

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

3  
2011

*кардиология и  
ангиология*

## Люди. События. Даты

Профессор С.Н. Терещенко:  
«Поиск оптимальной  
лечебной стратегии сердечной  
недостаточности продолжается»

## Наука и практика

Выбор бета-адреноблокатора  
у больных ХСН с сопутствующей  
патологией

ИАПФ в лечении кардиоренального  
синдрома

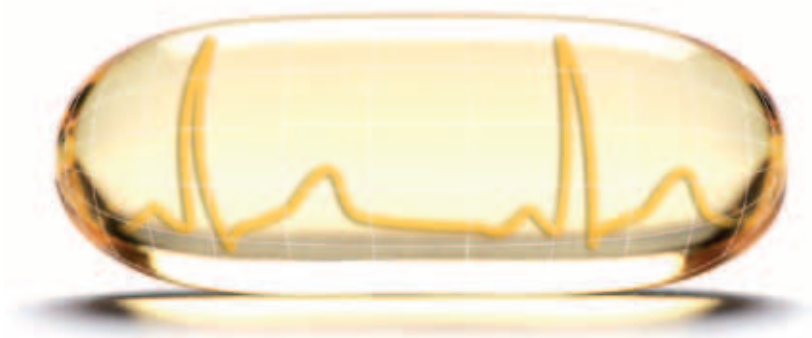
## Форум

Антиагрегантная терапия:  
настоящее и будущее

## Врач и общество

Высокотехнологичная медицинская  
помощь должна быть доступна

# Аритмии – основная причина смерти при ИБС!<sup>1</sup>



**ОМАКОР**   
90% Омега-3 ПНЖК    специальная форма этиловых эфиров

## Снижает на **45%** смертность от аритмии!<sup>2, 3</sup>

- ✓ Повышает электрическую стабильность клеток сердца и блокирует запуск аритмий<sup>4</sup>
- ✓ Снижает общую и сердечно-сосудистую смертность при ХСН и после ИМ<sup>2-3</sup>
- ✓ Побочные эффекты сравнимы с плацебо<sup>2-3</sup>

**Фармакокинетика:** ЭПК и ДГК встраиваются в фосфолипиды клеточных мембран

**Способ применения:** по 1 капсуле (1000 мг) ежедневно вместе с приемом пищи

**Длительность лечения:** устанавливается лечащим врачом



1. Bayes-de-Luna A et al. Cardiovasc Drugs Ther 1994; 8(Suppl 2): 335-343  
2. GISSI-P Investigators. Lancet 1999; 354: 447-455.  
3. Marchioli R et al. Circulation 2002; 105: 1897-1903  
4. Den Ruijter HM et al. Circulation 2008; 117:536-44

Реклама

Министерство здравоохранения и социального развития РФ  
Российский кардиологический научно-производственный комплекс  
Всероссийское научное общество кардиологов

## ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

# «Новые возможности в диагностике, лечении и снижении смертности от ССЗ»

7–8 июня 2011 года

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава,  
Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

В работе конференции будут рассмотрены самые современные аспекты  
сердечно-сосудистых заболеваний в России и за рубежом  
В конференции примут участие известные российские ученые кардиологи, неврологи,  
кардиохирурги, эндокринологи, терапевты, а также зарубежные специалисты

### ВОПРОСЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ

- Перспективы первичной и вторичной профилактики заболеваний сердца и сосудов
- Разработка и внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов и методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.
- Современные стандарты диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Острый коронарный синдром
- Нарушения ритма сердца
- Тромбозы и тромбоэмболии
- Тактика ведения пациентов при кризах и нарушениях мозгового кровообращения
- Кардиохирургия
- Организация оказания неотложной помощи при ССЗ

ОРГКОМИТЕТ: (495) 414-62-70, тел./факс: (495) 414 -62-14, (499) 149-08-51

E-mail: [congress@cardioweb.ru](mailto:congress@cardioweb.ru), [Snn\\_cardio@mail.ru](mailto:Snn_cardio@mail.ru)

[www.cardioweb.ru](http://www.cardioweb.ru)

### ТЕЗИСЫ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ

Тезисы для публикации принимаются с 15 февраля 2011 г. **до 25 апреля 2011 г.**

Тезисы представляются на русском языке. Ранее опубликованные тезисы печататься не будут.

Тезисы предоставлять только в электронном виде на сайт [www.cardioweb.ru](http://www.cardioweb.ru)

Публикация тезисов – бесплатно.

**Тезисы, присланные по почте или факсом, рассматриваться не будут!**

# ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДФОРУМ

Группа компаний  
**«Медфорум»**  
работает  
на фармацевтическом  
рынке России  
**с 1997 года**  
и является  
**экспертом**  
в области  
образовательных  
программ  
(конференций, лекций,  
тренингов),  
освещения сателлитных  
симпозиумов  
на конгрессах,  
консалтинга  
и промоакций  
**для врачей**  
основных  
специализаций.

- ◆ В рамках национального проекта «Здоровье» Группой компаний «Медфорум» совместно с Министерством здравоохранения и социального развития России, ведущими медицинскими научно-исследовательскими институтами и вузами страны создан постоянно действующий оргкомитет по проведению профессиональных образовательных программ.
- ◆ К сфере реализации данного проекта относится организация профессиональных медицинских форумов с международным участием в Москве, Санкт-Петербурге и регионах России.
- ◆ Издательский дом «Медфорум» с 2005 года выпускает журналы «Вестник семейной медицины» для практикующих врачей, «Аптечный бизнес» для провизоров и фармацевтов, а также линию журналов «Эффективная фармакотерапия», которые выходят по всем направлениям медицины. В 2010 году запущен новый проект «Hi+Med – высокие технологии в медицине».
- ◆ Солидный научный уровень изданий, актуальная тематика, доступность изложения, современная форма подачи материала помогают практикующему врачу всегда находиться на высоком профессиональном уровне.

**Генеральный директор  
Издательского дома**

**Группы компаний «Медфорум»**  
А. СИНИЧКИН  
(sinmed@mail.ru)

**Руководитель проекта** И. КЛИМОВА  
(terapevt@webmed.ru)

**Редакция журнала**  
выпускающий редактор В. ПАВЛОВА  
журналист А. ЛОЗОВСКАЯ  
медицинский редактор Л. ГОЛОВИНА  
ответственный секретарь И. РЕПИНА  
корректор Е. САМОЙЛОВА  
дизайнер Т. АФОНЬКИН  
подписка и распространение  
Т. КУДРЕШОВА  
(podpiska@webmed.ru)

**Главный редактор журнала**  
Ю.А. КАРПОВ

**Научный редактор номера**  
С.Н. ТЕРЕЩЕНКО

**Редакционный совет**

О.В. АВЕРКОВ, М.Г. БУБНОВА (Москва)  
А.С. ГАЛЯВИЧ (Казань)  
С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ (Москва)  
Д.В. ДУПЛЯКОВ (Самара)  
В.С. ЗОДИОНЧЕНКО (Москва)  
Ж.Д. КОБАЛАВА (Москва)  
Г.В. МАТЮШКИН (Красноярск)  
В.Б. МЫЧКА (Москва)  
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ (Москва)  
С.В. НЕДОГОДА (Москва)  
О.Д. ОСТРОУМОВА (Москва)  
Е.П. ПАНЧЕНКО (Москва)  
В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва)  
Ж.М. СИЗОВА (Москва)  
В.В. СКИБИТСКИЙ (Краснодар)  
Р.И. СТРЮК (Москва)  
А.И. ЧЕСНИКОВА (Ростов-на-Дону)  
И.И. ЧУКАЕВА (Москва)

**Издательский дом**  
**Группы компаний «Медфорум»**  
127422, Москва,  
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3  
Тел. (495) 234-07-34  
www.webmed.ru

Издание зарегистрировано  
Федеральной службой по надзору  
за соблюдением законодательства  
в сфере массовых коммуникаций  
и охране культурного наследия  
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005  
Тираж: 15 тыс. экз.

