск, Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина**

**9-11 октября**

**Российский национальный конгресс кардиологов  
Москва, Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины**

**11-13 октября**

**XI Всероссийская конференция «Диагностика и лечение сагиттальных аномалий окклюзии»  
Москва, Московский государственный медико-стоматологический университет**

**17-19 октября**

**II Конгресс «Российский медицинский форум»  
Москва, Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова**

**30 октября - 2 ноября**

**Научно-практическая конференция  
«Основные проблемы оказания скорой медицинской помощи»  
Москва, Департамент развития медицинской помощи и курортного дела Минздравсоцразвития РФ, Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи**

**27 ноября - 1 декабря**

**XII Российский национальный конгресс «Человек и его здоровье»  
Санкт-Петербург, Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г.А.Альбрехта**



А. Л. СЫРКИН,  
профессор,

А. В. СВЕТ,  
к. м. н.,

А. А. ДОЛЕЦКИЙ,  
к. м. н.

ММА им. И. М. Сеченова,  
Москва

# Современная реабилитация больных стабильной ишемической болезнью сердца

*Возможность использования физических нагрузок в лечении и профилактике различных заболеваний известна очень давно. Первые описания тренировок в качестве терапевтического воздействия принадлежат еще Гиппократу, который в духе современных исследований рекомендовал индивидуальный подход в подборе физических нагрузок.*

**В**ажность физических нагрузок у кардиологических больных впервые отмечена Геберденом, который в 1768 году писал, что один из его больных, страдавший грудной жабой, почти излечился, когда в течение 6 месяцев ежедневно в течение 30 минут пилил дрова. В отечественной медицине одним из основоположников курортологии и восстановительной медицины принято считать Г. А. Захарьина, который большое значение придавал лечебному использованию физических упражнений.

Однако отношение к физическим нагрузкам кардинально изменилось после детального описания инфаркта миокарда (ИМ) в 1909 году В. П. Образцовым и Н. Д. Стражеско в России, а в 1912-м – Herrik в США. Больные, перенесшие коронарную катастрофу, были обречены на как минимум двухмесячное пребывание в постели. Более того, существовала практика лечения инфаркта миокарда непосредственно в том месте, где он настиг больного – дома или даже в рабочем кабинете. Такой подход, связанный с вынужденным обездвиживанием больного, практиковался до 50-х годов XX века, когда Levine в 1952 году впервые предложил альтерна-

тиву строгому постельному режиму у больных ИМ – непродолжительное нахождение в кресле-каталке, причем уже с первой недели после ИМ. Как ни странно, целью предложенного воздействия была отнюдь не ранняя активизация больных, а, наоборот, снижение преднагрузки на сердце во время пребывания в положении сидя. Тем не менее принято считать, что именно работа Levine открывала новую эру в кардиореабилитации (КР). Первая настоящая программа КР была предложена в том же году Newman и заключалась в комплексном подходе к восстановлению больных, перенесших ИМ: физическая нагрузка, психологическая поддержка, рекомендации по образу жизни.

С начала шестидесятых годов XX века в разных странах начинается активное внедрение новой идеи ранней активизации больных острым ИМ с последующим поддержанием ими устойчивой физической активности на протяжении жизни. Программы и методики хотя и различаются между собой в зависимости от национальных особенностей системы здравоохранения, структуры страховой медицины, а также экономических возможностей, но служат одинаковым целям и задачам.

В России и бывшего СССР активное внедрение комплексной поэтапной реабилитации (стационар – санаторий – поликлиника) на государственном уровне произошло в 80-е годы прошлого столетия. В ВКНЦ АМН СССР были разработаны рекомендации по физической реабилитации больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Несмотря на подробный характер рекомендаций, реабилитация на ста-

ционарном этапе до сих пор сводится лишь к вопросам активизации больных, перенесших острый ИМ. Участие поликлинического этапа в реабилитации больных ИБС также невелико и ограничивается лишь контролем медикаментозной терапии. Между тем за рубежом накоплен достаточный опыт, не только реабилитации больных ИМ, но и пациентов со стабильной ИБС.

Фактически единственным действующим звеном поэтапной реабилитации больных ИБС остаются санатории. Однако и в этих лечебных учреждениях пациенты не получают адекватной физической нагрузки – широко практикуется использование терренкура (ходьба по специально размеченным дорожкам), который не дает возможности контролировать эффективность и безопасность нагрузок. Если и используются современные велотренажеры, то зачастую практикуется не дозирование интенсивности тренировок, а методика свободного выбора нагрузки, также не обеспечивающая достаточной двигательной активности.

## КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИЯ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В литературе приводится несколько различных определений кардиореабилитации (КР). Одно из недавно принятых характеризует метод как координированное, многопрофильное воздействие, направленное на улучшение физического и психологического состояния кардиологического больного, его социальной роли, а также приводящее к стабилизации,

замедлению или даже регрессу атеросклеротического процесса и, следовательно, к снижению числа госпитализаций и смертности.

### **Влияние кардиореабилитации на качество жизни больных ИБС**

Исходя из приведенного выше определения видно, что одна из целей, которую преследует современная КР – улучшение психологического статуса больного, повышение его физической тренированности и, следовательно, социальной активности. Интегральный показатель, который включает в себя все эти аспекты состояния пациента, называется качеством жизни, определяемым состоянием здоровья пациента. Качество жизни принято оценивать с помощью специальных опросников, наиболее распространенным у кардиологических больных является опросник SF-36, который валидизирован и для применения в отечественной практике. Опросник может заполняться не только специализированным персоналом, но и кардиологами, врачами общей практики, самими больными и их родственниками.

У больных ИБС именно опросник SF-36 демонстрирует лучшую пригодность к использованию. Так, в сравнительном исследовании нескольких наиболее часто используемых у больных ИБС опросников наибольшую валидность, чувствительность и воспроизводимость демонстрирует именно SF-36. Причем шкалы последнего подходят и для повторной оценки изменения состояния одного и того же больного, что позволяет использовать этот опросник при динамическом наблюдении за больными ИБС, проходящими программу КР.

Показатели качества жизни у больных, включаемых в программы КР, обычно снижены. Так, M. Jamieson, сравнивая с помощью опросника SF-36 качество жизни у больных ИБС, начинающих физические тренировки по программе КР, и качество жизни у здорового населения того же возраста и пола, обнаруживает выраженное снижение показателей у пациентов с кардиальной патологией.

Большинство авторов считает, что на фоне КР параметры качества жизни у больных ИБС обычно улучшаются. Это подтверждают несколько иссле-

дований, в частности в работе P. Kardis показано, что трехмесячный курс физических тренировок у больных ИБС приводит к улучшению показателей по 7 шкалам из 8 оцениваемых опросником SF-36. Положительный эффект на качество жизни оказывают и менее продолжительные программы. Так, C.M.Yu отмечает улучшение показателей качества жизни и после восьминедельной программы.

Одним из аспектов социальной активности можно считать возвращение к работе после госпитализации, которое раньше воспринималось, как одна из основных целей КР. Однако в настоящее время данный показатель, оставаясь важной индивидуальной целью для каждого пациента, проходящего программу КР, в научных работах, посвященных больным стабильной ИБС, практически не исследуется. Это связано с тем, что на факт возвращения к трудовой деятельности сильнее, чем сама КР, влияют такие разные факторы, как отношение к работе, экономические стимулы, занимаемая должность до начала заболевания, политические аспекты и др.

Еще одним из важных аспектов качества жизни наряду с эмоциональным компонентом и социальной активностью больного принято считать физический компонент – переносимость нагрузок пациентом. Однако данный аспект рассматривается ниже вместе с патофизиологическими особенностями переносимости нагрузок на фоне коронарного атеросклероза.

### **Влияние кардиореабилитации на смертность больных ИБС**

Вторая, но не менее важная цель КР – уменьшение смертности больных кардиальной патологией. Действительно, установлено, что под влиянием физических тренировок смертность больных ИБС уменьшается. По данным мета-анализа Taylor, в который включено 8940 больных ИБС из 48 рандомизированных исследований, программы КР длительностью до 6 месяцев по сравнению со стандартной терапией снижают общую смертность на 20% ( $P=0,005$ ), а кардиальную – на 26% ( $P=0,002$ ).

У больных стабильной ИБС такое впечатляющее, сравнимое с приемом аспирина и бета-адреноблокаторов снижение смертности на фоне КР до-

стигается как за счет воздействия на ряд патогенетических механизмов развития ишемии и ИМ, так и благодаря воздействию на стандартные факторы риска ИБС.

Одним из основных механизмов снижения смертности у больных ИБС на фоне программ КР считают торможение прогрессирования

С начала шестидесятых годов XX века в разных странах начинается активное внедрение новой идеи ранней активизации больных острым ИМ с последующим поддержанием ими устойчивой физической активности на протяжении жизни. Программы и методики хотя и различаются между собой в зависимости от национальных особенностей системы здравоохранения, структуры страховой медицины, а также экономических возможностей, но служат одинаковым целям и задачам.

атеросклероза и даже некоторое уменьшение его выраженности. Так, G. Schuler отмечает, что по данным коронароангиографии после двенадцатимесячных тренировок прогрессирование коронарного атеросклероза наблюдалось лишь у 20% больных ИБС, участвовавших в тренировочной программе (56 мужчин), и у 42% больных ИБС в контрольной группе (57 мужчин); не было обнаружено изменений в коронарном русле в 50% и 54% наблюдениях соответственно; регресс коронарного атеросклероза наблюдался у 30% и 4% больных соответственно. Более длительное выполнение программ КР у этих же больных показало аналогичные оптимистичные результаты. J. Niebauer отмечает, что через 6 лет наблюдения среди тренирующихся больных ИБС у 59% наблюдалось прогрессирование атеросклеротического процесса, у 22% изменений в коронарном русле не было, регресс отмечался у 19% больных. В то же время в контрольной группе изменения составили 74%, 26% и 0% соответственно. Похожие результаты были получены и в исследованиях с большим числом наблюдений, включавших также и женщин. W.L. Haskell на примере 300 больных ИБС показывает, что четырехлетняя программа КР



способна замедлять развитие атеросклероза.

Известно несколько механизмов, обуславливающих антиатерогенный эффект физических тренировок. Во время физической нагрузки создается повышенное давление тока крови на стенки коронарных артерий (shear stress), которое приводит к улучшению функции эндотелия. Увеличивается синтез, выброс и время действия эндотелий-расслабляющего фактора – NO, а также простаглицлина, что приводит к улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации и замедляет различные процессы, связанные с атерогенезом. Литературные источники свидетельствуют, что на фоне КР данные положительные изменения наступают достаточно быстро. Так, R. Hambrecht в контролируемом исследовании больных ИБС с дисфункцией эндотелия уже через 4 недели физических тренировок отмечает уменьшение констрикторного ответа венечных артерий на интракоронарное введение ацетилхолина.

Другой важный протективный механизм физических нагрузок – уменьшение системного воспаления. Доказано, что системное воспаление играет важную роль в развитии атеросклероза и повышает нестабильность атеросклеротической бляшки. Маркером такого воспаления и риска осложнений ИБС принято считать повышение уровня С-реактивного белка. Показано, что аэробные нагрузки снижают уровень С-реактивного белка. Так, T.S. Church на примере 722 наблюдений обнаруживает четкую обратную корреляцию тренированности и уровня С-реактивного белка. Соответственно, на фоне программ КР уменьшается системное воспаление и повышается стабильность атеросклеротических бляшек.

Показано, что дозированные физические нагрузки положительно влияют на уровень липидов у больных ИБС. Так, в выполненном еще в 1985 году мета-анализе Z.V. Tran, включающем в себя 95 исследований, на фоне программ КР отмечено снижение общего холестерина на 6,3%, липопротеидов низкой плотности (ЛПН) – на 10,1% и повышение уровня липопротеидов высокой плотности – на 5%. Эти данные подтверждены и более поздними исследованиями, отмечающими снижение также и уровня триглицеридов на фоне физических тренировок.

Еще одно звено патогенеза коронарных катастроф, на которое воздействует КР, – это тромботические состояния. Показаны положительные эффекты регулярных физических нагрузок на систему гемостаза, которые заключаются в снижении риска тромботической окклюзии коронарной артерии. К ним относят увеличение объема плазмы, снижение вязкости крови, снижение агрегации тромбоцитов и повышение тромболитической активности крови. Физические нагрузки повышают фибринолитическую активность плазмы благодаря увеличению синтеза тканевого активатора плазминогена и уменьшения уровня его ингибитора – активатора ингибитора плазминогена-1. Некоторые исследователи показывают, что на фоне КР снижается уровень фибриногена плазмы.

#### **Влияние кардиореабилитации на переносимость нагрузок у больных ИБС**

Третий важный аспект воздействия физических тренировок у больных ИБС – повышение переносимости физических нагрузок. Данный эффект наблюдается довольно быстро после начала тренировок. Так, в работе Y. Eto достоверные различия в переносимости нагрузок отмечаются уже

к концу второй недели тренировок (с  $73,3 \pm 15,3$  до  $92,9 \pm 16,2$  Ватт ( $P < 0,01$ ) по данным велоэргометрической пробы). Повышение переносимости нагрузок сохраняется в течение довольно длительного времени. Так, по данным долгосрочного наблюдения J. Niebauer, даже через 6 лет после начала физических тренировок отмечается значительный прирост переносимости нагрузок по сравнению с исходными данными: максимальная нагрузка при велоэргометрической пробе на 28% выше, чем в начале программы ( $212 \pm 89$  против  $166 \pm 59$  Ватт;  $P < 0,001$ ).

В литературе приводится несколько объяснений повышения переносимости физических нагрузок на фоне программ КР. Одним из первых было продемонстрировано повышение выносливости и сократимости мышц нижних конечностей, а также увеличение массы их скелетной мускулатуры, приводящее к увеличению переносимости нагрузок, главным образом ходьбы. Позже были показаны и другие механизмы повышения толерантности к нагрузкам. Так, известно увеличение сократимости миокарда на фоне постоянных физических тренировок. Еще один важный эффект КР – снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС), как в покое, так и при нагрузке. Брадикардию связывают с увеличением парасимпатического тонуса на фоне физических нагрузок, возрастом ударного объема сердца при постоянных тренировках, активацией эргорефлекса от периферической мускулатуры, а также снижением чувствительности бета-адренорецепторов миокарда. Брадикардия приводит к увеличению резерва ЧСС и, следовательно, функциональных возможностей миокарда.

При наличии у больного стабильной стенокардии напряжения эффект повышения переносимости нагрузок достигается еще и благодаря повышению ишемического порога на фоне физических тренировок. В частности, в уже упомянутом контролируемом шестилетнем исследовании J. Niebauer отмечено повышение ишемического порога у больных стенокардией и, следовательно, увеличение переносимости нагрузок. Повышение ишемического порога на фоне дозированных физических

**Большинство авторов считает, что на фоне КР параметры качества жизни у больных ИБС обычно улучшаются. Это подтверждают несколько исследований, в частности в работе P. Kardis показано, что трехмесячный курс физических тренировок у больных ИБС приводит к улучшению показателей по 7 шкалам из 8 оцениваемых опросником SF-36. Положительный эффект на качество жизни оказывают и менее продолжительные программы. Так, С.М. Yu отмечает улучшение показателей качества жизни и после восьминедельной программы.**

нагрузки связывают с развивающейся на фоне тренировок относительной брадикардией, что приводит к снижению двойного произведения (систолическое АД x ЧСС) и, следовательно, уменьшению потребности миокарда в кислороде. Кроме того, на фоне относительного урежения ЧСС отмечается увеличение времени диастолы желудочков, что улучшает перфузию миокарда.

Известны и другие механизмы повышения ишемического порога. Определенную роль в этом процессе отводят увеличению эластичности коронарных артерий на фоне регулярных дозированных физических нагрузок. Некоторые авторы отмечают также улучшение коллатерального кровотока в миокарде у больных ИБС, стенокардией напряжения. В частности, R. Belardinelli обнаруживает увеличение коллатерализации на фоне восьминедельной программы тренировок больных ИБС. Сходные данные приводит и M. Laughlin. И увеличение эластичности коронарных артерий, и усиление коллатерального кровоснабжения миокарда приводит к улучшению кровоснабжения сердечной мышцы и повышению ишемического порога.

Таким образом, эффективность тренировок у больных ИБС в рамках программ КР не вызывает сомнений. Более того, известны различные патофизиологические механизмы, приводящие к увеличению переносимости нагрузок, улучшению прогноза и качества жизни больных ИБС.

Вместе с тем открытым остается вопрос выбора методики для расчета нагрузки при тренировках и контроля их эффективности у больных ИБС. При этом из всех методов наиболее объективным и воспроизводимым у больных ИБС является эргоспирометрия. Последняя, однако, практически не используется в практике отечественного здравоохранения.

### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭРГОСПИРОМЕТРИИ ДЛЯ РАСЧЕТА НАГРУЗКИ И КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРЕНИРОВОК У БОЛЬНЫХ ИБС**

Известно несколько различных способов индивидуального подбора тренировочного режима для программ КР у больных стабильной ИБС. Все

они сводятся к проведению первоначального нагрузочного тестирования с последующим расчетом степени нагрузки на основании полученных данных. Отправной точкой для выбора оптимального режима могут служить разные показатели, однако большинство из них имеет определенные недостатки.