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.  
Любое воспроизведение  
материалов и их фрагментов возможно только  
с письменного разрешения редакции журнала.  
Мнение редакции может  
не совпадать с мнением авторов.

# Содержание

## Люди. События. Даты

Профессор С.Н. Терещенко: «Поиск оптимальной лечебной стратегии сердечной недостаточности продолжается» 4

**Медицинские новости** 10

## Тема номера: сердечная недостаточность

И.В. ЖИРОВ  
Место антагонистов рецепторов ангиотензина II в лечении хронической сердечной недостаточности: итоги программы SHARM 14

С.Н. ТЕРЕЩЕНКО, И.В. ЖИРОВ, Е.Н. ХОСЕВА  
Все ли бета-адреноблокаторы одинаково эффективны?  
Место карведилола в лечении сердечно-сосудистых заболеваний 20

Н.А. ДЖАИАНИ  
Выбор бета-адреноблокатора у больных хронической сердечной недостаточностью с сопутствующей патологией 28

И.В. КОСИЦЫНА, А.В. ГОЛУБЕВ, Т.М. УСКАЧ, С.Н. ТЕРЕЩЕНКО  
Возможности применения левосимендана для лечения декомпенсированной сердечной недостаточности 32

Н.А. ДЖАИАНИ  
Позиции несиритида в терапии больных острой сердечной недостаточностью 36

Т.М. УСКАЧ, С.Н. ТЕРЕЩЕНКО  
Анемия при хронической сердечной недостаточности:  
прогностическое значение, причины, возможности лечения 42

## Кардиоренальный синдром

И.В. ЖИРОВ, С.Н. ТЕРЕЩЕНКО  
Место ингибиторов АПФ в лечении кардиоренального синдрома 48

## Клинические исследования

Н.И. ГАПОНОВА, В.Л. БАРАТАШВИЛИ, В.Р. АБДРАХМАНОВ,  
Д.В. ФИЛИППОВ, С.Н. ТЕРЕЩЕНКО  
Применение проксодолола при гипертонических кризах  
в условиях скорой медицинской помощи 54

## Медицинский форум

Возвращая к жизни 59

## Антиагрегантная терапия: настоящее и будущее

С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ  
Антиагрегантная терапия до и после развития осложнения  
сердечно-сосудистого заболевания 63

М.В. ЕЖОВ  
Клопидогрел и аспирин в профилактике ИБС: за «кем» будущее? 64

III торжественная церемония награждения лауреатов  
национальной Премии в области кардиологии «Пурпурное сердце» 68

Борьба с табаком – борьба за здоровье 72

## Опыт регионов: Воронежская область

Галина ФУРМЕНКО: «Высокотехнологичная медицинская помощь  
должна быть доступна каждому жителю области» 76

**Литература** 84



## Профессор С.Н. Терещенко: «Поиск оптимальной лечебной стратегии сердечной недостаточности продолжается»



*Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смертности и инвалидизации населения России. Несмотря на достижения современной кардиологии, которые способствовали снижению смертности от кардиоваскулярных причин и увеличению продолжительности жизни, в этой области по-прежнему остаются «белые пятна», что требует дальнейшего изучения механизмов патогенеза и поиска лечебно-диагностических стратегий. В первую очередь это относится к проблеме хронической сердечной недостаточности (ХСН). По масштабам и скорости распространения сердечная недостаточность сопоставима с самыми опасными инфекционными эпидемическими заболеваниями. Так, по результатам крупнейшего эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН, пациенты с ХСН составляют 7,28% населения Российской Федерации, то есть 9,5 млн человек. При этом ХСН тяжелой степени страдает 2,1% населения (2,7 млн человек). О наиболее важных аспектах проблемы ХСН в интервью нашему изданию рассказывает д.м.н., профессор Сергей Николаевич ТЕРЕЩЕНКО, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздравоуразвития РФ.*

**Сергей Николаевич, в чем причины столь высокой распространенности сердечной недостаточности?**  
Я совершенно согласен с тем, что распространенность заболевания колоссальная. В нашей стране сердечной недостаточностью страдают

более 9 миллионов человек, но мне кажется, эта цифра значительно занижена. Тем более что в нашей стране получение полных статистических отчетов по поводу ХСН является чрезвычайно сложной задачей, так как при выписке из

стационара или летальном исходе кодируется основное заболевание, а не ХСН. Данные о распространенности сердечной недостаточности основаны на результатах специальных эпидемиологических исследований, таких как ЭПОХА-ХСН

(Эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике, 2008).

Могу утверждать, что с каждым годом число больных сердечной недостаточностью будет только увеличиваться. Прежде всего это связано с внедрением современных методов лечения инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии. Мы только отодвигаем наступление сердечной недостаточности на неопределенное время. Ведь раньше больные с инфарктом просто не доживали до ХСН. Сегодня, благодаря современным методам лечения, они выживают, но в дальнейшем у них развивается сердечная недостаточность. Поэтому диагноз ХСН встречается в медицинской практике все чаще.

Существует множество причин развития сердечной недостаточности. Любые заболевания сердечно-сосудистой системы, будь то артериальная гипертензия или ишемическая болезнь сердца, дилатационная кардиомиопатия, приводят к развитию ХСН. Нарушение сократимости и расслабление миокарда – это уже так называемые доклинические признаки сердечной недостаточности.

Среди этиологических причин ХСН лидирующей является артериальная гипертензия, затем – ИБС, острый инфаркт миокарда, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, миокардит, ДКМП, пороки сердца. При этом частота клапанных пороков сердца как причины развития ХСН стремится к минимуму (менее 0,2%), а артериальной гипертензии – наоборот, приближается к максимально возможным цифрам. Повышение значимости сахарного диабета как причины ХСН связано с резко возросшей частотой выявления ожирения у пациентов с ХСН – до 23,7% у мужчин и до 40,7% у женщин.

#### **Можно ли представить типичный портрет пациента с сердечной недостаточностью – кому ставят такой диагноз?**

Мы должны понимать, что больной меняется. И это мы меняем больного – мы ставим стенты, пожизненно

лечим артериальную гипертензию и т.д. – и это уже другой больной, чем тот, которого мы наблюдали лет 15–20 назад. Поэтому применить результаты 20-летней давности, когда мы изучали одних больных, к нынешним пациентам очень сложно. Нельзя данные исследований, полученные в прошлом тысячелетии, экстраполировать на сегодняшнюю ситуацию. Классики отечественной и зарубежной медицины имели дело преимущественно с пациентами, страдающими клапанными пороками сердца и коронарной болезнью сердца. Соответственно, в клинической картине ведущими являлись признаки систолической дисфункции левого желудочка. Лавинообразное увеличение количества пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка связано с увеличением частоты артериальной гипертензии и сахарного диабета.

Для существенного улучшения прогноза у всей популяции больных ХСН необходимо опираться на данные исследований, проведенных с участием «типичных представителей» этой популяции. Это пациенты с ХСН и сохраненной систолической функцией миокарда, страдающие артериальной гипертензией и длительное время получающие антигипертензивную терапию. В зарубежных странах количество пациентов с ХСН и сохраненной систолической функцией левого желудочка составляет до 54%.

Проблема ХСН в России имеет четкую гендерную составляющую – 72,5% всех пациентов с диагнозом ХСН – женщины. У мужчин сердечная недостаточность выявляется большей частью в трудоспособном и раннем пенсионном возрасте, а у женщин дебют данного синдрома смещен в сторону старшего возраста (65–70 лет).

#### **В чем сложности ведения ХСН?**

Диагноз сердечной недостаточности мы легко можем поставить по клиническим признакам. Обычно болезнь лечится консервативно. Но чем тяжелее ее стадия, тем меньше

пользы от подобного лечения. Проблема заключается еще и в том, что у нас нет регистра больных сердечной недостаточностью, не ведется их патронаж, больные не проходят диспансерное наблюдение, и мы не можем получить максимально полную картину того, что происходит с пациентами. В нашей стране таких пациентов даже нельзя направить на реабилитацию, как, например, больных, перенесших инфаркт миокарда. У нас сердечная недостаточность является противопоказанием для санаторно-курортного лечения. Это нонсенс, конечно. Хотя на сегодняшний день в мировой практике является правилом, что больные с сердечной недостаточностью нуждаются в реабилитации. И мы не можем сказать таким больным: «У вас сердечная недостаточность, сидите-ка вы дома». Пациент с сердечной недостаточностью должен жить полноценной жизнью, по возможности работать.

Регистр пациентов с ХСН может дать реальную возможность анализировать ситуацию в длительной перспективе, отслеживать судьбу больных, ориентироваться в тенденциях и выработать наилучшие практики лечения.

Болезнь быстро прогрессирует, и прогноз при ХСН остается неблагоприятным. У пациентов с конечной стадией традиционные методы лечения являются малоэффективными. Известно, что около 10% всех пациентов с ХСН имеют конечные стадии заболевания, их годовая выживаемость менее 40%, а частота госпитализаций в 3 раза выше по сравнению с менее тяжелыми больными. До начала XXI века считалось, что единственной возможностью увеличить продолжительность жизни таких больных является пересадка сердца. Однако проблема трансплантации сердца связана со значительными сложностями клинического, организационного, технического характера и т.д. Считается, что ежегодно в мире около 40 тысяч пациентов являются потенциальными кандидатами для пересадки сердца, а реальное количество



# Новые возможности в лечении ССЗ и снижении смертности

таких вмешательств не превышает 3 тысяч в год, при этом до операции ежегодно не доживают приблизительно 30% больных, поставленных в «лист ожидания». В России складывается еще более плачевная ситуация – ежегодное количество пересадок сердца составляет 80–120 операций. Следовательно, внедрение современных методов лечения пациентов, страдающих конечными стадиями ХСН, – задача современной кардиологии.

Неблагоприятные клинические исходы при выраженной ХСН делают чрезвычайно актуальной задачу и ранней диагностики данного состояния, а также выявления декомпенсации на начальных этапах. Несомненная диагностическая ценность натрийуретических пептидов, сердечных тропонинов не подвергается сомнению. Вместе с тем в последнее время вырос интерес и к другим потенциально важным маркерам ХСН – аполину-3.

В настоящее время в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе методом автоматического твердофазного синтеза пептидов получен аполин-3, то есть фрагмент пептида, который, по данным литературы, обладает кардиопротекторной активностью и способен защищать сердце от ишемического и реперфузионного повреждения. В условиях эксперимента показано, что на фоне введения аполина-12 происходит существенное улучшение метаболического состояния пост-

ишемического сердца, связанное с активизацией энергетического обмена.

Совместное изучение как традиционных, так и новых маркеров ХСН позволяет более четко прогнозировать возможные клинические исходы и тем самым помогает принять правильное решение для разработки оптимальной лечебной стратегии.

Задачи по снижению смертности от кардиоваскулярных заболеваний невозможно решить без углубленного изучения причин их развития, определения ключевых позиций для приложения усилий и внедрения полученных результатов на практике. Разработка эффективных способов лечения диастолической сердечной недостаточности, конечных стадий ХСН и ранняя диагностика декомпенсации являются важным звеном решения этой серьезной проблемы.

### Расскажите, пожалуйста, подробнее о проблемах и достижениях в фармакотерапии сердечной недостаточности.

Несмотря на несомненную социальную и клиническую актуальность этой проблемы, убедительная доказательная база, свидетельствующая об эффективности тех или иных способов фармакотерапии ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка, отсутствует. Так же как нет на сегодняшний день больших клинических исследований, которые бы доказали эффективность тех или иных препаратов у больных с диастолической сердеч-

ной недостаточностью. Сартаны, ингибиторы АПФ, другие классы препаратов «провалились» – не продемонстрировали свою эффективность у данной категории пациентов, не повлияли на смертность. Есть некоторые положительные данные в пользу бета-блокаторов. Казалось бы, недавно мы думали: применим статины – и получим максимальный эффект. Гипотеза красивая, но, к сожалению, не все так однозначно.

Доказательная база лечения практически отсутствует. Например, в рекомендациях Американской ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов (2009) при лечении ХСН со сниженной ФВЛЖ класс доказательности I имеют 12 утверждений, IIa – 6 и IIb – 2 утверждения. А для лечения ХСН с сохраненной ФВЛЖ – только 3, 1 и 3 соответственно, при этом ни одно из них не изменялось с 2005 года и почти все они посвящены общим вопросам. Они относятся к необходимости жесткого контроля артериального давления, водной нагрузки, ишемических эпизодов, сахарного диабета, неблагоприятно влияющих на диастолическую функцию ЛЖ. Это достигается применением гипотензивных препаратов, диуретиков, гипогликемических средств/инсулина и проведением коронарных реваскуляризирующих процедур. Такие же соображения приведены и в Европейских, а также национальных рекомендациях по ХСН.

В 2011 году должны появиться результаты исследования применения спиронолакта у больных с диастолической сердечной недостаточностью. Мы надеемся на позитивные результаты.