В ряде работ при расчете тренировочного режима авторы ориентируются на уровень нагрузки, достигнутый при проведении велоэргометрии. Однако данная методика имеет некоторые недостатки, в частности, она не выполняется на тредмиле и не позволяет рассчитывать тренировочный режим для занятий на беговой дорожке. Нередко расчет нагрузок опирается на ЧСС, достигнутую при нагрузочной пробе, или соотношение ЧСС максимальной нагрузки и ЧСС покоя. Данный подход также принято считать нецелесообразным, поскольку широко используемые у больных ИБС бета-адреноблокаторы значительно искажают реакцию ЧСС на нагрузку. Кроме того, данную методику невозможно использовать у больных с постоянной формой фибрилляции или трепетания предсердий. Некоторые авторы предлагают ориентироваться на субъективное ощущение больным тяжести выполняемой нагрузки. Данная методика также не лишена недостатков: невозможно точное дозирование нагрузки только по субъективным ощущениям, кроме того, при наличии у больного немой ишемии миокарда необходимо определение ишемического порога. Фактически наиболее точным, воспроизводимым и объективным показателем для расчета нагрузок является измеренное напрямую во время эргоспирометрии пиковое потребление кислорода ( $VO_2\text{peak}$ ) (ACSM Guidelines, 2005).

Прямое измерение дыхательных газов во время возрастающей нагрузки (эргоспирометрия) позволяет делать выводы о функциональных возможностях сердечно-сосудистой и дыхательной систем, степени функциональных нарушений, объективировать оценку эффективности терапевтического воздействия и контроль над прогрессированием заболевания, обуславливающего снижение толерантности к нагрузке.

Более того, в настоящее время с появлением нового, более совершенного, оборудования появилась возможность максимально точного анализа дыхательных газов. Если не так давно

У больных стабильной ИБС такое впечатляющее, сравнимое с приемом аспирина и бета-адреноблокаторов снижение смертности на фоне КР достигается как за счет воздействия на ряд патогенетических механизмов развития ишемии и ИМ, так и благодаря воздействию на стандартные факторы риска ИБС.

эргоспирометрические показатели во время нагрузочного теста определялись каждые 20-30 секунд, то современные эргоспирометрические системы позволяют анализировать газовый состав каждого выдоха (т. н. *breat-by-breath analysis*).

Определение пикового потребления кислорода ( $VO_2\text{peak}$ ) давно рассматривается как надежное средство оценки тренированности и физического состояния здоровых людей. Первый опыт проведения такого исследования немецкими исследователями Knipping и Brauer относится к 1929 году, а к пятидесятым годам прошлого столетия был произведен первый аппарат, позволявший выполнять научные исследования. Изначально данная методика активно использовалась в спортивной медицине у здоровых людей, однако с расширением возможностей методики последняя стала доступной и для кардиологических больных.

$VO_2\text{peak}$  является наиболее точным в расчете дозированных нагрузок и контроле их эффективности у больных ИБС. Действительно, уровень потребления кислорода – один из важнейших параметров жизнедеятельности, сочетающий в себе результат деятельности сердечно-сосудистой системы, внешнего и тканевого дыхания, крови и кроветворной системы, эндокринной системы и т. д. Чем выше уровень потребления кислорода в процессе нагрузки, тем выше функциональные возможности организма, тем значительнее резервные возможности организма, сердечно-сосудистой сис-



темы.  $VO_2\text{peak}$  считается одним из наиболее надежных и воспроизводимых показателей толерантности к физической нагрузке и представляет собой максимальную способность организма транспортировать кислород тканям и использовать этот кислород во время нагрузки. Этот показатель определяется как наивысшая величина потребления кислорода, полученная при нагрузке. Функциональная неполноценность сердечно-сосудистой системы и особенно коронарного кровообращения является главным фактором, ограничивающим  $VO_2\text{peak}$  у больных ИБС.

Важность определения  $VO_2\text{peak}$  у больных ИБС обусловлена не только объективностью оценки переносимости нагрузок, но и высоким прогностическим значением данного показателя. Так, Т. Kavanagh в проспективном наблюдении 12169 больных ИБС, включенных в программу КР, определяет прогностическую ценность  $VO_2\text{peak}$  наравне с возрастом, наличием сахарного диабета, приемом бета-адреноблокаторов и курением. Более того,  $VO_2\text{peak}$  не зависит от таких характеристик больных ИБС, как пол, возраст и прием бета-адреноблокаторов, т. е. не зависит от медикаментозного статуса больного.

Известны способы расчета  $VO_2\text{peak}$  по данным выполненной нагрузки при тредмил-тесте или велоэргометрии. Тем не менее в проведении программы КР наиболее целесообразно прямое определение  $VO_2\text{peak}$  с помощью эргоспирометрии. Так, в работе J. Myers показано, что расчетное  $VO_2\text{peak}$ , в отличие от определяемого напрямую, особенно у больных ИБС, не является достаточно точным и воспроизводимым показателем, отражающим переносимость нагрузки и прогноз.

Значительным успехом в объективизации состояния больных ИБС ста-

ла разработка концепции определяемого при той же эргоспирометрии анаэробного порога (АП), под которым понимают уровень потребления кислорода во время нагрузки, сверх которого аэробное продуцирование энергии дополняется анаэробными механизмами, АП определяется как точка во время субмаксимальной нагрузки, после которой происходит повышение концентрации лактата плазмы. Этот порог является результатом недостаточности аэробных механизмов образований энергии и характеризуется включением в процесс энергообеспечения анаэробного окисления с развитием метаболического ацидоза. Другими словами, АП можно рассматривать как показатель, которого может достичь субъект без развития устойчивого лактатацидоза. При этом АП служит важным параметром в дозировании нагрузок для программы КР. Интенсивность нагрузки не должна превышать уровень, при котором анаэробный метаболизм начинает превалировать в скелетных мышцах и концентрация лактата в плазме крови не начинает прогрессивно нарастать, в этом случае тренировка может продолжаться достаточно долго и безопасно. Действительно, показано, что анаэробное состояние при тренировке больных ИБС чревато повышением риска развития коронарных катастроф.

Третьим показателем, который важен при разработке программы КР для больных ИБС и также определяется во время эргоспирометрии, считают ишемический порог у пациентов, страдающих стенокардией напряжения. Тренировочная нагрузка не должна вызывать превышение ЧСС выше уровня, при котором наблюдаются ишемические изменения в миокарде или возникает ангинозный приступ. Физическая нагрузка выше ишемического порога сход-

ным образом повышает риск развития коронарных катастроф (ACSM Guidelines, 2005).

Таким образом, в разработке программ КР у больных ИБС необходимой методикой принято считать эргоспирометрию с определением  $VO_2\text{peak}$ , АП и ишемического порога. Тем не менее на практике эффективность применения этого метода у больных стабильной ИБС изучена недостаточно и, следовательно, практически не используется. У больных ИБС, особенно в отечественной практике, либо вообще не используется предварительное нагрузочное тестирование, определяющее переносимость нагрузок, либо используются методы менее точные, чем эргоспирометрия, а, значит, менее эффективные в последующей разработке программы реабилитации. В ряде работ авторы применяют тредмил-тест либо велоэргометрическую пробу, некоторые сообщают об использовании теста с шестиминутной ходьбой. Т. е. на практике отсутствует единый метод оценки тренированности, функциональных резервов миокарда и прогноза у больных ИБС, позволяющий максимально индивидуализировать режим физических нагрузок в программе КР. Вместе с тем это не дает использовать единый для различных учреждений и этапов реабилитации подход к разработке программы КР, что позволяет эргоспирометрия.

Другая причина необходимости индивидуального подбора нагрузок в КР – обеспечение безопасности тренировок. При том, что КР у больных ИБС является относительно безопасной – 1,23-2,88 случаев осложнений ИБС и 0,13-0,86 случаев смерти на 100000 пациенто-часов тренировок, возможность развития ИМ при физической нагрузке существует. В частности М.А. Mittleman. сообщает об увеличении риска ИМ в 2,4 раза во время физической нагрузки. Следовательно, у больных ИБС перед началом программы КР требуется точно оценивать состояние и заранее определять пределы интенсивности физических нагрузок (ишемический порог, анаэробный порог) во время тренировок. Данную задачу позволяет выполнить эргоспирометрия. В условиях отечественного здравоохранения такой опыт практически отсутствует.

**Значительным успехом в объективизации состояния больных ИБС стала разработка концепции определяемого при той же эргоспирометрии анаэробного порога (АП), под которым понимают уровень потребления кислорода во время нагрузки, сверх которого аэробное продуцирование энергии дополняется анаэробными механизмами, АП определяется как точка во время субмаксимальной нагрузки, после которой происходит повышение концентрации лактата плазмы.**

## ДОЗИРОВАНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИБС: ИНТЕНСИВНОСТЬ, ЧАСТОТА И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ТРЕНИРОВОК

На протяжении последних трех десятилетий противостоят два подхода к вопросу об интенсивности тренирующихся нагрузок. В откровенном противостоянии «высокая – низкая нагрузка в кардиологической реабилитации» идеологом интенсивных тренировок выступает Fletcher. Данный автор рекомендует нагрузки, превышающие 70% определенного  $VO_2$  peak. Он ссылается на эпидемиологические данные, показывающие на связь между высокой физической работоспособностью и высоким уровнем бытовых или спортивных нагрузок, и на то, что только интенсивные тренировки увеличивают сердечный выброс (однако лишь на примере здоровых людей).

Идеологом низких физических программ является A. Goble, который предлагает проводить нагрузки на низком уровне интенсивности, что является более безопасным и не менее эффективным у больных ИБС. В пользу низких нагрузок выступают и другие авторы. Так, S.N. Blair рекомендует интенсивность, не превышающую 40% от определенного  $VO_2$  peak. Однако ряд других авторов считает, что нагрузки низкой интенсивности недостаточно эффективны в воздействии на атеросклероз коронарных артерий у больных ИБС.

В данном аспекте показательна работа, выполненная Д.М. Ароновым.

При сравнении годичных тренировок больных ИБС с нагрузками 50%, 75% и 90% от максимальной индивидуальной толерантности были получены лучшие результаты при 50%-ной интенсивности нагрузок, чем при двух других. Более того, тем же автором показано, что нагрузки более 70% от максимальной оказывают проатерогенный эффект на липиды и апополипротеины крови, а нагрузки, равные или ниже 60%, – антиатерогенный. Сходного мнения придерживается и Американская коллегия спортивной медицины, рекомендуя у больных стабильной ИБС нагрузки умеренной интенсивности, 50-70% от  $VO_2$  peak.

Относительно частоты тренировок различные исследователи считают целесообразным частоту 3-5 тренировочных занятий в неделю. При этом для больных ИБС большинство рекомендаций и практических руководств в качестве оптимальной указывают частоту – 3 занятия в неделю (ACSM Guidelines, 2000).

Различные авторы приходят к единому мнению, что продолжительность физических тренировок у больных ИБС не должна превышать 1 час и должна составлять от 30 до 40 минут (ACSM Guidelines, 2000).

Продолжительность программы КР довольно сильно варьирует в различных исследованиях. Так, K. Meyer с соавт. в своей работе используют курс тренировок продолжительностью 3,5 недели, в то время как M.A. Rogers наблюдает больных ИБС на протяжении 7 лет. При этом во втором исследовании максимальный эффект програм-

мы КР на переносимость нагрузок достигается через 14 месяцев тренировок, на фоне которых  $VO_2$  peak возрастает на впечатляющие 44%. Анализ различных исследований показывает, что чем длиннее программа КР, тем больше ее воздействие на переносимость нагрузок. В то же время авторы сходятся во мнении, что продолжительность курса тренировок не должна быть меньше 6-12 недель [European Heart Failure..., 1998], во время которых пациентам объясняется необходимость придерживаться достигнутого уровня активности и после окончания программы КР.

Таким образом, есть серьезные основания придерживаться более умеренных по интенсивности программ физической реабилитации, продолжительностью около 12 недель, значительно упрощающих их внедрение в практику. Такие программы безопасны, не требуют сложных методов контроля и достаточно эффективны.

Хорошо доказано, что КР снижает заболеваемость и смертность больных ИБС, а ее успехи сравнимы с большинством кардиотропных препаратов и хирургических вмешательств. При этом практически отсутствуют единые методические рекомендации и достаточный опыт использования эргоспирометрии в разработке программ реабилитации больных стабильной ИБС, особенно в рамках отечественной практики. При доказанности очевидной эффективности программ КР только небольшая часть больных включается в программы КР, еще меньше больных их завершают. 

### Список литературы:

- Аронов Д.М. и др. Актуальные вопросы функциональной классификации больных ИБС//Кардиология. –1982. – №2. – С. 5-10.
- Николаева Л.Ф., Аронов Д.М. Реабилитация больных ИБС, – М., 1988.
- Ольбинская Л.И., Литвицкий П.Ф. Коронарная и миокардиальная недостаточность. М.: Медицина, 1986.
- Осипова И.В., Ефремушкин Г.Г., Антропова О.Н. и др. Свободный выбор нагрузки физических тренировок – эффективный метод лечения хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность. 2001;2:4
- Полторанов В.В., Мазур М.М., Санаторно-курортное лечение и его эффективность, – М., 1969.
- ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription by American College of Sports Medicine, Lawrence E. Armstrong, Peter H. Brubaker, Mitchell H. Whaley, Robert M. Otto, May 2005
- Balke B. Historical viewpoints: Exercise and health. J Cardiopulmonary Rehabil 1990; 447-454.
- Belardinelli R, Georgiou D, Ginzton L et al. Effects of moderate exercise training on thallium uptake and contractile response to low-dose dobutamine of dysfunctional myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy. Circulation. 1998;97:553–561.
- Blair SN. Evidence for success of exercise in weight loss and control. Ann Intern Med. . 1993; 119: 702-706
- Blair, SN, Kampert JB, Kohl et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. JAMA. 1996;276:205-210.
- Church TS, Barlow CE, Earnest CP et al. Association between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002; 22: 1869-1876.
- Denollet J, Bruutsaert DL. Enhancing emotional well-being by comprehensive rehabilitation in patients with coronary heart disease. Eur Heart J 1995; 116: 1070-8.
- Dimmeler S, Zeiher AM. Exercise and cardiovascular health: get active to «AKTivate» your endothelial nitric oxide synthase. Circulation. 2003; 107: 3118-3120.
- Ehsani A, Martin W, Heath G et al. Cardiac effects of prolonged and intense exercise training in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol. 1982;50:236-254.
- Eto Y, Koike A, Matsumoto A et al. Circ J 2004; 68: 778 -783.
- European Heart Failure Training Group. Experience from controlled trials of physical training in chronic heart failure. Protocol and patient factors in effectiveness in the improvement in exercise tolerance. Eur Heart J 1998; 19: 466-75.
- Fagard RH, Tipton CM. Physical activity, fitness and hypertension. In: Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T, eds. Physical Activity, Fitness and Health. Champaign, Ill: Human Kinetics Publishers; 1994:633-655.
- Fletcher G, Balady G, Blair SN et al. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans: a statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. Circulation. 1996;94:857-862.

Полный список литературы находится в редакции журнала.

Д.Х. АЙНЕТДИНОВА,  
А.Е. УДОВИЧЕНКО,  
В.А. СУЛИМОВ

ММА им. И.М. Сеченова,  
Москва

# Роль антитромбоцитарной терапии в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

*В основе сердечно-сосудистых осложнений чаще всего лежит атеротромбоз. Атеротромбоз – это процесс тромбообразования на атеросклеротически измененной сосудистой стенке, который приводит к нарушению кровоснабжения органов и тканей (сердце, головной мозг, периферические сосуды).*

**В** структуре общей смертности доля проявления атеротромбоза составляет около 28%.

Установление ведущей роли тромбоцитарного звена гемостаза в патогенезе атеротромбоза способствовало разработке большого количества лекарственных препаратов, показавших свою эффективность в крупных многоцентровых исследованиях у больных с острыми коронарными синдромами (ОКС) и хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе при чрескожных реваскуляризационных процедурах. Для профилактики и лечения осложнений атеротромбоза используют следующие группы препаратов: тромболитические средства, антитромбиновые препараты (гепарины и антагонисты Ха фактора), а также антитромбоцитарные препараты. В настоящее время применяются три основных класса ан-

титромбоцитарных препаратов с доказанной эффективностью: ингибиторы циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота); тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрель); ингибиторы GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан, фрамон).

**Ацетилсалициловая кислота (АСК)** – антитромбоцитарный препарат первого поколения, который на сегодняшний день является наиболее доступным и широко используемым. АСК необратимо ингибирует циклооксигеназу-1 тромбоцитов и эндотелиальных клеток, подавляя образование тромбоксана  $A_2$  – мощного индуктора агрегации тромбоцитов. Клинические исследования показали эффективность применения АСК как для первичной, так и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (1-4). В 2002 году Antithrombotic Trialists Collaboration опубликовала крупнейший мета-анализ рандомизированных клинических исследований, свидетельствующий о преимуществах АСК у пациентов с высоким риском развития осложнений (4). В мета-анализ были включены результаты 287 исследова-

ний, в которых принимали участие 135000 пациентов с высоким риском развития осложнений. Результаты данного мета-анализа свидетельствуют о том, что назначение АСК этой категории больных позволяет снизить риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений (нефатальный инфаркт миокарда + нефатальный инсульт + смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) примерно на 25%. В целом среди больных ИБС риск тяжелых сердечно-сосудистых осложнений снижался на 37% ( $p < 0,0001$ ). При отдельном анализе результатов 12 исследований, включивших более 5000 пациентов с нестабильной стенокардией, было показано, что прием АСК сопровождается снижением риска сосудистых событий на 46%. Наиболее значительными в данной области явились результаты исследования ISIS-2 (5), показавшего, что эффективность АСК при остром инфаркте миокарда (ИМ) сравнима по значимости с внутривенным введением тромболитика стрептокиназы. При совместном назначении АСК с тромболитиком эффективность терапии возрастала до 42%. Причем, если тромболитик вводили в течение первых 6 часов от начала инфаркта, смертность снижалась на 53%. Назначение АСК больным со стабильной стенокардией приводило к достоверному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений на 33% ( $p < 0,0001$ ).

**Для профилактики и лечения осложнений атеротромбоза используют следующие группы препаратов: тромболитические средства, антитромбиновые препараты (гепарины и антагонисты Ха фактора), а также антитромбоцитарные препараты.**



# ТРОМБО АСС®

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА 50/100 мг

## Против инфаркта и инсульта!



### Тромбо АСС всем:

- ◆ у кого болит сердце
- ◆ у кого атеросклероз
- ◆ кто перенес инфаркт или инсульт
- ◆ кому за сорок

### Тромбо АСС имеет

специально разработанную кардиологическую дозировку

### Таблетка Тромбо АСС покрыта

кишечнорастворимой оболочкой и не повреждает слизистую желудка

### Тромбо АСС доступен каждому

LANNACHER

Риск нефатального инсульта при лечении АСК уменьшался на 25% ( $p < 0,0001$ ) (4).

Кроме того, в мета-анализе установлено, что назначение АСК целесообразно также больным с сахарным диабетом, фибрилляцией предсердий (в качестве альтернативы варфарину), заболеваниями периферических артерий, со стенозом сонных артерий и терминальной хронической почечной недостаточностью, требующей проведения гемодиализа. Американская Диабетологическая Ассоциация (ADA) (1999) рекомендует для вторичной профилактики заболеваний крупных сосудов у больных диабетом прием АСК (в дозе от 81 до 325 мг в день). Более того, ADA рекомендует АСК в качестве препарата для первичной профилактики у пациентов с классическими факторами риска, такими как отягощенный семейный анамнез по ИБС, курение, высокое артериальное давление, избыточная масса тела ( $> 120\%$  от идеальной массы тела; ИМТ  $> 28$  у женщин и  $> 27,3$  у мужчин) и дислипидемия (холестерин  $> 200$  мг%; холестерин ЛПНП  $> 130$  мг%; холестерин ЛПВП  $< 40$  мг%; триглицериды  $> 250$  мг%). Поскольку еще не накоплено достаточного опыта использования АСК у молодых лиц с сахарным диабетом, рекомендации ADA касаются только пациентов старше 30 лет (2).

Результаты мета-анализа легли в основу широкого использования АСК как для первичной, так и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. В мета-анализе показано, что применение высоких доз АСК (500-1500 мг) не имеет преимуществ по сравнению со сред-

ними (160-325 мг) и низкими (75-150 мг) дозами, однако сопровождается выраженным гастротоксическим действием. Таким образом, есть основания полагать, что оптимальная доза АСК для длительной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов из группы высокого риска находится в пределах 75-150 мг в сутки (4). Это не противоречит данным, согласно которым, АСК, начиная с дозы 75 мг/сут. в течение нескольких дней, практически полностью ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов, что обеспечивает стойкий антитромбоцитарный эффект (6). При возникновении острых ситуаций (ИМ, нестабильная стенокардия, инсульт), очевидно, необходимо назначение нагрузочной дозы 150-300 мг, что обеспечивает более быстрое и полное подавление агрегации тромбоцитов. При использовании кишечнорастворимых форм АСК время начала действия препарата увеличивается в среднем на 2 ч, что не имеет клинического значения при постоянном приеме. Однако для оказания экстренной помощи следует использовать обычные, некишечнорастворимые формы АСК.

Повреждение слизистой оболочки под действием АСК происходит, с одной стороны, из-за прямого токсического действия вещества в результате его накопления в слизистой оболочке желудка, а, с другой стороны, вследствие ингибирования синтеза простагландинов, в частности, цитопротекторных простагландинов PGE<sub>2</sub> и PGI<sub>2</sub> (7-9). Подавление желудочной циклооксигеназы уменьшает кровоток в слизистой оболочке и сни-

жает синтез защитной слизи и образование бикарбоната (10). Есть основания считать, что использование кишечнорастворимых форм позволит ослабить гастротоксический эффект АСК.

По результатам некоторых исследований, подкрепленных данными эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС), наименьший риск повреждения слизистой оболочки желудка отмечается при использовании кишечнорастворимых форм АСК (11-13). В одном из исследований, целью которого было определение безопасности АСК в виде таблеток с защитным покрытием, при использовании ЭГДС-контроля за 12-недельный период не выявлено достоверных различий в частоте изъязвлений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта между пациентами, принимающими 81 мг кишечнорастворимой АСК (387 человек) и плацебо (381 человек): 7% по сравнению с 6% соответственно (13).

Имеются сообщения, что у АСК, выпускаемой в виде таблеток с защитным покрытием, антитромбоцитарные свойства выражены слабее, чем у обычной, растворимой формы, и это может служить одной из причин резистентности к АСК, наблюдающейся приблизительно у трети пациентов, принимающих малые (менее 75 мг/сут.) дозы препарата (14). Однако в исследовании, проведенном Bhatt и коллегами, включившем 50 здоровых добровольцев, при сравнении двух форм АСК (81 мг) – кишечнорастворимой и стандартной, достоверных различий в подавлении агрегации тромбоцитов за 3-х недельный период наблюдений обнаружено не было (15).

**Тиклопидин и клопидогрель** представители группы тиенопиридинов, механизм действия которых связан с блокадой P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов, что препятствует стимулирующему действию на них АДФ и последующей активации гликопротеиновых рецепторов GP IIb/IIIa. Клопидогрель и тиклопидин от-

**В острых ситуациях, когда риск сосудистых осложнений особенно высок, а также при проведении баллонной ангиопластики (со стентированием или без) эффективность терапии возрастает при использовании комбинации АСК с клопидогрелем и /или антагонистами гликопротеиновых рецепторов GP IIb/IIIa.**

носятся к пролекарствам. В печени происходит образование активных метаболитов, которые и обеспечивают антиагрегантный эффект. Тиклопидин в настоящее время редко используется у больных ОКС в связи с отсроченным началом антиагрегантного эффекта, отсутствием отработанной нагрузочной дозы, более частым, чем у клопидогреля развитием таких осложнений, как нейтропения, тромбоцитопения, нарушения функции печени. Клопидогрель, в отличие от тиклопидина, при назначении в нагрузочной дозе 300 мг (600мг) способен быстро достигать терапевтической концентрации и, таким образом, обеспечивать быстрое ингибирование функции тромбоцитов. При назначении клопидогреля побочные эффекты наблюдаются значительно реже, чем при использовании тиклопидина. В исследовании CAPRIE при сравнении эффективности АСК и клопидогреля с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений частота инсульта, ИМ и сосудистой смертности за год в группах клопидогреля и АСК составила соответственно 5,32 и 5,83%, что отражает снижение относительного риска развития указанных осложнений на фоне приема клопидогреля на 8,7% ( $p=0,043$ ) (16).

Несмотря на некоторое превосходство клопидогреля по сравнению с изолированным назначением АСК, угнетение сразу двух путей активации тромбоцитов является еще более эффективным в профилактике тромбообразования. Так, в исследовании CURE (17), включившем 12562 больных с ОКС без подъемов сегмента ST, при назначении комбинации клопидогреля с АСК было показано снижение риска сосудистой смерти, ИМ и инсульта на 20% по сравнению с монотерапией АСК, причем преимущества комбинации сохранялись на протяжении 12 мес. наблюдения. Преимущества наблюдались и у больных, подвергнутых

чрескожному вмешательству на коронарных артериях (PCI-CURE) (18).

Добавление клопидогреля к стандартной терапии АСК продемонстрировало свою эффективность и при ОКС с подъемом сегмента ST (19, 20). Так, исследование CLARITY-TIMI 28 показало, что применение клопидогреля у 3491 пациента с ИМ, сопровождающимся подъемом сегмента ST, улучшает проходимость коронарных артерий и снижает частоту ишемических осложнений (19). К 30-му дню в группе клопидогреля отмечалось достоверное снижение риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ, рецидива ишемии, требующей экстренной реваскуляризации, по сравнению с группой плацебо на 20% (11,6% по сравнению с 14,1%;  $p=0,026$ ). В исследовании COMMIT-CCS-2, включившем 45852 пациентов, получавших АСК 162 мг/день, дополнительный прием клопидогреля 75 мг/день снижал относительный риск смерти, повторного ИМ и инсульта во время пребывания в стационаре на 9% (9,3% по сравнению с 10,1%;  $p=0,002$ ) (20). В частности, риск смерти и повторного ИМ снижался на 7% и 13% соответственно, а риск инсульта – на 14% (последнее статистически незначимо). При этом клопидогрель не увеличивал частоту «больших» кровотечений и геморрагических инсультов. У больных с ОКС без подъема сегмента ST при отсутствии противопоказаний рекомендуется использование нагрузочной дозы клопидогреля 300 мг однократно, затем 75 мг/сут на протяжении 9-12 мес. в дополнение к АСК (21).

Таким образом, применение клопидогреля совместно с АСК, по-видимому, целесообразно всем больным с ОКС при отсутствии противопоказаний (17, 19, 20).

Двойная антитромбоцитарная терапия (АСК + клопидогрель) изучалась и у больных с хроническими формами сердечно-сосудистых заболева-

ний с целью первичной и вторичной профилактики осложнений. В исследовании CHARISMA, включившем 15603 пациента с высоким риском сосудистых осложнений, добавление клопидогреля (в дозе 75 мг в день) к стандартной терапии АСК (в дозе 75-162 мг в день) на протяжении длительного времени (более года) не привело к достоверному снижению частоты инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смерти (6,8% в группе терапии клопидогрелем и АСК по сравнению с 7,3% в группе монотерапии АСК;  $p=0,22$ ) (22). Кроме того, было выявлено, что частота кровотечений (среднетяжелых и тяжелых) была выше в группе пациентов, получавших комбинированную терапию клопидогрелем и АСК, по сравнению с группой, получавшей монотерапию АСК. Полученные данные подтверждают несомненные преимущества назначения такого давно известного антитромбоцитарного препарата как АСК, как при первичной, так и при вторичной профилактике инфаркта миокарда и инсульта.

Полученные данные подтверждают несомненные преимущества назначения такого давно известного антитромбоцитарного препарата как АСК, как при первичной, так и при вторичной профилактике инфаркта миокарда и инсульта.

Таким образом, на основании мета-анализа рандомизированных исследований по применению антитромбоцитарных препаратов и результатов крупных клинических испытаний последних лет можно сформулировать ряд общих рекомендаций, имеющих важное практическое значение (1-4).

- АСК в дозе 75-150 мг/день должна рутинно назначаться всем больным с высоким (более 2% в год) риском сердечно-сосудистых осложнений, не зависимо от того, были ли такого рода осложнения ранее. При наличии



противопоказаний к приему АСК (повышенная чувствительность, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, аспириновая триада и др.) альтернативой АСК являются препараты из группы тиенопиридинов, в частности клопидогрель. Терапия антитромбоцитарным препаратом должна проводиться столько времени, сколько сохраняется повышенный риск осложнений (у большинства больных пожизненно).

• В острых ситуациях, когда риск сосудистых осложнений особенно высок (ОКС), а также при проведении баллонной ангиопластики (со стентированием или без) эффективность терапии возрастает при использовании комбинации АСК с клопидогрелем и / или антагонистами гликопротеиновых рецепторов GP IIb/IIIa. В этих ситуациях используют нагрузочные дозы антитромбоцитарных препаратов (АСК 150-300 мг, клопидогрель 300-600 мг однократно) с последующим переходом на поддерживающие дозы.

Продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии при ОКС без подъема сегмента ST и при чрескожных вмешательствах на коронарных артериях с использованием покрытием должна быть не менее 12 мес. (20). При комбинации с клопидогрелем доза АСК снижается до 75-100 мг/сут.

К сожалению, несмотря на доказанную эффективность антитромбоцитарной терапии, многие больные с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений ее не получают. Интересные данные получены при анализе регистра назначения лекарственных средств REACH, результаты которого были представлены в 2005 г на конгрессе Европейского общества кардиологов в Стокгольме. Регистр включал 68129 пациентов из 44 стран со следующими заболеваниями: ИБС, цереброваскулярная болезнь, облитерирующий атеросклероз периферических артерий или наличие 3 факторов риска атеросклероза.

Предварительные результаты показали, что всего лишь 78,6% больных получали, по крайней мере, один антитромбоцитарный препарат. Среди больных с фибрилляцией предсердий, по тем или иным причинам не получающих пероральные антикоагулянты, более половины не принимают даже антитромбоцитарные препараты (1).

Вероятно, новая информация о пользе антитромбоцитарной терапии будет способствовать спасению жизни сотни тысяч людей. Для этого целесообразно после проведения клинических исследований и публикаций терапевтических руководств проводить широкую информационную кампанию для обучения врачей и запуска программ по внедрению этих рекомендаций. Согласно выводам, сделанным при анализе регистра CRUSADE, повышение приверженности к соблюдению рекомендаций на каждые 10% приводит к снижению уровня смертности на 11%. 

### Список литературы:

1. Белоусов Ю.Б. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений с использованием антитромбоцитарных средств: результаты метаанализа. Фарматека 2002; 7: 32-41.
2. Остроумова О.Д. Ацетилсалициловая кислота - препарат номер один для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Основные показания к применению, клинические преимущества, эффективные дозы и пути повышения переносимости. РМЖ 2003; 5: 275-281.
3. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994; 308:81-106.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. BMJ 2002; 324:71-86.
5. 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; 332:349-360.
6. Patrono C, Ciabattini G, Patrignani P, Pugliese F, Filabozzi P, Catella F, Davi G and Forni L. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. Circulation 1985; 72: 1177-1184.
7. Graham DY, Smith JL. Aspirin and the stomach. Ann Intern Med. 1986 Mar; 104(3):390-8.
8. Whittle, B.J.R., Higgs, G.A., Eakins, K.E., Moncada, S., Vane, J.R. Selective inhibition of prostaglandin production in inflammatory exudates and gastric mucosa. Nature 1980; 284, 271-273.
9. Schoen RT, Vender RJ. Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. Proc Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1989; 72, 3073-3076.
10. Levy M, Miller D, Kaufman D, Siskind V, Schwingl P, Rosenberg L, Strom B, Shapiro S. Major upper gastrointestinal bleeding and the use of aspirin and other nonnarcotic analgesics. Arch Intern Med 1988; 148:281-5.
11. Cole AT, Hudson N, Liew LC, et al. Protection of human gastric mucosa against aspirin-enteric coating or dose reduction? Aliment Pharmacol Ther. 1999 Feb; 13(2):187-93.
12. Dammann H G, Burkhardt F, Wolf N. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 1999; 13 (8), 1109-1114.
13. Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin - what's the risk? Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2006; 24 (6), 897-908.
14. Cox, Dermot BSc, PhD; Maree, Andrew O. MSc, MD; Dooley, Michelle BSc; Conroy, Ronan BA, Mus B, DSc; Byrne, Michael F. MD; Fitzgerald, Desmond J. MD. Effect of Enteric Coating on Antiplatelet Activity of Low-Dose Aspirin in Healthy Volunteers. Stroke. 2006 Aug; 37(8):2153-2158.
15. Karha, Juhana MD; Rajagopal, Vivek MD; Kottke-Marchant, Kandice MD, PhD; Bhatt, Deepak L. Lack of effect of enteric coating on aspirin-induced inhibition of platelet aggregation in healthy volunteers. American Heart Journal. 2006 May; 151(5):976e7-976e11.
16. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. Lancet 1996; 348: 1329-39.
17. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST elevation. The CURE trial investigators. N. Engl. J. Med. 2001; 345: 494-502.
18. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet 2001; 358:527-533.
19. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al, the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005; 352:1179-1189.
20. Chen Z, Jiang L, Chen Y, Xie J, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005;366:1607-1621.
21. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2000; 21: 1406-32.
22. Bhatt DL, Topol EJ; Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance Executive Committee. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. Am Heart J. 2004;148:263-268.



# 3-я МЕЖДУНАРОДНАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА



# МЕДИЦИНА 2007

**6 - 8 июня**  
**МОСКВА**  
Конгресс-центр ЦМТ

**ОРГАНИЗАТОРЫ**  
ЗАО «МЕДИ Экспо»  
**ПРИ ПОДДЕРЖКЕ И УЧАСТИИ**  
Министерства здравоохранения и  
социального развития России  
Российской Академии Наук  
Торговой Промышленной Палаты РФ



Тел.: +7 (495) 938 9211 Факс: +7 (495) 938 2458  
E-mail: expo@mediexpo.ru <http://www.mediexpo.ru>

# Сравнительный анализ эффективности антиаритмических препаратов при различных клиничко-электрофизиологических вариантах некоронарогенных желудочковых аритмий

М. В. НОСКОВА,  
А. Ш. РЕВИШВИЛИ  
НЦССХ им. А. Н. Бакулева,  
РАМН

*Структура желудочковых аритмий неишемической этиологии до настоящего времени остается достаточно сложной и несистематизированной. Из-за крайнего разнообразия нозологических форм и клинических проявлений не существует единого подхода к классификации и лечебной тактике в этой группе больных.*

**П**ребладающим вариантом лечения таких пациентов является антиаритмическая терапия (1, 2, 4-8), подбор которой в большинстве случаев проводится эмпирически, методом проб и ошибок. Существующая в настоящее время теория «Сицилианского гамбита» (13-14) достаточно сложна для применения в широкой клинической практике, поскольку даже в ходе эндокардиального электрофизиологического исследования не всегда удается достоверно установить механизм аритмии. Особенно это касается дифференциального диагноза между триггерными аритмиями, протекающими по типу «ранних постдеполяризаций» (12-13) и аритмиями по типу аномального автоматизма. Авторы настоящей статьи считают, что наиболее корректно говорить о reentry и non-reentrant или «автоматических» желудочковых аритмиях, что и будет употребляться далее в тексте.

Совершенствование методов интервенционной аритмологии (3, 9-11) и, в частности, катетерных методов устранения желудочковых нарушений ритма, во многом расширило представление о механизмах аритмии и подходах к выбору методов лечения. Однако до настоящего времени остаются нерешенными вопросы, связанные с этиологией, анатомическим субстратом, электрофизиологическими механизмами и эффективностью различных методов лечения пациентов с некоронарогенными желудочковыми нарушениями ритма. Одной из актуальных проблем остается оптимизация подбора антиаритмических препаратов, необходимость которой определяется высоким процентом рефрактерности к любой антиаритмической терапии (ААТ) у этой группы пациентов, быстрому развитию толерантности к ранее эффективным препаратам и их проаритмогенному действию.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования явилась попытка выявления доступных для широкой клинической практики критериев прогнозирования эффективных антиаритмических препаратов в группе пациентов с некоронарогенными желудочковыми нарушениями ритма, требующими медикаментозной коррекции.

Анализируя эффективность антиаритмической терапии, мы ориентировались на ранний и отсроченный (12 месяцев) послеоперационный период пациентов, которым проводилось ЭФИ и РЧА. В таблице 1 представлена потребность в ААТ в зависимости от нозологической принадлежности и локализации аритмогенного субстрата у пациентов с некоронарогенными желудочковыми аритмиями (ЖА) в нашей серии наблюдений.

На момент поступления в общей группе некоронарогенных ЖА в постоянной антиаритмической терапии нуждалось 92% пациентов. Из таблицы видно, что к моменту выписки потребность в ААТ после эффективной РЧА снижается почти в 9 раз, а среди всех поступивших, включающих в себя неэффективные операции и случаи невозможности проведения РЧА этот показатель уменьшился в 3 раза. Отметим, что прием антиаритмиков после эффективной РЧА, продолжили только пациенты с правожелудочковыми аритмиями (АДС и идиопатические ПЖА). При идиопатических ЛЖА ААТ потребовалась только после неэффективной РЧА (1) и в случаях невозможности проведения операции из-за близости зоны аритмии к ЛКА (5). При ФТ ААТ к моменту выписки не потребовалась ни в одном случае.

Причины назначения ААТ у пациентов с АДС и идиопатическими ЖА требуют отдельного рассмотрения, так как в этой группе к моменту выписки в постоянной ААТ нуждается почти 50% пациентов, из них более

**Совершенствование методов интервенционной аритмологии и, в частности, катетерных методов устранения желудочковых нарушений ритма во многом расширило представление о механизмах аритмии и подходах к выбору методов лечения.**

30% после эффективной операции РЧА (таблица 2).

В группе пациентов с АДС необходимость приема антиаритмического препарата (ААП) после эффективных операций РЧА была обусловлена следующими причинами:

1) наличием нескольких очагов аритмии – 18%;

2) ригидной синусовой тахикардией, плохо переносимой пациентом – 20%.

Показаниями к назначению ААТ после эффективных операций у пациентов с идиопатическими ЖА были:

1) сопутствующие предсердные нарушения ритма – 10%;

2) наличие нескольких очагов желудочковой аритмии – 4%;

Таким образом, собственно желудочковой эктопической активностью были обусловлены 22% назначения ААТ при выписке:

При АДС назначение препаратов III класса потребовалось в 87% наблюдений, причем в 60% случаев была необходима комбинированная ААТ. У пациентов с идиопатическими ЖА ААП III класса оказались эффективны в 62,5% наблюдений, комбинированная ААТ потребовалась в 12,5% случаях (таблица 3). Кроме того, в группе пациентов с АДС отмечено 26 случаев (40%) развития толерантности к ранее эффективным ААП в течение 12 месяцев после их назначения, что потребовало смены ААТ, и 3 случая возникновения нового очага аритмии в выходном тракте правого желудочка (ВТПЖ), также потребовавший изменения проводимой ААТ. При идиопатических ЖТ известно об одном случае привыкания к ААП.

В нашей серии наблюдений в группе правожелудочковых аритмий (таблица 4) большинство случаев назначения ААТ при выписке было связано с reentry – механизмом ЖА (17 из 23 наблюдений – 74%,  $p=0,032$ ), причем препараты III класса были необходимы 15 пациентам с reentry – и 3 пациентам с «автоматическими» тахикардиями. Отмечено также, что комбинация ААП потребовалась в первом случае у 9 пациентов, при втором – только у одного.

**Таблица 1. Потребность в профилактической антиаритмической терапии при некоронарогенных желудочковых аритмиях**

Антиаритмическая терапия		АДС (n=60)	Идиопатические		ФТ (n=65)	Всего
			ПЖА (n=198)	ЛЖА (n=120)		
До госпитализации (n=106)		100%	93%	80%	94%	91,5%
При выписке (n=105)	Среди всех поступивших	56%	36%	21%	0	31,4%
	После эффект. РЧА	38%	14%	0	0	10,5%

АДС – аритмогенная дисплазия сердца, ПЖА – правожелудочковые аритмии, ЛЖА – левожелудочковые аритмии, ФТ – фасцикулярная тахикардия

**Таблица 2. Потребность в профилактической антиаритмической терапии у пациентов с правожелудочковыми аритмиями**

Антиаритмическая терапия		АДС (n=60)	Идиопатич. (n=198)	Всего (n=258)
До госпитализации		100%	93%	96,5%
При выписке	Среди всех поступивших	56%	36%	46,5%
	После эффективной РЧА	38%	14%	31,7%

Таким образом, при reentry ЖТ в группе правожелудочковых нарушений ритма наибольший антиаритмический эффект следует ожидать при комбинации препаратов III и II и в меньшей степени – при монотерапии соталексом. При назначении кордарона в качестве монотерапии можно ожидать подавления как reentry, так и «автоматических» желудочковых тахикардий. При аритмиях, протекающих по механизму патологического автоматизма (триггерного или аномального), может быть эффективна монотерапия атенололом или изоптином. Следовательно, эффективная ААТ при правожелудочковых аритмиях в большинстве случаев должна содержать в себе компонент  $\beta$ -адреноблолирующей активности, что вполне закономерно, так как у всех пациентов этой группы как с reentry, так и с автоматическими ЖА, получающих ААП, был выявлен повышенный тонус СНС.

Потребность в ААТ при идиопатических аритмиях сопоставима в группах ЛЖА и ПЖА (таблица 5). В приеме антиаритмических препаратов на момент поступления в хирургический стационар нуждались 80% пациентов с идиопатическим ЛЖА. После успешной РЧА ААТ в этой группе не потребовалось ни в одном случае.

У пациентов из группы идиопатических ЛЖА, выписавшихся без оперативного вмешательства, во

**Таблица 3. Эффективная профилактическая ААТ при правожелудочковых аритмиях**

АДС (n=15)	Идиопатические ЖТ (n=8)
Кордарон + Атенолол – 6	Кордарон + Атенолол – 1
Соталекс + Мекситил – 1	Кордарон – 2
Атенолол + Мекситил – 2	Соталекс – 2
Кордарон – 4	Атенолол – 1
Соталекс – 2	Мекситил – 1
	Изоптин – 1

**Таблица 4. Эффективность антиаритмических препаратов в зависимости от электрофизиологического механизма правожелудочковых аритмий**

ААТ	Reentry	Автоматизм	p
Кордарон + Атенолол	7	0	0,02
Соталекс + Мекситил	1	0	0,4
Атенолол + Мекситил	1	1	0,4
Кордарон	3	3	0,1
Соталекс	4	0	0,09
Атенолол	0	1	0,4
Мекситил	1	0	0,4
Изоптин	0	1	0,4
<b>Всего</b>	<b>17</b>	<b>6</b>	<b>0,03</b>

всех случаях на ЭФИ выявлена «автоматическая» ЖТ на фоне патологического повышения показателей variability сердечного ритма (признаки гиперпарасимпатикотонии). Наибольшая антиаритмическая активность в этих случаях была отмечена при назначении этацизина (3) и изоптина (2). У одного пациента с reentry ЖТ и признаками гиперсимпатикотонии после неэффективной РЧА был назначен соталекс.



**Таблица 5. Потребность в профилактической антиаритмической терапии у пациентов с идиопатическими ЖА**

Антиаритмическая терапия		ЛЖТ (n=60)	ПЖТ (n=198)	Всего (n=158)
До госпитализации		80%	93%	86%
При выписке	Среди всех поступивших	21%	36%	28%
	После эффективной РЧА	0	14%	5%

**Таблица 6. Эффективность антиаритмических препаратов в зависимости от электрофизиологического механизма в общей группе некоронарогенных желудочковых аритмий**

ААТ	Reentry	Автоматизм	p
Кордарон + Атенолол	7	0	0,004
Соталекс + Мекситил	1	0	0,3
Атенолол + Мекситил	1	1	0,7
Кордарон	3	3	0,5
Соталекс	5	0	0,02
Атенолол	0	1	0,3
Мекситил	1	0	0,3
Изоптин	0	3	0,02
Этацизин	0	3	0,02
<b>Всего</b>	18	11	0,06

**Таблица 7. Предпочтительные антиаритмические препараты при различных клинико-электрофизиологических вариантах некоронарогенных желудочковых аритмий**

Класс ААП	I	II	III	IV	Комбинация
Reentry+↓BPC	-	+	+	-	II+III
Автоматизм+↓BPC	-	+	+	-	-
Автоматизм+↑BPC	+	-	-	±	-

Таким образом, к моменту выписки ААТ по поводу желудочковой эктопической активности была назначена всего в 29 случаях (таблица 6): у 18 пациентов – с аритмиями по типу повторного входа возбуждения и у 11 – по типу патологического автоматизма.

Важно отметить, что все случаи reentry ЖА сопровождаются сниже-

нием показателей variability сердечного ритма (признаками гиперсимпатикотонии), при этом выявлена статистически достоверная эффективность комбинированной терапии кордароном и атенололом и монотерапии соталексом. Для ЖА по типу патологического автоматизма выявлена статистически достоверная эффективность

изоптина и этацизина, исходно в этих случаях выявляется повышение показателей variability сердечного ритма (гиперпарасимпатикотония). Случаи эффективности кордарона и атенолола при автоматических ЖА отмечены при исходно сниженных показателях BPC (гиперсимпатикотония).

Обобщая полученные закономерности, предлагаем систематизированный подход к назначению антиаритмической терапии при некоронарогенных желудочковых аритмиях, представленный в таблице 7.

## ВЫВОДЫ

1. Данные, полученные при анализе ААТ в послеоперационном периоде, выявили, что для подбора эффективного антиаритмического средства необходимо учитывать электрофизиологический механизм аритмии в сочетании с исходным тонусом вегетативной нервной системы пациента.

2. У пациентов со структурными аномалиями миокарда (АДС) в большинстве случаев необходима комбинированная антиаритмическая терапия.

3. При желудочковых аритмиях, протекающих по механизму reentry во всех случаях выявляется повышенный тонус симпатической нервной системы, и эффективны препараты II и III классов (атенолол, кордарон, соталекс).

4. Наибольшей антиаритмической активностью для подавления очагов патологического автоматизма на фоне гиперсимпатикотонии обладают препараты II, III, реже – IV классов (атенолол, кордарон, изоптин); на фоне гиперпарасимпатикотонии – I и IV классов (этацизин и изоптин). 

## Список литературы:

1. A. Stys. Current clinical applications of heart rate variability. Clin. Cardiol., 21, 719-724, 1998
2. Corrado D., Basso C., Thiene G., et al. The spectrum of clinico-pathologic manifestations of right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1512-20.
3. Daubert C., Vautier M. et al. Influence of exercise and sport activity on functional symptoms in ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular disease. (abstract) J Am Coll Cardiol, 1994; 23: 34a.
4. Drags and Ablation: the Future. Catheter ablation for Arrhythmias, 1999, ch.15, p-311-333
5. Fauchier J.-P., Fauchier L., Babuty d. Et al. Time-domain signal-averaged electrocardiogram in non-ischemic ventricular tachycardia. PACE 1996; 19: 231-244.
6. Gary G. Berntson, J. Tomas Bigger et al. Heart rate variability: Origins, methods and interpretative caveats. psychophysiology, 1997, p. 623-661
7. Lerman BB, Stein KM, Markowitz SM, et al: Mechanism of idiopathic left ventricular tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol 1997; 8: 571-583.
8. Mark H. Anderson. Risk Assessment of Ventricular Tachyarrhythmias, 1995; 6: 28-42.
9. Varma N, Josephson ME: Therapy of "idiopathic" ventricular tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol 1997; 8: 104-116.
10. Wichter T., Borggrefe M. et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results of patients with inducible and non-inducible ventricular tachycardia. Circulation 1992; 86: 29-37.
11. Yeh SJ, Wen MS, Wang CC, et al: Adenosine-sensitive ventricular tachycardia from the anterobasal left ventricle. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1339-1345.
12. Бокерия Л. А., Голухова Е. З. "Лекции по кардиологии", 2002, с. 41-58
13. Мандела А. "Аритмии сердца", 2000, т. 3, с. 96-110
14. Сулимов В. А. Антиаритмическая терапия с позиций "Сицилианского гамбита". Кардиология, 1998, с. – 25-32

# ТРЕТЬЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ



## «КРЕАТИВНАЯ КАРДИОЛОГИЯ. НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА»

Москва, Научный центр сердечно-сосудистой  
хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН  
28–29 марта 2007 года

В центре внимания окажутся наиболее актуальные проблемы кардиологии – диагностика и лечение ИБС, сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца, использования генных и клеточных технологий. Конференция проводится в режиме «горячая линия», в обучении используются симуляторы интервенционных вмешательств.

Для проведения лекций и дискуссий приглашены ведущие специалисты России, Италии, Греции, США, члены рабочей группы по неотложной кардиологии Европейского общества кардиологов.

Телефоны: 414-7638, 414-7892, 414-78-85,

Факс: 414-7973, 414-78-85

E-mail: [egolukhova@yahoo.com](mailto:egolukhova@yahoo.com)

Адрес: 121552, Москва, Рублевское шоссе, 135

НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН

Заседания проводятся в зале № 1 с 9.30.



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК  
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ  
им. А.Н. БАКУЛЕВА РАМН  
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
при участии ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ

Ю. В. ЛУКИНА,  
Н. А. ДМИТРИЕВА,  
С. Ю. МАРЦЕВИЧ

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

# Изучение эффективности индапамида (ИОНИК®) и эналаприла при мягкой и умеренной артериальной гипертензии

*Артериальная гипертензия (АГ) и ее лечение по-прежнему остаются важной медико-социальной проблемой. Это связано с широкой распространенностью данного заболевания, а также с высокой частотой развития сердечно-сосудистых осложнений. Известно, что терапия одним антигипертензивным препаратом не всегда приводит к желаемому результату. Для достижения целевого уровня артериального давления (АД) в клинической практике часто требуется использование комбинации двух и более препаратов.*

**К**омбинированная терапия позволяет не только добиться усиления антигипертензивного эффекта, но и избежать развития побочных реакций, появление которых не исключается при монотерапии средними и максимальными дозами препарата. Комбинация диуретика (Д) и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ингибитора АПФ) является одной из возможных рациональных комбинаций для проведения длительной антигипертензивной терапии. В настоящее время предпочтение отдается тиазидоподобным Д, которые помимо своего натрийуретического действия обладают дополнительными положительными свойствами, такими как относительная метаболическая нейтральность, расслабление гладкомышечного слоя сосудистой стенки, улучшение функции эндотелия и т. д. Современным тиазидоподобным Д является индапамид. Оригинальный препарат индапамида – Арифон® (Les Laboratories

Servier, France) известен в России сравнительно давно и хорошо зарекомендовал себя в качестве антигипертензивного средства. Однако более широкое использование препарата в клинической практике сдерживает его высокая стоимость. В последнее время на российском фармацевтическом рынке появилось несколько препаратов-дженериков Арифона® (оригинального препарата индапамида производства Les Laboratories Servier, France), выпускаемых как отечественными, так и зарубежными фармацевтическими компаниями. При этом для большинства дженериков отсутствуют убедительные данные об их клинической эквивалентности оригинальному препарату (1, 2). В 2004 году в России был зарегистрирован отечественный дженерик Арифона® – Ионик, ФПО «Оболенское».