Предотвратить развитие сердечной недостаточности можно, используя современные лекарственные препараты – ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, а также другие методы лечения, в частности инвазивные методики для восстановления коронарного кровотока у больных с ишемической болезнью сердца. А в ситуации, когда уже есть клинические признаки сердечной недостаточности, мы активно долж-

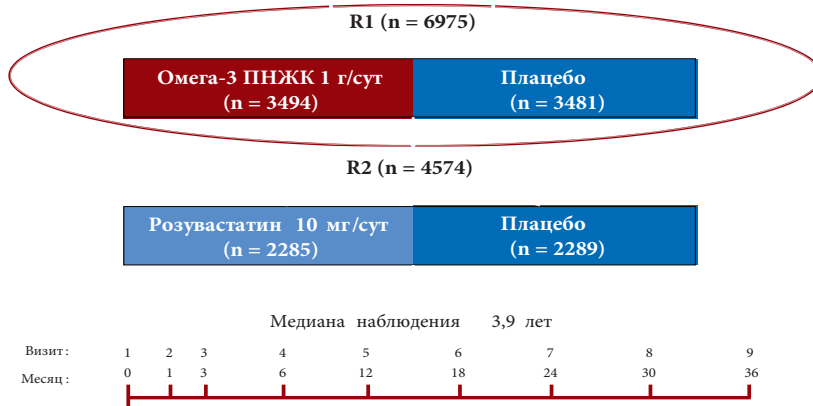


Рис. 1. Дизайн исследования GISSI-HF



## Актуальное интервью

ны использовать все возможные лекарственные средства. Но парадокс заключается в том, что врачи назначают неадекватные дозы препаратов, которые не соответствуют рекомендуемым. У нас иногда больному назначают меньше половины дозы того или иного препарата. Врачи осторожны, они боятся, есть определенный консерватизм, порой неоправданный.

В этой ситуации надо использовать те дозы и те препараты, эффективность которых была доказана в клинических исследованиях.

В настоящее время поиск новых лекарственных препаратов продолжается, но, к сожалению, можно сказать, что за последнее десятилетие ни одного принципиально нового лекарственного препарата не появилось, за исключением, пожалуй, Омакора – единственного в России препарата нового класса лекарственных средств – этиловых эфиров омега-3 полиненасыщенных жирных кислот.

Результаты применения многих лекарственных препаратов были оценены нами как неудачи или провалы в связи с тем, что жесткая конечная точка в клинических испытаниях – снижение общей смертности – не была достигнута.

Эти препараты снижают количество госпитализаций (вопрос это сложный – с чем связано снижение госпитализаций), но они не влияют на общую смертность. А вот Омакор на самом деле показал интересные результаты: снижение общей смертности на 9%. Казалось бы, это немного. Но учтите, что больные получали ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, другие препараты, и при добавлении к терапии Омакора мы получили увеличение результата на 9%.

Эти убедительные данные были получены при применении Омакора у пациентов при ХСН в исследовании GISSI-HF (рис. 1).

Омакор влиял на наиболее достоверную и жесткую конечную точку – общую смертность (рис. 2). Данный эффект реализовывался за счет уменьшения количества желудочковых аритмий, а также за счет

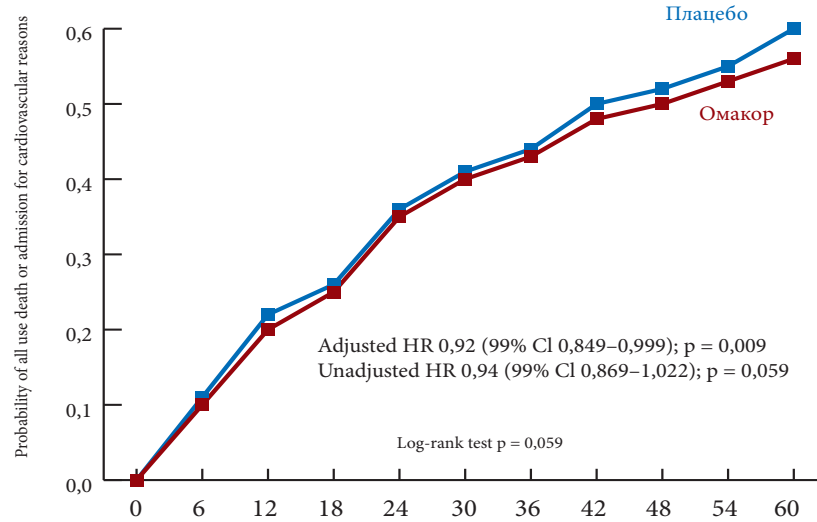


Рис. 2. GISSI-HF: эффект омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в снижении смертности у пациентов с ХСН

уменьшения прогрессирования ХСН. Омакор достоверно повышал фракцию выброса (рис. 3), в отличие от тех же статинов, которые не изменяли данный критически важный показатель, отражающий сократительную способность миокарда.

Результаты исследования GISSI-HF легли в основу российских рекомендаций по диагностике и лечению ХСН в 2009 году, в которые Омакор был включен как препарат первой линии терапии ХСН. Этиловые эфиры полиненасыщенных жирных кислот продемонстрировали воз-

можность улучшения выживаемости пациентов и уменьшение симптоматики заболевания, что нашло отражение не только в российских, но и в международных рекомендациях. Причем данные преимущества были получены у действительно тяжелых больных (смертность за 3,5 года в исследовании GISSI-HF составила около 30%) на фоне применения самой современной терапии. Этиловые эфиры ПНЖК расширили небольшое количество классов препаратов, способных улучшить прогноз у пациентов с ХСН любого генеза.

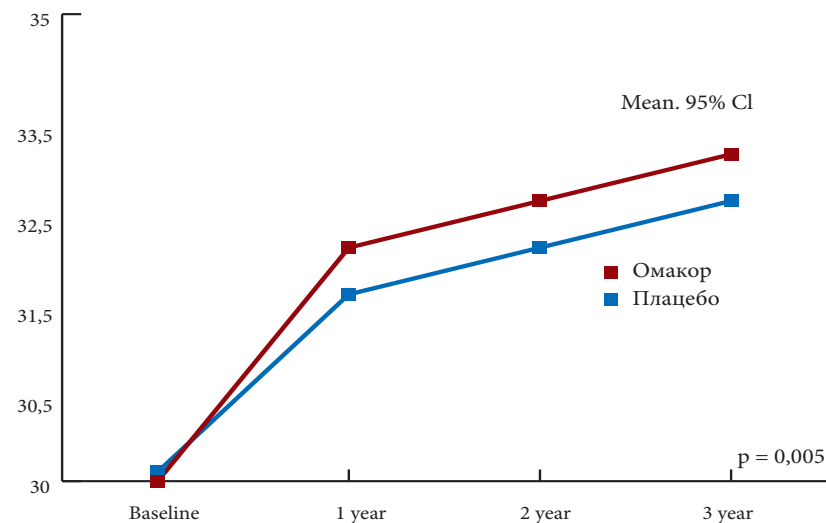


Рис. 3. Изменение ФВ на фоне терапии Омакором в исследовании GISSI-HF



# Новые возможности в лечении ССЗ и снижении смертности

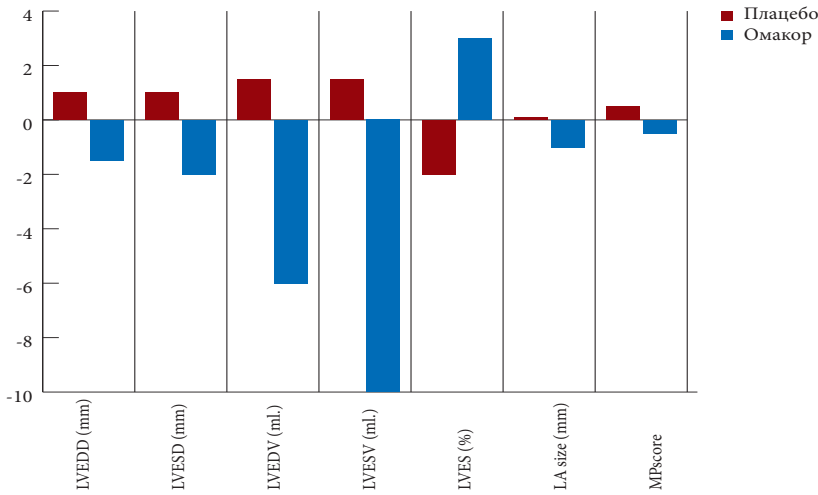


Рис. 4. Омакор улучшил систолическую и диастолическую функции ЛЖ при неишемической ДКМП

Замечу, что российские эксперты первыми пересмотрели терапевтические подходы к лечению пациентов с ХСН после опубликования GISSI-HF. Недавно Омакор включили в австралийские и новозеландские рекомендации. Кстати, его очень активно назначают врачи в Италии. Скорее всего, европейские эксперты пересмотрят рекомендации по лечению ХСН максимально приближенно к австралийским и новозеландским рекомендациям.

### С какими особенностями препарата Омакор связывают его эффективность?

Однозначного ответа, как при объяснении механизмов действия ингибиторов АПФ или бета-блокаторов, нет. Влияние омега-3 ПНЖК достаточно разнообразно. Раньше считалось, в частности, что эффект связан с уменьшением риска нарушений ритма сердца за счет стабилизации клеточной мембраны. На сегодняшний день есть доказательства, что

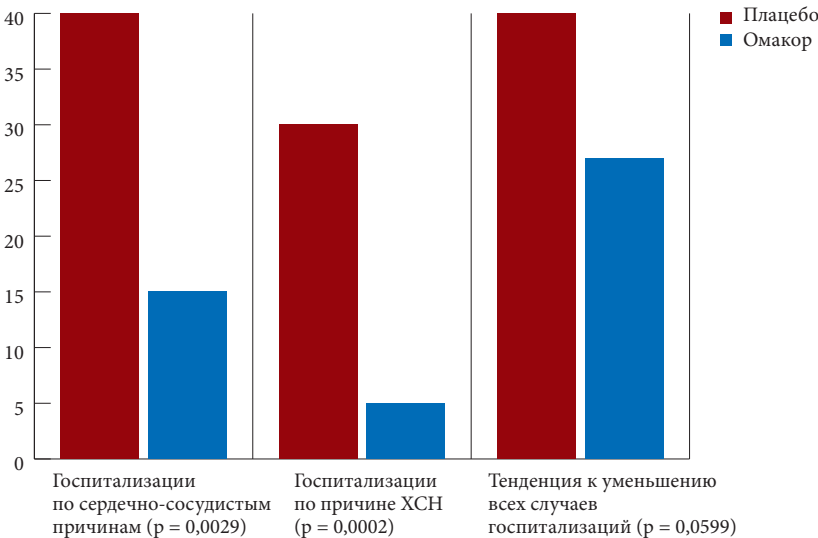


Рис. 5. Post-hoc анализ показал достоверное уменьшение госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам и тенденцию к уменьшению всех случаев госпитализаций через 12 месяцев

Омакор влияет на процессы ремоделирования левого желудочка через так называемые PRR-рецепторы. Доказано, что этот препарат обладает противовоспалительным действием. В исследовании М. Георгиади, представленном на 14-м конгрессе Американского общества по сердечной недостаточности (рис. 4), было показано положительное влияние Омакора на гемодинамические параметры.

Действие препарата уникально. На сегодняшний день нет однозначного представления, к какому классу препаратов отнести Омакор: препарат, влияющий на метаболизм, в частности, жирных кислот или же это препарат антиатеросклеротический. То есть он обладает уникальными механизмами действия и обеспечивает дополнительные эффекты, которых нет у других лекарственных препаратов. Более того, выражены и другие аспекты, в частности противовоспалительный, мембраностабилизирующий, антиоксидантный, поэтому, мне кажется, препарат займет достойное место в клинической практике. Надо отметить, что существуют другие источники омега-3 ПНЖК – в основном это биологически активные добавки, однако в их состав входят различные жирные кислоты, и некоторые из них могут, наоборот, негативно влиять на сердце. БАД или безрецептурные источники омега-3 не могут гарантировать ни эффективность, ни безопасность применения. В отличие от других источников, омега-3 ПНЖК Омакор – это стандартизированный рецептурный препарат, безопасность которого хорошо изучена, а эффективность доказана. По сути, альтернативных источников омега-3 ПНЖК в России нет.

Изучение Омакора продолжается, ведется поиск новых лекарственных средств и методов лечения – для практического здравоохранения вопрос оптимизации лечебно-профилактических стратегий у пациентов с ХСН остается актуальным. ☺

Беседовала В. Павлова

# 2011



**25–27 мая**  
Москва,  
МВЦ «Крокус Экспо»

#### Уважаемые коллеги!

С 25 по 27 мая 2011 года в г. Москве в «Крокус Экспо» будет проходить III Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Медицинская диагностика – 2011». Форум является одним из крупнейших медицинских мероприятий в России, масштабным общенациональным проектом, объединяющим специалистов во всех областях диагностики, который ежегодно собирает около 4000 тысяч делегатов более чем из 70 регионов РФ и 14 стран мира. Форум является единственным мероприятием, объединяющим ключевые события в области диагностики человека в Российской Федерации:

- **V Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология–2011»** (включая совместное заседание с представителями Европейского конгресса радиологов — «Россия встречается с ECR»)
- **Всероссийская Конференция «Функциональная диагностика–2011»**
- **Международная специализированная выставка «МЕДдиагностика–2011»**

**III Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием**

# Медицинская диагностика

#### Организаторами проекта выступают:

- Общество специалистов по лучевой диагностике
- Общество интервенционных онкорадиологов
- Санкт-Петербургское радиологическое общество
- Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине
- Московское объединение медицинских радиологов
- Российское научное общество интервенционных кардиоангиологов
- Ассоциация медицинских физиков России
- Общество ядерной медицины
- Российское научное общество интервенционных радиологов и эндоваскулярных хирургов
- Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики (РАСФД)
- Российское общество холтеровского мониторинга и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ)
- Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики
- Первый московский государственный университет имени И. М. Сеченова
- Российский кардиологический научно-производственный комплекс (РКНПК) МЗ РФ
- Московский государственный стоматологический университет (МГМСУ)
- ГУ МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского
- Российская академия последипломного образования (РМАПО)
- Российский университет дружбы народов (РУДН)
- Центр синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков ФМБА России
- ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России
- ФГУ Главный военный клинический госпиталь (ГВКГ) им. Н. Н. Бурденко
- ФГУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
- ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН
- АНО «Национальный конгресс лучевых диагностов»
- Конгресс-оператор компания «МЕДИ Экспо»

#### При поддержке и участии:

- Министерства здравоохранения и социального развития РФ
- Торгово-промышленной палаты РФ,



Тел./факс: +7 (495) 721 88 66  
e-mail: expo@mediexpo.ru  
www.mediexpo.ru



**Р**иск инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов, у которых уже были транзиторные ишемические атаки (ТИА), но нет выявленных заболеваний коронарных артерий, приблизительно удваивается в сравнении с общей популяцией, показали результаты нового исследования.