Поэтому целью проведенного исследования явилась оценка клинической эффективности и безопасности данного препарата, назначаемого как в виде монотерапии, так и в наиболее часто используемой комбинации – с ингибитором АПФ эналаприлом у больных мягкой и умеренной АГ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было открытым, рандомизированным с использованием моно- и комбинированной терапии. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ГНИЦ ПМ Росздрава. Каждый больной давал письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для исследования были отобраны пациенты с мягкой и умеренной АГ: 140 < сАД < 180 мм рт. ст. и/или 90 < дАД < 110 мм рт. ст. (сАД – систолическое АД, дАД – диастолическое АД). В исследование не включали больных с симптоматической гипертензией; с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (NYHA III-IV класс); с пороками сердца, артериальной гипотонией; острым инфарктом миокарда, тяжелым поражением печени, почек, нестабильной стенокардией, с серьезными сопутствующими заболеваниями, требующими постоянного приема препаратов, оказывающих влияние на АД, выраженными нарушениями периферического кровообращения; с повышенной чувствительностью к любому из компонентов применяемых препаратов, при существующей вероятности несоблюдения расписания визитов по любой причине; при высокой вероятности угрозы здоровью (заранее известная невозможность ведения пациента на монотерапии, невозможность проведения периодов «отмывания» и т. д.).

Всего в исследование было включено 30 больных: 9 мужчин и 21 женщина в возрасте от 37 до 81 года, средний возраст составил 60 лет. Длительность диагностированной АГ колебалась от 2 до 45 лет и составила в среднем 15,2 года.

Последовательность назначения препаратов для каждого больного определялась путем рандомизации. Лечение каждым препаратом предшествовал контрольный период продолжительностью 10-14

дней, в течение которого больные не принимали никаких антигипертензивных средств. В первые 6 недель пациент, согласно таблице рандомизации, лечился либо Иоником в дозе 2,5 мг в сутки либо Эналаприлом в дозе 10-20 мг/сут. Коррекция дозы эналаприла осуществлялась через 2 недели после начала лечения. При недостаточной эффективности препарата в течение первых двух недель лечения, дозы удваивались. Через 6 недель монотерапии все пациенты переводились на комбинированную терапию: Ионик 2,5 мг/сут. и Эналаприл 10 мг/сут. При недостижении целевого уровня АД через 2 недели лечения комбинацией исследуемых препаратов доза Эналаприла увеличивалась до 20 мг/сут. В дальнейшем комбинированная терапия продолжалась еще в течение 4-х недель.

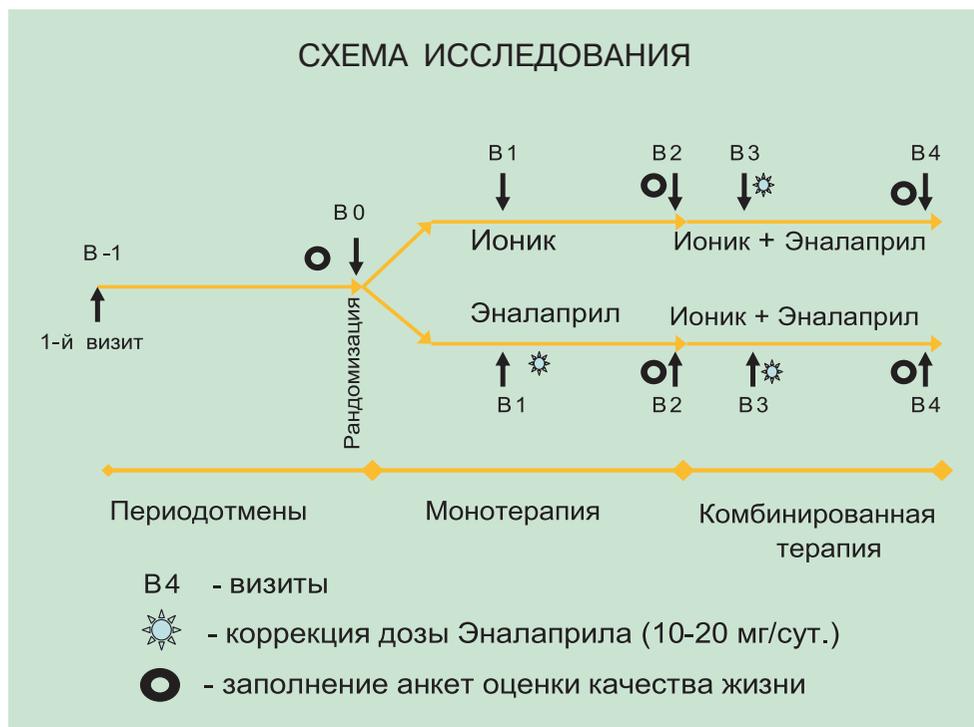
Пациента, соответствующего критериям отбора, перед включением в программу знакомили с целью исследования, получали в письменной форме его информированное согласие на участие в исследовании. На 10-14 дней пациенту отменялась вся антигипертензивная терапия («период отмывания»).

Исследование состояло из следующих периодов (см. схему исследования):

- 10-14 дней вводного периода (отмена антигипертензивной терапии) (V<sub>-1</sub>-V<sub>0</sub>);
- Шести недель монотерапии либо индапамидом либо эналаприлом (V<sub>0</sub>-V<sub>2</sub>);
- Шести недель комбинированной терапии индапамидом и эналаприлом (V<sub>2</sub>-V<sub>4</sub>).

В соответствии со схемой исследования больным проводились следующие процедуры: полное физикальное обследование; измерение веса и роста; измерение АД (с точностью до 2 мм рт. ст.) в положении сидя после 5 минут отдыха. Измерение АД проводилось трехкратно с интервалом в 2 минуты; измерение ЧСС; регистрация ЭКГ в 12-ти отведениях на визите отбора.

При обработке результатов исследования использовался пакет статистических программ STATISTICA 6,0. Оценка результатов



исследования проводилась с использованием параметрических и непараметрических статистических критериев. Применялись как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, средних квадратичных отклонений, таблицы частот), так и известные критерии значимости (парный t-критерий Стьюдента,  $\chi^2$ , критерий Кендалла и др.).

Результаты представлены в виде  $M \pm \sigma$  ( $M$  – среднее,  $\sigma$  – среднее квадратичное отклонение). Различия расценивались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

Антигипертензивный эффект препаратов оценивали по результатам измерения АД (изменение от базового уровня после 6-недельной терапии монотерапии и через 6 недель комбинированного лечения). Лечение считали эффективным, если регистрировалось снижение АД ниже уровня 140/90 мм рт. ст.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 30 человек, включенных в исследование, 29 пациентов полностью завершили терапию. Этап исследования с использованием монотерапии в течение 6 недель завершили все включенные в программу больные. Одна пациентка

выбыла из исследования на этапе комбинированного лечения (за одну неделю до окончания последнего периода исследования) вследствие побочного действия эналаприла в дозе 10 мг/сут.

Наличие у пациентов, принимавших участие в исследовании, факторов риска сердечно-сосудистых осложнений отражено в таблице 1.

В результате рандомизации было сформировано две группы пациентов, в одной из которых первым получаемым препаратом на этапе монотерапии был Ионик, а в другой – Эналаприл. Статистически значимых отличий по возрастному критерию, антропометрическим

**Таблица 1. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов (n=30)**

Факторы риска	Да	Нет	Неизвестно
Возраст	15	15	0
Наследственность	18	11	1
Гиперлипидемия	7	14	9
Курение	4	26	0
Ожирение	14	16	0
Малоподвижный образ жизни	23	7	0
Социально-экономические факторы	23	7	0
Поражение органов-мишеней	13	12	5
Сахарный диабет	1	29	0

**Таблица 2. Сравнительная характеристика больных (до лечения).  
Результаты рандомизации (M±σ)**

	Ионик	Эналаприл	p
Возраст, лет	58,4 ± 11,1	61,2 ± 8,3	0,24
Длительность АГ, лет	14,9 ± 10,1	14,9 ± 11,3	0,69
сАД, мм рт. ст.	148,2 ± 6,9	150,5 ± 9,5	0,26
дАД, мм рт. ст.	95,1 ± 6,3	97,2 ± 3,8	0,06
ЧСС, уд. в мин.	68,8 ± 8,5	70,4 ± 8,9	0,94
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,8 ± 4,0	28,6 ± 4,5	0,68
ОТ/ОБ	0,89 ± 0,06	0,86 ± 0,07	0,19

Условные обозначения: АГ – артериальная гипертония, сАД – систолическое АД, дАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – объем талии, ОБ – объем бедер; \* – p < 0,05, M – среднее значение, σ – среднеквадратичное отклонение

битора АПФ отмечалось еще более выраженное, статистически значимое по сравнению с монотерапией снижение показателей сАД через 2 и 6 недель лечения и дАД через 2 недели терапии (см. рисунок 3).

Уже через 6 недель монотерапии отмечалось значительное повышение качества жизни, которое определялось пациентом самостоятельно по 100-балльной шкале. После окончания комбинированной терапии отмечалось дополнительное повышение среднего балла по шкале оценки качества жизни (см. рисунок 4). На обоих этапах различие между оценкой качества жизни в начале и на фоне терапии было высоко статистически значимым – p < 0,00001.

По данным индивидуального анализа Ионик в дозе 2,5 мг/сут. позволил достичь целевого уровня АД у 9 пациентов. Эналаприл в дозе 10 мг/сут. был эффективен у 6 пациентов, еще у 3 удалось достичь АД < 140/90 мм рт. ст. при применении эналаприла 20 мг/сут. Таким образом, монотерапия Иоником 2,5 мг/сут. или Эналаприлом 10-20 мг/сут. позволили достичь целевых цифр АД у 9 пациентов (60%) в группах рандомизации по 15 человек.

Комбинированная терапия обоими исследуемыми препаратами была эффективна у 19 из 30 пациентов через 2 недели лечения. Удвоение дозы эналаприла до 20 мг/сут. в составе комбинации способствовало достижению целевого уровня АД еще у 4 пациентов. У 7 больных артериальной гипертонией достичь АД < 140/90 мм рт. ст. в рамках протокола исследования так и не удалось (см. рисунок 5).

Во время исследования было зарегистрировано 4 случая побочных эффектов: 2 – на фоне монотерапии Эналаприлом и 2 – на фоне комбинированного лечения.

Зарегистрированные во время исследования побочные реакции перечислены в таблице 4.

Побочный эффект (слабость), возникший на фоне комбинированной терапии, был причиной выбывания одной пациентки за неделю до окончания исследования и был расценен, как побочный эффект

**Таблица 3. Показатели АД и ЧСС в начале и на фоне монотерапии Иоником 2,5 мг/сут. или Эналаприлом 10-20 мг/сут., в начале и на фоне комбинированного лечения (M±σ)**

	Ионик 2,5 мг/сут.		
	До лечения	2 недели лечения	6 недель лечения
сАД, мм рт. ст.	148,2 ± 6,9	136,2 ± 13,6**	132,8 ± 14,4***
дАД, мм рт. ст.	95,1 ± 6,3	86,6 ± 6,6***	84,2 ± 6,7****
ЧСС, уд. в мин.	68,8 ± 8,5	69,1 ± 8,5	71,6 ± 8,3
	Эналаприл 10-20 мг/сут.		
	До начала лечения	2 недели лечения	6 недель лечения
сАД, мм рт. ст.	150,5 ± 9,5	139,3 ± 11,8****	135,1 ± 10,9*****
дАД, мм рт. ст.	97,2 ± 3,8	86,7 ± 6,1****	83,5 ± 7,9*****
ЧСС, уд. в мин.	70,4 ± 8,9	69,7 ± 6,1	72,3 ± 6,8
	Ионик 2,5 мг/сут. + Эналаприл 10-20 мг/сут.		
	До начала лечения	2 недели лечения	6 недель лечения
сАД, мм рт. ст.	149,5 ± 8,3	131,5 ± 13,6*****	127,0 ± 11,8*****
дАД, мм рт. ст.	96,3 ± 5,3	82,5 ± 7,2*****	81,3 ± 6,1*****
ЧСС, уд. в мин.	69,4 ± 8,7	70,9 ± 8,3	69,6 ± 7,7

Условные обозначения: сАД – систолическое АД, дАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, \* – p < 0,05, \*\* – p < 0,01, \*\*\* – p < 0,0001, \*\*\*\* – достоверность различий между началом лечения и на фоне лечения, M – среднее значение, σ – среднеквадратичное отклонение.

**Таблица 4. Частота побочных эффектов**

Побочные эффекты	Ионик	Эналаприл	Ионик + Эналаприл
Кашель	0	2	0
Судороги икроножных мышц	0	0	1
Слабость	0	0	1
<b>Всего случаев:</b>	0	2	2

и гемодинамическим параметрам между группами выявлено не было (таблица 2).

В таблице 3 представлены основные данные о динамике АД и ЧСС на фоне монотерапии каждым препаратом и при комбинированном лечении.

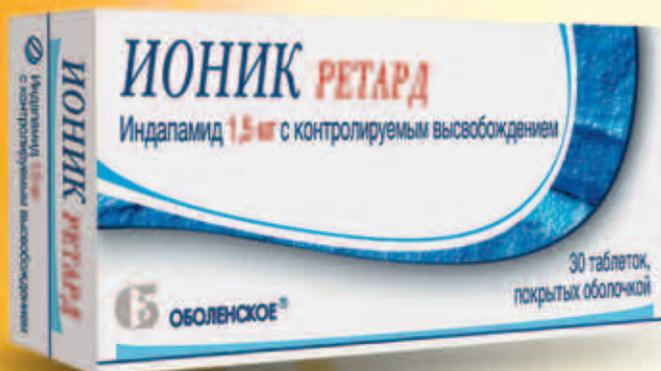
Оба исследуемых препарата оказывали выраженный гипотензив-

ный эффект. Статистически значимых различий между препаратами по влиянию на уровень сАД и дАД выявлено не было. На рисунках 1 и 2 показано, как в среднем изменились сАД и дАД через 2 и 6 недель лечения каждым из препаратов по сравнению с исходными данными.

При комбинированной терапии препаратами индапамида и инги-

# ИОНИК® ретард

Индапамид 1,5 мг с контролируемым высвобождением



## ИОНИК® ретард –

это эффективное лекарственное средство, как в монотерапии, так и в сочетании с другими гипотензивными лекарственными препаратами.

**Ионик® ретард** является препаратом выбора – он мягко и постепенно снижает артериальное давление, хорошо переносится, может применяться при различной сопутствующей патологии, безопасен и удобен в применении. Назначается 1 раз в день предпочтительнее в утренние часы вне зависимости от приема пищи.

- ✓ Обеспечивает 24-часовой контроль АД при разовом приеме, в том числе в ранние утренние часы
- ✓ Способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка
- ✓ Не влияет на липидный и углеводный обмен, может применяться при сахарном диабете.
- ✓ Прекрасно сочетается с гипотензивными препаратами других фармакологических групп (АСЕ – ингибиторы, антагонисты ионов кальция,  $\beta$ -адреноблокаторы).

**ОБОЛЕНСКОЕ®**

ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболenskoe»:  
105058 Москва, Ул. Ибрагимова, 31/50, офис 600.  
Тел. (495) 797 57 81 [www.obolensk.ru](http://www.obolensk.ru)

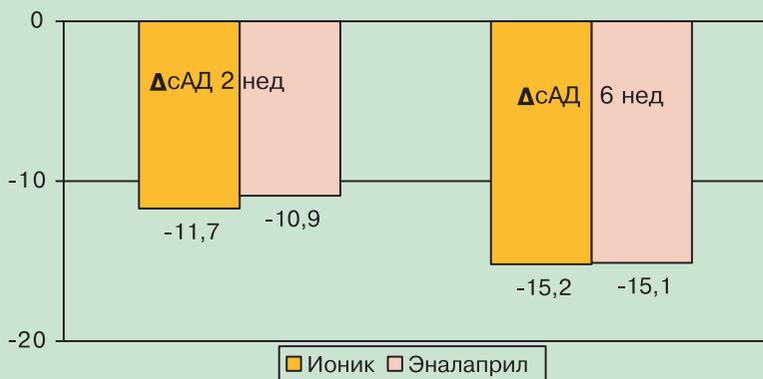


Рисунок 1. Изменение показателей сАД на фоне терапии (ΔсАД)

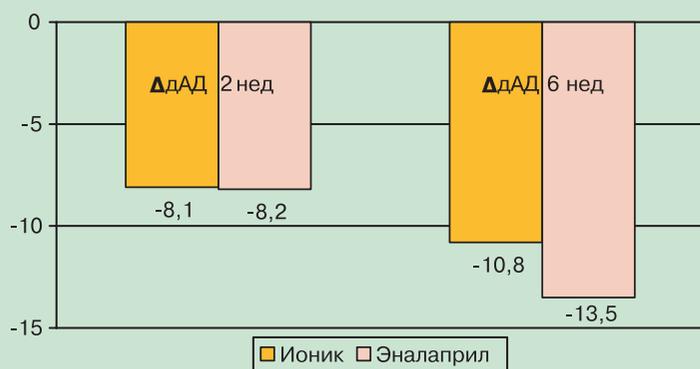


Рисунок 2. Изменение показателей дАД на фоне терапии (ΔдАД)

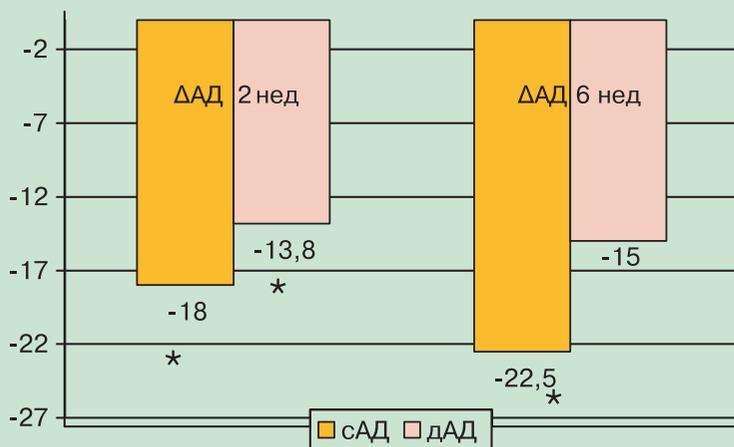


Рисунок 3.

эналаприла 10 мг/сут., так как на этапе монотерапии проводилось лечение Иоником и подобной реакции не наблюдалось. Судороги

икроножных мышц, зарегистрированные у одной пациентки, вероятней всего, являются побочным эффектом Ионика.

Все побочные эффекты не носили серьезного характера, не требовали назначения сопутствующей терапии или изменения доз препаратов.

Основной целью лечения пациентов, страдающих АГ, является снижение риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений (3, 4). Результаты ряда крупных многоцентровых исследований (HOT, ALLHAT, UKPDS), подтверждают, что риск фатальных осложнений АГ значительно снижается при достижении так называемого целевого уровня АД: ниже 140/90 мм рт. ст. (у пациентов с заболеваниями почек или сахарным диабетом – ниже 130/80 мм рт. ст.). Кроме того, проведенные исследования показали, что для достижения целевого уровня АД в большинстве случаев требуется применение 2-х и более антигипертензивных препаратов, т. е. комбинированная терапия. Результаты этих исследований послужили основанием для внесения в современные международные и отечественные рекомендации положения об оправданности назначения комбинации антигипертензивных препаратов уже на первом этапе лечения АГ (3, 4). В эффективных комбинациях используют препараты различных классов для получения дополняющего друг друга эффекта путем сочетания препаратов с различными механизмами действия и с одновременным сведением до минимума побочных эффектов препаратов за счет уменьшения дозы каждого в применяемой комбинации (5, 6).

Одной из наиболее часто применяемых комбинаций гипотензивных препаратов является сочетание ингибитора АПФ и диуретика (5). Хорошая переносимость и высокая безопасность таких комбинированных препаратов с пролонгированием гипотензивного эффекта используемых средств позволили рекомендовать прием фиксированных комбинаций ингибитора АПФ и диуретика Американской ассоциацией FDA (Food and Drug Administration), Европейским обществом по гипертонии в качестве начальной

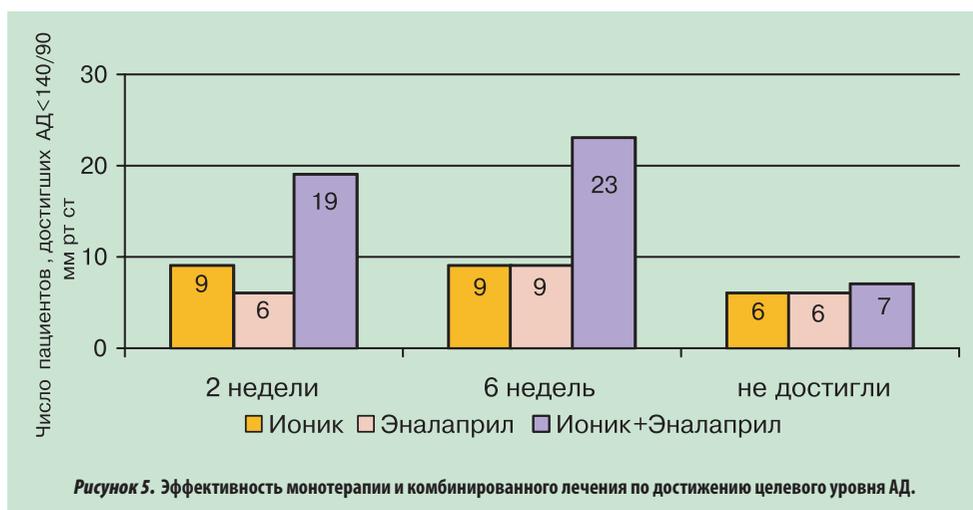
терапии больных неосложненной артериальной гипертензией (3, 7).

Однако исследования, на результатах которых базируются современные клинические рекомендации, проводятся с использованием оригинальных препаратов. Большим же преимуществом дженерических препаратов по сравнению с оригинальными является меньшая стоимость и, соответственно, большая доступность для пациентов. Ограниченные, но грамотно спланированные клинические исследования дженерических препаратов, помогают оценить эффективность и безопасность новых лекарственных средств (1).

Данное исследование было выполнено в соответствии с рекомендациями и правилами GCP: применение рандомизации, четкие критерии включения в исследование и исключения, отсутствие достоверных отличий по основному показателю между группами рандомизации, что позволяет доверять полученным данным в оценке эффективности и безопасности нового дженерического препарата индапамида – Ионика.

В представленном исследовании новый препарат индапамида – Ионик оказался эффективным и достаточно безопасным гипотензивным средством. При монотерапии препарат позволил достичь целевого уровня АД у 60% пациентов с мягкой и умеренной АГ, включенных в исследование. Удобство приема – 1 раз в день – и хорошая эффективность Ионика в течение всего исследования обеспечивали высокую приверженность к лечению пациентов, страдающих АГ.

Комбинация «Ионик+Эналаприл» оказалась существенно эф-



фективной монотерапии каждым из препаратов ( $p<0,05$ ) и позволила достичь целевого уровня АД у 77% больных АГ без снижения показателей безопасности антигипертензивной терапии. Это подтверждает оптимальность комбинированного использования препаратов группы нетиазидных диуретиков – индапамида и ингибиторов АПФ – эналаприла малеа-

та, а также целесообразность применения такой комбинированной терапии у больных мягкой и умеренной АГ.

Кроме того, постоянная, эффективная и удобная в приеме антигипертензивная терапия значительно улучшает качество жизни пациентов, что также является одной из важных задач при лечении больных АГ.

### Список литературы:

- Якусевич В.В. Оценка качества препаратов дженериков в кардиологии: реалии и возможности. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2005; № 1: 13-18.
- Недогода С.В., Марченко И.В., Челяби Т.А., Брель У.А. Влияние различных генериков индапамида на суррогатные точки при лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. Кардиология. 2005; № 6: 27-30.
- 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension J Hypertension 2003, 21, 1011.
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (секция артериальной гипертонии ВНОК). Москва, 2004. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика».
- Messerli FH Clinician's manual on combination therapy and hypertension SP, 2003, pp.62
- Townsend R., Holland O. Improved hypertension management and control. Arch Intern Med 1990, 150:6 1175-83
- Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med, 1997, 157, 2413

# IX Всероссийский научно-образовательный



Кардиология

2007

12-14 февраля, Центр международной торговли, Москва

Церемония официального открытия IX Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология-2007» состоялась 12 февраля в конгресс-зале Центра международной торговли. Форум прошел под эгидой Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). Целью форума явилось ознакомление врачей с новейшими достижениями в диагностике, лечении и профилактике кардиологических больных и использование этих достижений в практической деятельности. Программа форума охватила широкий перечень актуальных кардиологических проблем, с докладами и лекциями выступили ведущие специалисты страны.

На медицинской выставке было представлено новейшее кардиологическое оборудование, лекарственные средства, медицинская техника, применяемая в диагностике и лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Свою продукцию на выставке представили более 50 компаний из России, Венгрии, Германии, США, Словении, Чехии, Швейцарии.

## ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ДОЛЖНЫ СТАТЬ РЕАЛЬНЫМИ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ



**Р.А. Хальфин,**

профессор, д.м.н., заместитель министра здравоохранения и социального развития РФ

В плане диспансеризации нас интересуют те группы людей, у которых есть риск возникновения заболеваний. Именно этой группой людей должны заниматься врачи первичного звена здравоохранения. Нам важно выявить формулу болезни, модель заболевания у людей в возрасте 35-55 лет. В этом году мы расширили этот возраст, чтобы стало понятно, какие заболевания доминируют. Конечная наша цель – это совсем не болезни, хотя мы выявили очень серьезные заболевания среди групп работающих, обследовав 6 млн 700 тыс. человек по двум направлениям – диспансеризация бюджетной сферы и до-

полнительные осмотры на вредных производствах. Состояние здоровья людей на вредных производствах значительно лучше, чем состояние здоровья людей бюджетной сферы. В этом контингенте было выявлено 400 случаев смежного туберкулеза, 6 тыс. новообразований, прежде всего маммопатология. В отдельный тип выделены сердечно-сосудистые заболевания. Одна из задач национального проекта «Здоровье» – перенести акцент со стационаров на амбулаторно-поликлинические блоки, т. е. с болезни на здоровье. Профилактика, о которой мы так много говорим, особенно неинфекционных заболеваний – это наша сверхзадача, а для этого должны быть совсем другие подходы в работе первичного звена здравоохранения. Мы в свою очередь должны обучить врачей, помочь им, дать стимул для того, чтобы врачи с удовольствием занимались здоровьем. В этом году мы уже начинаем ряд пилотных проектов, где будет отрабатываться переход на элементы частичного фондодержания врачей амбулаторно-поликлинической службы, когда врачи первичного звена будут мотивированы как можно больше заниматься профилактикой, больше выявлять заболеваний на ранних стадиях и в итоге не тратить деньги на лечение диспансеризированных больных.

Национальный проект «Здоровье» – это пусковой механизм. В середине этого года служба по надзору будет проводить конфедерационные мероприятия и заниматься подготовительными работами: лицензированием, перелицензированием всего первичного звена здравоохранения. Эта работа будет проводиться для того, чтобы первичная служба была оснащена, обучена и укомплектована в соответствии с табелем кадрового обеспечения и подготовлена для работы в полном объеме, и чтобы не было больше проблем при дальнейшем развитии и реформировании в отрасли. Мы делаем это сознательно, чтобы самая массовая, самая первичная помощь была обеспечена населению в полном объеме и, можно было не волноваться, что дальнейшие преобразования в отрасли приведут вдруг к тому, что население будет лишено первичной вседоступной и бесплатной медицинской помощи. Это основная цель мероприятий в плане подготовки и дальнейшему проведению реформирования в отрасли. Приоритет первичного звена будет сохраняться не только в этом году, он будет сохраняться и в дальнейшем, потому что мы считаем, что профилактические мероприятия должны стать реальными в здравоохранении.

# форум «Кардиология-2007»



## «КАРДИОЛОГИЯ-2007» – НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ

«Кардиология-2007» – уникальный конгресс. Он проходит под эгидой Всероссийского научного общества кардиологов – единственного общества, которое проводит не просто форумы, а форумы научно-образовательного характера. Подтверждением этого является то, что в работе этого конгресса сплетены вопросы науки и образования и от того, как они будут решаться, зависит эффективность и качество оказания медицинской помощи населению. За этот год наше здравоохранение и особенно первичное звено обогатилось колоссальным количеством новой аппаратуры, в том числе и отечественной. Для того, чтобы этот процесс продолжался дальше и мы могли использовать оборудо-

вание отечественных производителей, важно наличие медицинской выставки в рамках научного форума. Увеличивающееся число участников научного форума с каждым годом говорит о том, что работа организационного комитета во главе с академиком Р.Г. Огановым не проходит бесследно, наши врачи имеют самую новую и современную информацию. Наличие многих сильных научных обществ, которые занимаются конкретными врачами-специалистами, позволит более правильно и планомерно развивать то или иное направление российской медицины. Хочу пожелать, чтобы этот конгресс внес достойную лепту в развитие нашего отечественного здравоохранения.



**Н.Н. Володин,**  
 заместитель руководителя Федерального агентства  
 по здравоохранению и социальному развитию,  
 академик РАМН

## КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА



**С.Т. Мацкеплишвили,**

профессор, д.м.н.

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии  
им. А.Н. Бакулева

Клеточная терапия ишемической болезни сердца является принципиально новой методикой, которая в последнее время приобретает очень большой интерес. Сердечная недостаточность, которая является финалом ишемической болезни сердца, – очень тяжелое заболе-

вание. Если говорить о США, то не менее 5 млн жителей страдает сердечной недостаточностью, при этом в год регистрируется не менее 0,5 случаев. Несмотря на весь прогресс в диагностике и лечении, за последние 26 лет смертность от сердечной недостаточности увеличилась на 148%. Причем многие из этих пациентов умирают внезапно. В последнее время, говоря о медицине вообще, прослеживается новая тенденция. Она заключается в том, что мы хотим, укоротить болезнь. То есть, здоровый человек в возрасте 40-50-60 лет заболевает сердечной недостаточностью, начинается процесс лечения, и в этот период от болезни до смерти человек проживает довольно долгое время. При этом он имеет симптомы, которые ограничивают его качество жизни и т. д. Но нам бы хотелось период здоровья продлить максимально долго, насколько это возможно.

При лечении сосудистых заболеваний используются стволовые клет-

ки двух типов – аутологические и аллогенные (донорские) клетки.

При подсчете результатов наших исследований клеточная терапия стала единственным методом, который дает возможность вылечить ишемическую болезнь сердца. Проведенные исследования позволяют оценить значимость концепции регенерации миокарда и возможности клеточной терапии в целом для клинического использования, с целью улучшения качества жизни и прогноза у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Сегодня это очень большая группа больных, которой мы пытаемся помочь, и я считаю, что клеточная терапия позволит улучшить прогноз качества жизни этих людей. Генные технологии в итоге займут свое место в медицине, и, возможно, скоро мы увидим заголовки в газетах о том, что мы победили болезнь сердца. Болезни сердца должны предупреждаться, поэтому профилактическая медицина все-таки еще остается основной.





## СЕКСУАЛЬНОЕ ЗДОРОВЬЕ ПРОДЛЕВАЕТ ЖИЗНЬ

Частота сексуальных отношений является абсолютным, достоверным предиктором продолжительности жизни. И чем чаще человек это осуществляет, тем он дольше живет. Другое дело, что кардиологический больной об этом может только мечтать. Пациенты, которые поставлены на лекарственную терапию, в любых сочетаниях, имеют огромные сексуальные нарушения. Абсолютно понятно, что все эти нарушения лечатся, и лечения достаточно для того, чтобы вернуть определенному количеству мужчин возможность вести активную сексуальную жизнь. Если у пациента есть жалобы на эректильную дисфункцию, то его в первую очередь нужно направлять к терапевту, только он может оценить все многообразие причин, вызывающих эректильные нарушения. Это может быть обструктивная болезнь легких, болезни сердца и сосудов, диабет, нервные болезни. И даже лекарственные препараты – их списки можно перечислять бесконечно – могут вызвать эректильную дисфункцию. Влечение мужчины к женщине, к сожалению, вещь проходящая. С

возрастом снижается уровень тестостерона и уменьшается либидо. Нормальный уровень тестостерона это единственное, что необходимо для влечения к женщине. Дефицит тестостерона снижает либидо. Чем ниже уровень тестостерона, тем меньше сексуальная способность мужчины. Как же подойти к лечению гипогонадизма при всем богатстве выбора лекарственных препаратов? Существуют разные лекарственные препараты. Препараты перорального приема, подкожные импланты, внутримышечные инъекции. Все имеют и плюсы и минусы. Тем не менее существуют стандарты лечения – это препарат Небидо®, каждая ампула которого содержит тысячу миллиграмм тестостерона, он применяется в растворе, вводится в ягодичную мышцу, всего четыре инъекции в год. Преимуществом перед всеми другими препаратами тестостерона является постоянство концентрации в крови на должном, нормальном уровне. Есть огромная доказательная база, что этот препарат вызывает повышение содержания тестостерона и все позитивные в этом плане моменты в сексуальной жизни.