У лиц в возрасте до 60 лет он увеличивался до 15 раз. Кроме того, смертность, связанная с инфарктом миокарда после ТИА, была в 3 раза выше, чем у пациентов, у которых не было ИМ.

«Учитывая, что заболевание коронарных артерий играет важную роль в смертности пациентов после ТИА, эти данные поддерживают существующее мнение, что осторожное внимание к первичному предотвращению заболевания коронарных артерий необходимо всем пациентам, у которых были ТИА, и что скрининг для бессимптомной ИБС может быть полезным у некоторых пациентов с ТИА», – заключают исследователи (Robert D. Brown, Department of Neurology at Mayo Clinic in Rochester, Minnesota). Сообщение опубликовано в онлайн-номере Stroke.

### Риск инфаркта миокарда удваивается после транзиторной ишемической атаки

Предыдущие исследования показали, что заболевания коронарных артерий – ведущая причина смерти за первые 5–10 лет после ТИА, которая составляет от 24% до 64% смертельных исходов, по сравнению с 12% до 28% смертельных исходов, приписанных инсульту, сообщают авторы.

Авторы использовали данные Rochester Epidemiology Project, идентифицировав когорту Рочестерских жителей, которые имели ТИА между 1985 и 1994 гг., и затем поперечные ссылки с жителями графства Olmstead, у которых был инфаркт миокарда между 1979 и 2006 гг., чтобы найти всех жителей, у которых был инфаркт миокарда после транзиторной ишемической атаки. Период наблюдения варьировался от 10 до целых 20 лет.

Оказалось, что средний ежегодный уровень ИМ после ТИА составлял 0,95%, или почти 1% ежегодно. Относительный риск для ИМ после ТИА был в два раза

выше, чем замеченный в общей популяции без ТИА, и этот риск сохранялся в течение длительного времени, сказал доктор Robert D. Brown. Кроме того, оказалось, что, «если вы моложе 60 лет и имеете ТИА, риск инфаркта миокарда поразительно увеличивается», – утверждает он.

Относительный риск для ИМ после ТИА: в общей популяции – 2,09; риск для ИМ в когорте ТИА в возрасте < 60 лет против общей популяции – 15,1.

Возраст, мужской пол и, возможно, как это ни парадоксально, использование липидснижающей терапии во время первой ТИА были независимыми факторами риска ИМ после ТИА.

Независимые факторы риска ИМ после ТИА: увеличение возраста (на 10 лет) – 1,51; мужской пол – 2,19; использование липидснижающей терапии во время ТИА – 3,10.

Источник: *Abbottgrowth.ru*



### Бессолевая диета не эффективна?

участниками исследования хлорида натрия оценивалось в начале и в конце наблюдения с помощью анализа мочи на содержание в ней соли в течение суток (дело в том, что весь съеденный нами NaCl выделяется с уриной примерно за 24 часа, так что это довольно точный метод).

После обработки результатов выяснилось неожиданное: чем меньше соли ел человек, тем выше была вероятность, что он станет жертвой сердечных болезней. А именно: 50 человек из той трети участников, что ела меньше всего NaCl (2,5 г в день), 24 из «средней» группы (3,9 г в день) и 10 из тех, кто съедал ежедневно по 6 г, умерли за время наблюдения от названных недугов. И хотя испытуемые из третьей группы, больше всего налегавшие на соль, имели в среднем слегка повышенное систолическое кровяное давление (1,71 мм повышения на каждые дополнительные 2,5 г соли в день), риск развития гипертонии у них был не больше, чем у прочих.

Ученые подчеркивают: если сдержанное потребление соли имеет целью предотвращение гипертонии, то такая диета не работает, о чем свидетельствуют полученные ими результаты.

Однако эксперты американских центров по контролю и профилактике заболеваний критически относятся к выводам бельгийских коллег. Так, медицинский директор центров Питер Брисс полагает, что исследование было слишком камерным, подопытные были относительно молоды (в среднем 40 лет на момент начала наблюдения), мало было и случаев заболевания сердечно-сосудистыми недугами.

В общем, делать какие-либо окончательные выводы рано, пишет Compulenta. Дебаты о влиянии соли на организм продолжаются.

Результаты исследования опубликованы в издании Journal of the American Medical Association.

Источник: *MIGnews.com*

**И**сследование, проведенное сотрудниками Левенского университета (Бельгия), показало, что бессолевая диета увеличивает риск смерти от инфаркта или инсульта и не предотвращает развития гипертонии.

Под наблюдением ученых находилось 3681 европеец среднего возраста, не страдавший гипертонией или сердечно-сосудистыми болезнями. Наблюдение велось в среднем 7,9 года. Потребление



## В Сети

### ИАПФ + БРА увеличивает риск развития гиперкалиемии и почечной недостаточности более чем в 2 раза

В медицинской практике и в клинических исследованиях показано, что комбинация ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) удваивают риск развития почечной недостаточности и гиперкалиемии по сравнению с монотерапией одним из этих препаратов, особенно у пожилых больных.

Результаты исследования были опубликованы онлайн в CMAJ. Исследователи оценивали уровень креатинина до и после начала терапии ИАПФ, БРА или их комбинацией у 24 000 пациентов старше 66 лет. Помимо повышения уровня креатинина, оказалось, что у 86% пациентов не было показаний для назначения комбинированной терапии. Как ранее указывалось, в исследование ONTARGET были рандомизированы 25 620 пациентов с ИБС или сахарным диабетом и другими кардиоваскулярными факторами риска старше 55 лет без признаков сердечной недостаточности для получения рамиприла или телмисартана, или комбинации этих препаратов. Период наблюдения составил 55 меся-



цев. Первичными конечными точками являлись увеличение уровня креатинина в 2 раза, развитие терминальной стадии ХПН, требующей диализа, общая смертность, развившиеся в течение 6 месяцев от начала терапии. Частота первичных конечных точек для 23 376 пациентов, принимавших один из препаратов, составила 2,4 события/1000 пациентов за 1 месяц, а для 1424 пациентов, принимавших комбинацию препаратов, – 5,2 события/1000 пациентов за 1 месяц. При сравнении комбинированной терапии с монотерапией отношение шансов развития первичных конечных точек составило 2,36 (95% ДИ 1,51–3,71), а гиперкалиемии – 2,42 (95% ДИ 1,36–4,32)

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

### Фолиевая кислота и риск атеросклероза

Снижает ли фолиевая кислота риск сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых людей? Основой для исследования послужил тот факт, что фолиевая кислота снижает уровень гомоцистеина в крови. (Высокий уровень гомоцистеина связан с повышенным риском тромбообразования, инфарктов и инсультов.) Однако исследование среди больных атеросклерозом не выявило какого-либо положительного эффекта фолиевой кислоты. Настоящее же исследование проводилось среди пожилых людей, имеющих высокий уровень гомоцистеина, но не страдающих явными ССЗ.