**А.Л. Верткин,**  
 д.м.н., профессор  
 МГМСУ



# Многоликий атеросклероз,

13 февраля в рамках Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология-2007» состоялся спутниковый симпозиум компании «Фармстандарт» – «Многоликий атеросклероз, или пришло время снять маску?!». Председательствовал на симпозиуме академик РАМН Р.Г. Оганов, с докладами выступили профессор М.В. Журавлева, профессор М.Г. Бубнова, профессор А.П. Баранов, профессор А.Л. Верткин.



## МНОГОЛИКИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ, РЕАЛИИ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ



**Р.Г. Оганов,**

академик РАМН, профессор  
директор ГНИЦ профилактической медицины

Атеросклероз является ведущей причиной смертности и инвалидизации при сердечно-сосудистых заболеваниях. Хорошо известно, что локализация атеросклеротического поражения сосудов определяет клиническую картину заболевания. Атеросклероз действительно многолик: это и ишемическая болезнь

сердца, и инсульт, и перемежающаяся хромота, и другие состояния.

Атеротромбоз является ведущей причиной смерти в мире и обгоняет инфекционные заболевания, травмы, злокачественный новообразования. Чем больше областей поражено атеросклерозом, тем хуже прогноз. Если присутствует только ИБС – смертность составляет 5%, если ИБС сочетается с поражением центральной нервной системы, т.е. с мозговым инсультом, частота смертельных исходов увеличивается до 10%, если ИБС сочетается с периферическим атеросклерозом – до 13%, а при наличии атеросклероза всех трех локализаций смертность достигает 17%. По сравнению со здоровым человеком, пациент с ССЗ в анамнезе проживет на 7,5 лет меньше, если в прошлом был инфаркт миокарда – на 9,2 года меньше, а если мозговой инсульт – на 12 лет меньше, а в среднем у больных старше 60 лет атеросклероз сокращает продолжительность жизни на 8-12 лет. Чем старше человек, тем выше риск появления периферического атеросклероза, в возрасте 75-79 лет он составляет 20-30%. Индекс «голень-плечо» (ИГП) индекса является достоверным предикто-

ром развития сердечно-сосудистых событий, люди с низким ИГП имеют повышенный риск развития ОИМ и мозгового инсульта. Этот индекс можно измерять в любой поликлинике, однако, несмотря на удобство и информативность, он практически не используется.

При наличии атеросклеротических поражении или при высоком риске их развития только совместные усилия врача и пациента могут улучшить отдаленный прогноз. Однако далеко не всегда врачи используют весь диагностический и лечебный арсенал, а пациенты зачастую не осознают необходимость изменения образа жизни и регулярного приема лекарственных средств. Крупное европейское исследование показывает, что даже у пациентов с верифицированными ССЗ уровень модифицируемых факторов риска остается очень высоким: 23% пациентов продолжают курить, 27% имеют повышенный индекс массы тела. Наиболее эффективные средства для лечения атеросклероза – статины – назначаются всего лишь в 10,6% случаев. Все вышесказанное подчеркивает актуальность проблемы, затронутой в рамках симпозиума.

# или пришло время снять маску

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ИЛИ ЧТО СКРЫВАЕТ МАСКА?

Мне бы хотелось вам рассказать об арсенале лекарственных средств, которым располагает сегодня врач. С одной стороны, широкий выбор лекарств – это несомненный плюс, а с другой – это накладывает огромную ответственность на врача. В этой связи хочется напомнить слова Вотчала, который еще в прошлом веке сказал: «Мы живем в век безопасной хирургии и опасной терапии». Эта проблема актуальна не только для нашей страны, эксперты ВОЗ в 2006 году заключили, что проблема безопасности и эффективности лекарственных средств становится все более актуальной во всем мире, поскольку это в первую очередь связано с внедрением большого числа препаратов в медицинскую практику. Кардиология в сфере внедрения лекарственных средств занимает одну из трех лидирующих позиций наряду с противомикробными и онкологическими препаратами. До 60% назначаемых лекарственных средств – из спектра кардиологических.

В чем же заключается российский рецепт «здорового сердца»? При анализе продаж сердечно-сосудистых препаратов мы видим, что одно из первых мест уверенно занимает хорошо известный, но не соответствующий никаким принципам доказательной медицины Капилар. Реклама этого препарата обещает такие эффекты, которые ни один врач не может обещать пациенту при использовании самых эффективных лекарственных средств. Вместо действительно эффективных лекарственных препаратов пациент выбирает БАД. Это очень распространенное и очень опасное явление подмены эффективного лечения широко рекламируемыми БАДами. На графиках мы видим частоту назначения статинов, кото-

рая не может нас удовлетворить, но она все же имеет положительную динамику. Симвастатин, наиболее назначаемый статин, тем не менее, отстает от Капилара. Стационары только недавно начали назначать статины, в основном, назначение идет через поликлиническую сеть. Практически всем нуждающимся на сегодняшний день программа ДЛО позволяет назначить статины, но не все пациенты их получают.

При всем многообразии лекарственных средств на первое место для клинициста выходит проблема взаимодействия лекарственных средств. В современных условиях практически нет пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые бы получали монотерапию. Взаимодействие лекарственных препаратов может приводить к разнообразным нежелательным фармакологическим реакциям. Предсказать возможные неблагоприятные взаимодействия достаточно легко, если внимательно ознакомиться с инструкцией. Назначая несколько лекарственных препаратов, врач должен обратить особое внимание на раздел инструкции «взаимодействие с другими лекарственными препаратами», уточнить пути метаболизма и влияние на систему цитохромов P450.

Длительная дискуссия о том, что назначать – оригинальный препарат или дженерик – должна закончиться тем, что мы должны назначать эффективный, безопасный и качественный препарат и не важно – дженерический он или оригинальный. Если врач назначает более дорогой препарат, он должен прогнозировать, сможет ли пациент получить его в тех дозах, которые необходимы и так долго, как это необходимо. До 70% лекарственных средств, назначаемых в США, являются хо-

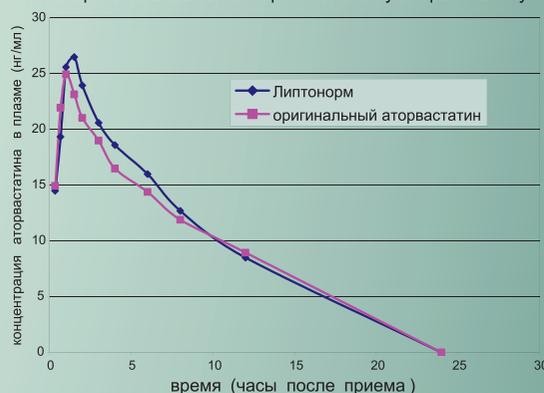


**М.В. Журавлева,**  
 д.м.н., профессор, НЦ экспертизы средств  
 медицинского применения Росздравнадзора

рошими, качественными дженерическими препаратами.

На нашей кафедре проходил испытание препарат Липтонорм, компании «Фармстандарт». Это исследование проведено на 18 здоровых добровольцах, изучались концентрационные кривые оригинального и воспроизведенного препарата, – это классическая схема, которая используется во все мире. Результаты исследования показали, что препарат Липтонорм является биоэквивалентным оригинальному аторвастатину (см. рисунок 1).

Липтонорм биоэквивалентен оригинальному аторвастатину\*



\* Проблемная лаборатория по разработке, изучению, внедрению, производству и маркетингу лекарственных средств РАМН, Москва, 2004г.

Рисунок 1.

# СТАТИНЫ В ЛЕЧЕНИИ МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА: НУЖНА ЛИ МАСКА?



**М.Г. Бубнова,**  
д.м.н., профессор  
НИЦ профилактической медицины

Для врача инсульт – это в некоторой степени проявление бессилия медицины. Каждые 53 секунды кто-то переносит инсульт и каждые 3 минуты кто-то умирает от этого заболевания. 33% пациентов становятся инвалидами.

К факторам риска относятся артериальная гипертензия, сердечная аритмия, ожирение, сахарный диабет. Первые клинические исследования не показали, что повышенный уровень холестерина напрямую связан с высоким риском развития инсульта. Но в этих исследованиях не учитывалась гетерогенность типов инсульта. Акцент был сделан на определение частоты фатальных мозговых инсультов.

Сейчас доказано, что статины эффективны для профилактики первичного инсульта у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых исходов. Это больше со стабильной стенокардией, причем пациенты, которые имеют как высокий уровень холестерина в крови, так и низкий уровень. Более того, это больные с ОКС, сахарным диабетом II типа, больные с артериальной гипертензией и больные, которые имеют дополнительные факторы риска. Но при этом речь идет именно об ишемическом нефатальном инсульте. В исследовании было показано, что статины не увеличивают риск развития геморрагического инсульта, но и не снижают его, более того, в этих исследованиях не было получено доказательств, что стати-

ны как-то могут влиять на риск развития фатального инсульта.

Почему статины способны оказывать такие благоприятные эффекты в плане профилактики мозговых инсультов? Это связано с плейотропными свойствами статинов, помимо своего главного свойства – снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности – они способны влиять на другие факторы, и главное, они способны улучшать функцию эндотелия, уменьшать агрегацию тромбоцитов. Очень важно, что они способны оказывать влияние непосредственно на саму бляшку, уменьшая в ней процессы воспаления, а такая бляшка, как правило, не разрывается. Доказано, что назначение статинов снижает потребность в оперативных вмешательствах. Статины способны приостанавливать развитие атеросклероза и вызывать его регресс. Но до 2006 года оставался открытым вопрос: «могут ли статины предотвращать риск развития повторного ишемического инсульта и способны ли они предотвращать риск развития фатального инсульта?» В конце 2006 года были наконец-то получены ответы. Это исследование было задумано с целью определить эффективность статинов в профилактике вторичного инсульта в группе пациентов, которые уже перенесли мозговую сосудистую катастрофу. Проводилось рандомизированное исследование, в которое была включена группа пациентов, получавших препарат аторвастатин, его максимальная доза – 80 мг. Вторая группа была контрольной. При помощи статинов удавалось значительно снизить уровень липопротеинов низкой плотности в крови, и разница между группами составляла 1,4 ммоль/литр. Снижалась частота развития фатального, нефатального инсульта, но очень важно, что снижался риск фатального инсульта практически у каждого второго пациента, на треть уменьшался риск транзиторной ишемической атаки, которая предшествует развитию мозгового инсульта, активно снижался риск ишемического инсульта (см. рисунок 2).

В исследовании был затронут вопрос, как статины влияют на клинику острого инсульта, на клиническую картину. Первый анализ показал, что у тех пациентов, которые в течение месяца до развития инсульта не принимали статинов, отмеча-

лось более тяжелое течение инсульта по сравнению с теми пациентами, которые имели высокую приверженность к терапии и принимали аторвастатин постоянно (см. рисунок 3). Очень часто у лиц с мозговыми нарушениями имеется высокий риск развития коронарных событий. Назначение аторвастатина в высокой дозе снижает риск развития инфаркта миокарда, любого коронарного события. Кому назначать статины для профилактики инсульта и транзиторной ишемической атаки? Ответ звучит так: статины показаны всем пациентам высокого сердечно-сосудистого риска для профилактики первичного инсульта ТИА, а также терапии статинами подлежат пациенты с ишемическими инсультами и те пациенты, которые имеют в анамнезе транзиторные ишемические атаки для профилактики вторичного инсульта. Терапия статинами должна быть интенсивной, она должна назначаться рано, обязательно быть адекватной и многолетней. Началом профилактики вторичного инсульта является момент выписки пациента из клиники.

SPARCL: снижение риска коронарных событий

Более половины пациентов с ТИА инсультом на фоне церебрального атеросклероза страдают скрытой ИБС.

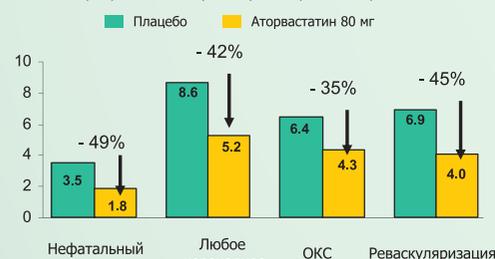


Рисунок 2.

Amarenco, P. et al. 2006

SPARCL: влияние на клиническое течение острого инсульта (первые данные)

Прием последней дозы Аторвастатина до развития повторного мозгового инсульта



Рисунок 3.

Goldstein LB 2006

# ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Уже несколько лет Россия живет в ситуации «русского креста», когда смертность превышает рождаемость, но мы надеемся, что общими усилиями нам удастся их нее выйти.

Что из себя сегодня представляет пожилой российский пациент? Чаще всего, это человек, у которого помимо артериальной гипертензии, нарушенной толерантности к глюкозе уже есть атеросклероз и его многочисленные проявления. Современная наука пытается ответить на вопрос: «кто виноват и каковы причины атеросклероза». Современная медицина пытается ответить на вопрос: «что делать и как его лечить?» Мои коллеги уже представили свои доклады по вопросам распространенности и лечения, клиническим проявлениям атеросклероза при церебральной локализации. Темой моего выступления будет коронарная локализация атеросклероза, а именно – острый коронарный синдром.

Ежедневно по этому состоянию в России происходит 25 000 вызовов скорой помощи в сутки. Болезнь часто заканчивается смертью из-за того, что время упущено на профилактику этого состояния или квалифицированную терапию, когда оно уже развилось. В основе атеросклеротического процесса лежит прогрессирование атеросклеротической бляшки, и ведущую роль в нестабильности атеросклеротической бляшки играет воспаление. Это воспаление можно косвенно оценить по уровню С-реактивного протеина, именно он является главным маркером этого патологического процесса.

Что же сегодня является аксиомой в лечении атеросклероза? Прежде всего, признавая важную роль воспаления в патогенезе развития атеросклероза, уделяется большое значение плейотропным и противовоспалительным эффектам статинов. Совершенно понятно, что чем раньше начата терапия, тем лучше исходы. Сегодня гиполипидемическая терапия статинами вошла в стандарты, но при этом недостаточно просто назначить статины и ждать немедленного эффекта. Очевидно, что необходимо назначать адекватные дозы препаратов, обязательно конт-

ролировать прием лекарств пациентами. Сегодня статины для атеросклероза – то же самое, чем был пенициллин для инфекционных болезней. Только одна таблетка не спасает, как один укол пенициллина спасал от пневмонии на заре его применения.

Нужно перевести пациента на длительное, скорее всего, пожизненное применение статинов. Следует также учитывать и высокую стоимость оригинальных статинов, что ограничивает их применение. В настоящее время на рынке появились более доступные по стоимости статины-генерики.

Липтонорм – генерический аторвастатин, производимой компанией «Фармстандарт», широко используется у пациентов с атерогенной дислипидемией. Фармакокинетические исследования, выполненные в Проблемной лаборатории по разработке, изучению, внедрению, производству и маркетингу лекарственных средств РАМН, показали, что динамика концентрации аторвастатина в плазме крови при приеме Липтонорма соответствует таковой оригинального препарата, т.е. препараты биоэквиваленты.

В перекрестном исследовании (Оганов Р.Г., Аронов Д.М. и соавт., 2006) сравнивались эффективные и безопасность оригинального аторвастатина и Липтонорма у больных ИБС с атерогенной дислипидемией. Было показано, что после 3 месяцев терапии достоверное снижение атерогенных фракций липидов отмечалось в обеих группах. При этом различий между группами не наблюдалось, т.е. Липтонорм не отличался по клинической эффективности от оригинального препарата. В обеих группах нежелательные эффекты были редки и не приводили к отмене приема препаратов. Таким образом, Липтонорм является терапевтически эквивалентным оригинальному аторвастатину.

В настоящее время нами проводится исследование, в которое включили пациентов с ОКС без подъема сегмента ST и назначали им большие дозы статинов (80 мг/сут.) на фоне стандартной терапии в первые 72 часа после развития ОКС при отсутствии противопоказаний к приему статинов. Эффект лечения



**А.Л. Верткин,**  
д.м.н., профессор  
МГМСУ, Москва

оценивается по частоте развития кардиоваскулярных осложнений в течение 6 месяцев, влиянию на показатели липидов крови и маркеры воспаления, в частности СРБ. На данный момент включено 27 человек. Предварительные данные о шестинедельном приеме Липтонорма показали хорошую эффективность и переносимость препарата. Практически у всех пациентов на фоне приема Липтонорма достоверно снизился уровень С-реактивного белка и холестерина в липопротеинах низкой плотности. Нежелательных эффектов при применении Липтонорма зарегистрировано не было.

Все мы – кардиологи, терапевты и врачи «скорой помощи» – должны помнить, что атеросклероз, независимо от его «маски», является очень коварным и смертельно опасным заболеванием. Пришло время не только снять маски, но и начать реально помогать больным, назначать препараты с доказанной эффективностью, образовывать пациентов, их родственников. Пора уже расстаться с «русским крестом» и обеспечить нашим пациентам достойную старость, без атеросклероза.

# НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА



**А.П. Баранов,**  
д.м.н., профессор РГМУ, Москва

Периферический атеросклероз, в частности облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, является очень важной чертой проявления атеросклероза в целом. Большая часть этих пациентов отдана под наблюдение и лечение хирургам. Терапевтическая помощь этим больным нужна пожизненно в силу особенностей и возможностей той медикаментозной коррекции, которыми располагает современная терапия. Распространенность облитерирующего атеросклероза достаточно высока. Около 20 % всех заболеваний сердечно-сосудистой системы относится именно к поражениям периферических отделов. Было проведено большое количество исследований, показывающих достаточный уровень распространенности этого заболевания, и с учетом классических факторов риска оказалось, что треть из всех обследованных пациентов страдают поражением периферических отделов кровеносной системы. С возрастом резко, по экспоненте, возрастает распространенность облитерирующего атеросклероза. Независимые факторы риска: сахарный диабет, курение, артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия. Атеросклероз нижних конечностей достаточно распространен у этой группы больных, встречается в 2-4 раза чаще. Динамика клинических проявлений различна, но примерно у половины заболевание отличается латентным течением, часть этих больных имеет стертую форму болезни, только у 10-35% пациентов развивается классическая перемежающаяся хромота, а критическая ишемия составляет 1-2%. Кривые выживаемости свидетельствуют о том, что латентное течение характеризуется минимальными клиническими проявлениями, симптоматически выраженное проявление этого заболевания вместе с критической ишемией между собой достаточно близко соотносятся и дают достаточно высокий процент смертности. Таким образом, облитерирующий атеросклероз остается проблемой, кото-

рая существует на стыке компетенции терапевта и хирурга.

Измерение индекса «лодыжка-плечо» – это довольно простая, низкочастотная методика, которая позволяет как устанавливать диагноз, так и выделять пациентов с высоким риском ишемических событий. Основные цели терапии ОАНК: улучшение способности к ходьбе, профилактика прогрессирования доклинической ишемии и ампутации, снижение смертности от ИМ, инсульта, внезапной коронарной смерти, снижение риска нефатальных ИМ и ОНМК.

Снижение уровня холестерина на 1 ммоль вызывает снижение частоты сосудистых событий на 20%. Это известные данные, которые заставляют оценивать коррекцию липидного обмена у таких пациентов как обязательный элемент. Таким образом, назначение статинов показано всем пациентам с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей для достижения вышеуказанных целей лечения.

Есть много исследований по влиянию аторвастатина на течение атеросклероза нижних конечностей. Доказан положительный эффект применения аторвастатина пациентами с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей в дозе 80 мг в сутки в течение 12 месяцев применения. Проводятся рандомизированные исследования, которые пока не окончены, где также исследуются вопросы использования статинов у больных с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей.

Результаты собственного исследования. Нами проведено открытое, контролируемое, рандомизированное исследование, в котором сравнивалась эффективность и безопасность возможных вариантов комплексной амбулаторной терапии с применением отечественного аторвастатина Липтонорма, производимого компанией «Фармстандарт». В исследовании прием Липтонорма® на фоне стандартной терапии аспирином 125 мг в сутки сравнивался со стандартной терапией аспирином 125 мг однократно в течение 6 месяцев у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и дислипидемией. В группах больных были представлены больные с признаками хронической артериальной недостаточности 1,2 степени. Подбор дозы Липтонорма, в зависимости от достижения целевого уровня ЛНП, производился на 2-й, 4-й, 8-й неделе.

Достаточно интересными представляются, на наш взгляд, результаты функциональной оценки способности пациентов к ходьбе с использованием тредмил-теста. Использовался модифицированный протокол Гарднер-Скиннер со ступенчато возрастающей нагрузкой.

В группе пациентов, получающей Липтонорм, достигнуто достоверное увеличение безболевого и максимальной дистанции ходьбы практически в 2,5 раза.

В контрольной группе отмечена тенденция к увеличению дистанции безболевого и максимальной дистанции ходьбы, однако данные изменения не

были достоверными по сравнению с исходными данными (см. рисунок 4).

Целью использования аторвастатина (Липтонорма) являлась стабилизация атеросклеротической бляшки и, как следствие, нормализация кровообращения в нижних конечностях. В связи с этим использовались не только гипохолестеринемические свойства статина, но и другие плейотропные эффекты, в частности, изменение уровня интерлейкина-1-бета, который достиг практически референтных значений, в то время как в контрольной группе эти показатели не отличались от исходных.

C-реактивный протеин снизился даже ниже референтных значений, в контроле показатели оставались высокими, что демонстрирует хороший противовоспалительный потенциал применения статинов.

Адекватный подбор дозировки Липтонорма у пациентов с ОАНК и дислипидемией позволяет оптимально контролировать показатели липидного обмена.

Применение Липтонорма в течение 6 месяцев у пациентов с ОАНК приводит к положительным изменениям функционального состояния нижних конечностей в виде увеличения показателей дистанции безболевого и максимальной ходьбы. Липтонорм позволяет эффективно воздействовать на воспалительное звено патогенеза атеросклеротического поражения у пациентов ОАНК, что демонстрируется снижением уровней основных маркеров воспалительной реакции.

## Результаты функциональных исследований в группах пациентов

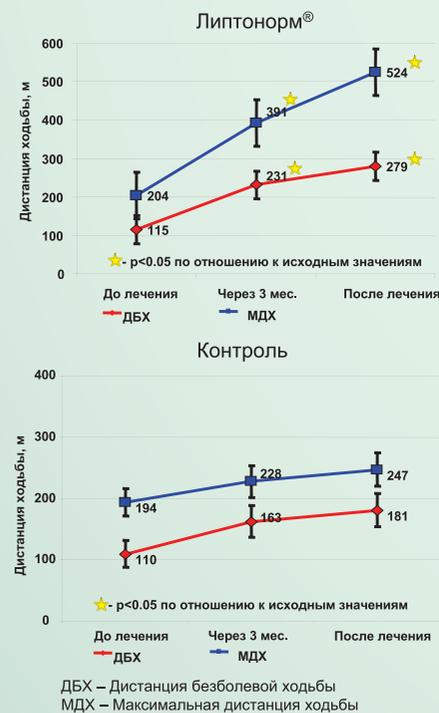


Рисунок 4.

# Липтонорм®

## Аторвастатин

### ПЕРВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ АТОРВАСТАТИН

- ✓ Быстрое и эффективное достижение целевых уровней липидного спектра
- ✓ Хорошая переносимость
- ✓ Удобная упаковка, с эффективным контролем режима дозирования
- ✓ Биоэквивалентен оригинальному аторвастатину
- ✓ Доступная стоимость



ЗАГЛЯНИ В БУДУЩЕ  
БЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА

# II КОНГРЕСС МОСКОВСКИХ ХИРУРГОВ НЕОТЛОЖНАЯ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ

17-18 мая 2007 года

Здание Правительства Москвы  
(Ул. Новый Арбат, 36/9)

## Организаторы:

Правительство Москвы  
Департамент здравоохранения города Москвы  
Информационно-выставочное агентство  
«ИнфоМедФарм Диалог».

Конгресс проводится в соответствии  
с Распоряжением Правительства Москвы №2641-РП от 30.12.2004.



## Председатель Оргкомитета Форума:

А.П. СЕЛЬЦОВСКИЙ – руководитель Департамента здравоохранения города Москвы

**Цель проведения:** всесторонне обсудить проблемы неотложной и специализированной хирургической помощи в городе Москве и других крупных городах; обозначить актуальные направления развития единой технологии и пути совершенствования хирургической помощи; довести информацию о новейших медицинских технологиях и достижениях в данных областях до практикующих врачей и специалистов.

## Основные научно-практические направления:

- «Роль хирурга в лечении сочетанных повреждений»  
Ермолов А.С. член-корр. РАМН, д.м.н., профессор, главный хирург ДЗМ, Абакумов М.М., д.м.н., профессор
- «Малые инвазивные вмешательства в неотложной хирургии»  
Видеосессия, Луцевич О.Э. д.м.н., профессор, Гуляев А.А. д.м.н., профессор
- «Неотложная хирургия сосудов», Затевахин И.И. член-корр. РАМН, д.м.н., профессор, главный ангиолог ДЗМ
- «Заболевания прямой и ободочной кишки», Александров В.Б. д.м.н., главный проктолог ДЗМ
- «Хирургическое лечение сосудистых заболеваний головного мозга»  
Крылов В.В. член-корр. РАМН, д.м.н., профессор, главный нейрохирург ДЗМ
- «Интенсивная терапия гнойно-септических осложнений в хирургии»  
Гельфанд Б.Р. член-корр. РАМН, д.м.н., профессор
- «Неотложные и острые состояния при ишемической болезни сердца: кардиохирургия или эндоваскулярная хирургия?»  
Иоселиани Д.Г., д.м.н., профессор, главный кардиолог ДЗМ, Баяндин Н.Л., д.м.н., профессор
- «Диагностика и тактика лечения при хроническом и остром панкреатите»  
Шабунин А.В. д.м.н., профессор, Данилов М.В. д.м.н., профессор
- «Проблемы неотложной торакальной хирургии»  
Брюсов П.Г. д.м.н., профессор, Шулутко А.М. д.м.н., профессор
- «Трансплантация органов в городе Москве», Хубутия М.Ш. д.м.н., профессор
- «Неотложная помощь в детской хирургии»  
Рошаль Л.М. д.м.н., профессор, Немсадзе В.П., д.м.н., профессор, главный детский хирург ДЗМ
- «Реконструктивные пластические операции в урологии»  
Лоран О.Б. член-корр. РАМН, д.м.н., профессор, Максимов В.А., к.м.н., Заслуженный врач РФ, главный уролог ДЗМ

## ИНФОРМАЦИОННО-ВЫСТАВОЧНОЕ АГЕНТСТВО «ИНФОМЕДФАРМ ДИАЛОГ»

119034, Москва, ул. Пречистенка, 28,  
тел./факс: (495) 797-6292 (многоканальный)  
тел.: (495) 637-4542, 637-4123  
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru  
www.infomedfarmdialog.ru

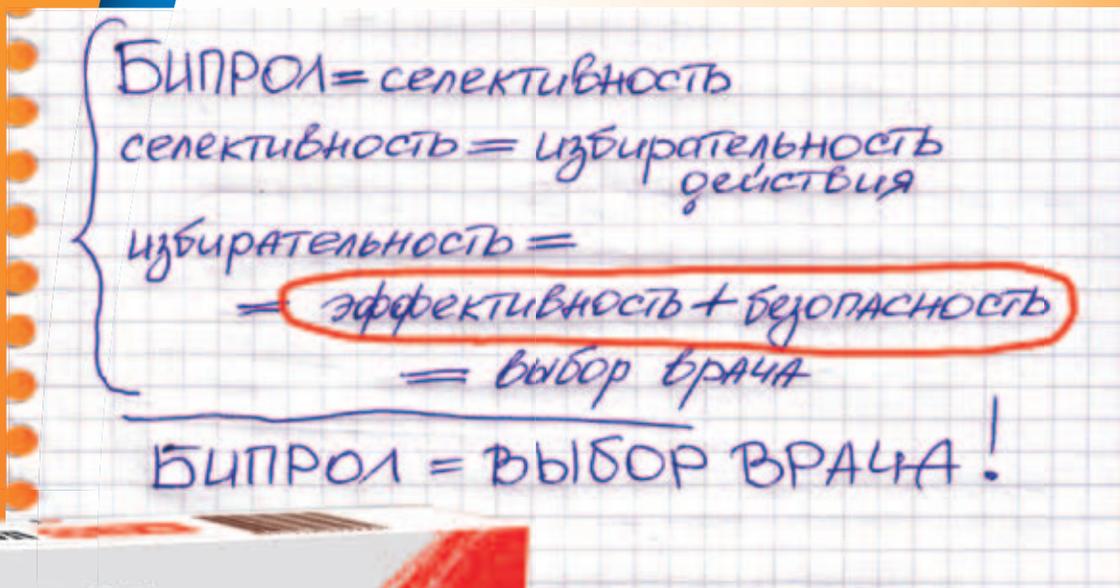


биспролол

# БИПРОЛ

высокоселективный  $\beta$ -адреноблокатор

## Медицинский выбор с математической точностью

**МАКИЗ**ФАРМА

ЗАО «МАКИЗ-ФАРМА»  
Россия 109029 г. Москва  
Автомобильный проезд, д. 6  
Тел.: (495) 974-7000, Факс: (495) 974-1110  
e-mail: mail@makiz-pharma.ru  
www.makizpharma.ru

Препарат первой линии  
при терапии АГ, ИБС и ХСН

Обладает высокой  
кардиоселективностью,  
хорошо переносится и эффективен для  
пациентов различных возрастных групп.  
Улучшает прогноз ХСН

Безопасен в терапевтических дозах  
для больных АГ, ИБС и ХСН при  
сопутствующем сахарном диабете II типа,  
нетяжелом течении обструктивных  
заболеваний легких

При длительном применении не влияет  
на липидный спектр сыворотки крови  
пациента

Уникальный  $\beta$ -адреноблокатор, не  
нарушающий сексуальную функцию  
мужчин

ООО «Медфорум»

Адрес: 127422 г. Москва, ул. Тимирязевская д.1 стр.3, офис 3503, тел.: 234-07-34

### Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7713571722	КПП 771301001	Сч. №	40702810700422001372
Получатель ООО «Медфорум»		БИК Сч. №	044525787 30101810100000000787
Банк получателя ОАО «УРАЛСИБ» г.Москва			

СЧЕТ № ЭФК-07 от 26 марта 2007 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии» на 2007 г. (комплект № 3-5)	шт	1	660-00	660-00
Итого:					660-00
Без налога (НДС).					-
Всего к оплате:					660-00

Всего наименований 1, на сумму 660.00

Шестьсот шестьдесят рублей 00 копеек

Руководитель предприятия

(Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер

(Пяташ И.А.)



## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы семейной медицины, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера.
2. В редакцию по электронной почте направляют статью объемом: оригинальные исследования – до 10 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы, лекции и обзоры – до 12 страниц, опыт клинической работы – до 5 страниц.
3. На первой странице статьи должны быть: ее название, инициалы и фамилии авторов, полное, без сокращений, наименование учреждения. Второй экземпляр статьи подписывается всеми авторами с указанием: фамилии, имени, отчества и почтового адреса автора для переписки, а также номеров контактных телефонов, E-mail. Материал статьи должен быть тщательно выверен, без обширных исторических и литературных сведений.
4. Сокращения терминов, кроме общепринятых, не допускаются.
5. Пристатейный библиографический список печатают на отдельном листе через два интервала. Список должен быть оформлен в соответствии с ГОСТом 7.1-84 «Библиографическое описание документа». Объем библиографического списка не должен превышать 25 источников.
6. Не подлежат представлению в редакцию статьи, направленные для публикации в другие журналы или уже опубликованные.
7. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать поступившие материалы. Корректуры авторам не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Статьи, не принятые к публикации, авторам не возвращаются. Переписка между авторами и редакцией в таком случае не ведется.
8. Редакция оставляет за собой право размещать фрагменты статей, резюме в массовых электронных базах данных и на сайте компании Медфорум.
9. При невыполнении указанных правил статьи к публикации не принимаются.

Адрес редакции: 127422, г. Москва, ул. Тимирязевская 1, стр. 3, офис 3515

Тел.: (495) 234-07-34 e-mail: [stoinova@mail.ru](mailto:stoinova@mail.ru) [www.webmed.ru](http://www.webmed.ru)



# Надежный путь к цели

## АТОРИС®

таблетки по 10 мг и 20 мг аторвастатин

НОВЫЙ СТАТИН КОМПАНИИ KRKA –  
БЫСТРОЕ И ЭФФЕКТИВНОЕ  
СНИЖЕНИЕ ЛИПИДОВ ПЛАЗМЫ.

**Показания:** Гиперлипидемия (первичная гиперхолестеринемия типов IIa и IIb, включая полигенную гиперхолестеринемия, гетерозиготную наследственную гиперхолестеринемия, смешанную гиперлипидемию, гомозиготную наследственную гиперхолестеринемия).

**Способ применения и дозы:** Аторис принимается один раз в сутки, независимо от приема пищи, в одно и то же время.

Начальная доза – 10 мг, максимальная доза 80 мг.

**Форма отпуска:** Только по рецепту врача.

**Упаковка:** 10 и 30 таблеток, покрытых оболочкой, по 10 мг и 20 мг.



За более подробной информацией обращайтесь к производителю.  
**Представительство в РФ:** 123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д. 13, стр. 41, эт. 5  
Тел.: (495) 739 6600, факс: (495) 739 6601. E-mail: info@krka.ru www.krka.ru

 KRKA

NYCOMED

# ВАРФАРИН НИКОМЕД

Мировой стандарт в современной  
антикоагулянтной терапии



Препарат зарегистрирован в РФ. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией, возможна противопоказанная

## Лечение и профилактика тромбозов и эмболии

- острый венозный тромбоз и эмболия легочной артерии (вместе с гепарином);
- послеоперационный тромбоз;
- повторный инфаркт миокарда;
- в качестве дополнительного мероприятия при проведении хирургического или медикаментозного (тромболитического) лечения тромбоза, а также при электрической конверсии мерцания предсердий;
- рецидивирующий венозный тромбоз;
- повторная эмболия легочной артерии;
- наличие протезов сердечных клапанов или протезов кровеносных сосудов (возможна комбинация с ацетилсалициловой кислотой);
- тромбоз периферических, коронарных и мозговых артерий;
- вторичная профилактика тромбоза и тромбоемболии после инфаркта миокарда и при мерцании предсердий.