В исследовании под руководством Dr. Petra Verhoeve участвовали случайно отобранные 819 человек в возрасте от 50 до 70 лет, принимавшие ежедневно фолиевую кислоту или плацебо в течение 3 лет. Доза фолиевой кислоты составила 800 мг/сут, что вдвое превышает суточную норму для взрослых. Хотя уровень гомоцистеина снизился у испытуемых в среднем на 26%, на маркеры атеросклероза – толщину внутренней стенки сонных артерий и их эластичность – фолиевая кислота не оказала никакого воздействия.

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

### Аспирин для первичной профилактики: результаты нового метаанализа

Результаты нового метаанализа свидетельствуют, что прием аспирина для первичной профилактики снижает риск различных сердечно-сосудистых событий на 14%, а нефатального инфаркта миокарда – на 19% (см. табл.). Достоверного влияния на показатели общей смертности и инсульта не отмечено. Всего в метаанализ были включены 90 000 человек. Данный

метаанализ не выявил увеличения частоты желудочно-кишечных кровотечений при приеме аспирина. Частота кровотечений оценивалась в 9 исследованиях и колебалась от 0,3 до 4,5%. Однако лицам с повышенным риском кровотечений прием аспирина с целью первичной профилактики не рекомендуется.

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

Таблица. Результаты метаанализа

Конечные точки	Отношение шансов (95% ДИ)	P
Ишемическая болезнь сердца	0,85 (0,69–1,06)	0,154
Нефатальный ИМ	0,81 (0,67–0,99)	0,042
Различные сердечно-сосудистые события	0,86 (0,80–0,93)	0,001
Инсульт	0,92 (0,83–1,02)	0,116
Смертность от сердечно-сосудистых причин	0,96 (0,80–1,14)	0,619
Общая смертность	0,94 (0,88–1,01)	0,115

### Добавки кальция и сердечно-сосудистые осложнения

Новый, расширенный анализ сердечно-сосудистых рисков, ассоциированных с приемом добавок кальция, свидетельствует, что сообщавшийся ранее 30% риск инфаркта миокарда (ИМ), связанный с приемом добавок кальция, распространяется также и на его комбинацию с витамином D.

Комбинация кальция с витамином D используется миллионами людей в мире для снижения риска переломов. Однако эта стратегия должна быть пересмотрена из-за наличия доказательств 20-процентного повышения риска ИМ и инсульта у пациентов, использующих данную комбинацию. Результаты исследования были опубликованы в журнале BMJ.

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



## Кораксан® – революция в лечении ХСН

На Европейском конгрессе кардиологов в Стокгольме президент Европейского общества кардиологов Мишель Комажда сообщил: «Сегодня впервые, через двадцать лет после ИАПФ и через десять лет после бета-адреноблокаторов, у нас есть новый препарат для продления жизни наших пациентов с хронической сердечной недостаточностью – Кораксан®».

ХСН – широко распространенная и растущая проблема здравоохранения и экономики: только в России ХСН страдают 8 млн человек, около 10% всех госпитализаций связано с развитием или прогрессированием этого заболевания, и половина пациентов с ХСН умирают в течение 4 лет. При ХСН нарушается сократительная функция сердца, что приводит к снижению объема циркулирующей крови, необходимого для обеспечения потребностей организма. При данной патологии ЧСС имеет самостоятельное значение, как фактор, влияющий на продолжительность жизни,

а также является независимым фактором риска осложнения течения заболевания. Кораксан® – инновационный препарат, который в настоящее время применяется для лечения пациентов со стенокардией, так как облегчает симптомы заболевания, уменьшает ишемию миокарда и снижает риск коронарных событий.

Исследование SHIFT доказало, что Кораксан® улучшает прогноз у пациентов с ХСН. Результаты показали, что Кораксан® на 18% уменьшает риск развития первичной конечной точки, включающей смерть от ССЗ или госпитализацию по поводу ХСН. Кроме того, Кораксан® уменьшает риск смерти от ХСН более чем на одну четверть (26%) и риск госпитализации по поводу ХСН на такую же величину. Снижение риска в группе Кораксана® наблюдалось уже через 3 месяца лечения, несмотря на тот факт, что пациенты получали самую современную и оптимальную терапию ХСН, рекомендованную ведущими экспертами в этой области (бета-адреноблокаторы, инги-

биторы ангиотензин-превращающего фермента, диуретики и антагонисты альдостерона). Кроме того, SHIFT – первое исследование, в котором подтверждено, что изолированное уменьшение ЧСС с помощью Кораксана® снижает риск смерти или госпитализации по поводу ХСН. Это подтверждает, что уровень ЧСС играет ключевую роль в прогрессировании заболевания.

Учитывая революционность полученных данных, эксперты Российского общества специалистов по сердечной недостаточности рекомендуют включать Кораксан® в стандартную терапию пациентов с ХСН и ЧСС 70 уд/мин и более независимо от предшествующей терапии. Очевидно, что в будущем Кораксан® будет включен и в рекомендации по лечению ХСН как в совместной терапии с бета-адреноблокаторами, так и в качестве альтернативы при их непереносимости или противопоказаниях.

*Источник: пресс-релиз компании ПАО «Лаборатории Сервье»*

## Philips и Corindus объединяют усилия в разработке роботизированных систем для интервенционной кардиологии

Компании Philips и Corindus Inc. объявили о подписании соглашения о сотрудничестве, в соответствии с которым в портфель решений Philips для интервенционной кардиологии войдет роботизированная система для малоинвазивных операций обструкции коронарных артерий (также известных как чрескожное коронарное вмешательство). Сотрудничество с компанией Corindus, специализирующейся на разработке роботизированных систем для интервенционной кардиологии (Corindus CorPath 200 и CorPath PRECISE), позволит компании Philips не только расширить экспертизу, но и укрепить лидирующие позиции на рынке систем интервенционной визуализации и медицинской информатики.

На сегодняшний день тенденция к проведению малоинвазивных операций с использованием систем визуализации

продолжает укрепляться. При этом врачи должны иметь возможность постоянно контролировать ход операции и принимать решения на основании самой полной информации о состоянии пациента, поэтому высокое качество визуализации приобретает особенное значение.

«Благодаря тесному сотрудничеству с клиниками и другими производителями медицинских решений мы стремимся развивать комплексные интегрированные интервенционные решения и методы малоинвазивных операций с использованием систем визуализации, – сказал Стив Русковски, генеральный директор Philips «Здравоохранение». – Персонализированное и малоинвазивное лечение – путь к обеспечению комфорта пациента. Мы уверены, что решения Corindus для проведения чрескожного коронарного вмешательства

помогут существенно снизить нагрузку на кардиологов и обеспечить уход за пациентами на высоком уровне».

«За последние 30 лет абсолютно все в лаборатории катетеризации, от рентген-аппарата до стента или контрастного вещества, прошло существенный путь развития. Однако сам процесс проведения операции во многом остался неизменным, – сказал Дэвид Хандлер, президент и генеральный директор компании Corindus. – Мы рады, что сможем обеспечить применение роботизированных технологий удаленного доступа в сфере интервенционной кардиологии. Нашей конечной целью является развитие этой сферы медицины, и партнерство с Philips расширит возможности в развитии интегрированных технологий и поможет добиться поставленной цели».

*Источник: пресс-релиз компании Philips*

## Программа ATHENA: бета-блокаторы в лечении ИБС в рутинной практике

По данным Федеральной службы государственной статистики, по состоянию на 2009 г. в Российской Федерации насчитывалось 31,3 млн пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, из них 7,16 млн с ишемической болезнью сердца (ИБС). Смертность от ИБС составляет 25% от общей смертности. Данной патологией страдает каждый четвертый мужчина в возрасте старше 44 лет. Учитывая, что частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя является одним из основных показателей, определяющих прогноз и смертность при ИБС, большой интерес представляет частота достижения целевого уровня ЧСС покоя на фоне терапии бета-блокаторами в российской популяции пациентов со стабильной стенокардией. В России же недостаточно работ, которые бы обобщали

сведения о применении бета-блокаторов для лечения ИБС и его результатах в рутинной практике. Необходимые данные планируется получить в рамках эпидемиологической программы «Достижение целевого уровня частоты сердечных сокращений в покое у пациентов со стабильной стенокардией и артериальной гипертензией на фоне терапии бета-блокаторами в рутинной практике» ATHENA, проводимой компанией «АстраЗенека».

Программа ATHENA нацелена на изучение текущей терапии бета-блокаторами пациентов с ИБС и сопутствующей артериальной гипертензией в рутинной клинической практике в России, а именно: определение доли пациентов, достигающих целевого уровня ЧСС в покое, на фоне терапии бета-блокаторами; вы-

явление средних доз принимаемых бета-блокаторов у этих пациентов; сравнение качества жизни пациентов, достигнувших и не достигнувших целевого уровня ЧСС покоя на фоне терапии бета-блокаторами.

Стартовое совещание эпидемиологической программы ATHENA состоялось 28 марта 2011 г. В программе будут участвовать 20 центров из Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Саратова, Ульяновска, Краснодара и Ростова-на-Дону. Национальным координатором является профессор Ж.Д. Кобалава, заведующая кафедрой кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР Российского университета дружбы народов.

*Источник:  
пресс-релиз компании «АстраЗенека»*

## Препарат нового поколения для лечения легочной гипертензии

Компания Байер в рамках проходившего в Москве 11–13 апреля 2011 г. XVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» представила новый ингаляционный препарат для лечения легочной гипертензии.

Легочная гипертензия представляет собой серьезную медицинскую проблему, так как, несмотря на успехи современной медицины, до сих пор является заболеванием со смертельным исходом. До недавнего времени в России не существовало препаратов, способных эффективно бороться с легочной гипертензией и продлевать жизнь пациента. Сегодня такие препараты есть и в арсенале российских врачей.

Вентавис (международное непатентованное наименование – илопрост) является раствором для ингаляций. Необходимую дозу препарата пациент получает, вдыхая лекарство в виде аэрозоля через небулайзер. Вентавис предназначен для лечения легочной гипертензии средней и тяжелой степени тяжести в следующих случаях: идиопатическая (первичная) легочная артериальная гипертензия, семейная легочная артериальная гипертен-

зия; легочная артериальная гипертензия, обусловленная заболеваниями соединительной ткани или действием лекарственных средств или токсинов; легочная гипертензия вследствие хронических тромбозов и/или эмболий легочной артерии при отсутствии возможности хирургического лечения. Российские медики, ознакомившись с мировой практикой применения Вентависа, высоко оценили его свойства.

«Проблема легочной гипертензии в России существовала всегда, – сказала в своем выступлении на симпозиуме д.м.н., профессор Ирина Евгеньевна Чазова. – В настоящее время больных легочной гипертензией в стране едва ли не больше, чем больных с сердечной недостаточностью. Однако до недавнего времени этому заболеванию не уделялось должного внимания из-за отсутствия необходимых лекарств. Теперь такие препараты есть, они зарегистрированы в России. Надеемся, что теперь легочная гипертензия войдет в список приоритетных направлений Минздравсоцразвития, а помощь больным легочной гипертензией возьмет на себя государство».

Положительную оценку Вентавису также дала научный сотрудник отдела системных гипертензий РКНПК МЗ РФ, к.м.н. Тамила Витальевна Мартынюк: «Легочная гипертензия – серьезное заболевание, причем средняя продолжительность жизни пациента после установления диагноза обычно составляла чуть больше трех лет. Но сейчас ситуация меняется, появился жизненно спасающий и продлевающий жизнь препарат – Вентавис, который зарегистрирован в нашей стране. Пока нет российского опыта его применения, но мировой опыт свидетельствует, что препарат обладает высокой эффективностью, сохраняет жизнь и значительно повышает ее качество. Если выживаемость в течение года пациентов с легочной гипертензией на фоне стандартной терапии в среднем составляет 60%, то при использовании Вентависа в течение года выживает около 90% пациентов, причем такое влияние на прогноз сохраняется и к третьему, и к пятому году наблюдения».

*Источник: пресс-релиз компании Bayer*



# Место антагонистов рецепторов ангиотензина II в лечении хронической сердечной недостаточности: итоги программы CHARМ

Д.м.н. И.В. ЖИРОВ

*Несмотря на впечатляющие успехи современной кардиологии, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается ее «ахиллесовой пятой». Существенное снижение летальности от сердечно-сосудистых заболеваний, достигнутое за последние три десятилетия в большинстве индустриальных стран, не сопровождалось уменьшением летальности от ХСН и частоты госпитализаций по этой причине.*

Частично этот феномен объясняется увеличением средней продолжительности жизни. По данным Фремингемского исследования, частота ХСН удваивается каждое десятилетие. Повторная декомпенсация ХСН в течение 6 лет наблюдения отмечается у 60–70% пациентов [1]. Таким образом, разработка новых эффективных способов лечения хронической сердечной недостаточности остается актуальной задачей современного здравоохранения.

## Обоснование возможности применения антагонистов рецепторов ангиотензина II при ХСН

С момента появления нового класса лекарственных препаратов – антагонистов рецепторов ангиотензина II 1 типа (АРА) – их эффективность изучается при ХСН как в качестве монотерапии (как альтернатива ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)), так и в комбинации с ИАПФ. Использование АРА обеспечивает дополнительную блокаду действия ангиотензи-

на II (АП), поскольку существуют альтернативные (не связанные с АПФ) пути образования данного вещества. При приеме ИАПФ определенная часть АП продолжает синтезироваться в организме [2]. Применение АРА блокирует эффекты АП вне зависимости от способа его образования. Кроме того, АРА оказывают опосредованное стимулирующее влияние на рецепторы 2 типа к АП, что может вести к дополнительному вазодилатирующему действию [3]. Ряд побочных эффектов ИАПФ, таких как кашель и ангионевротический отек, связаны с повышенным содержанием брадикинина, поскольку ИАПФ также тормозят деградацию кининов [4]. Вместе с тем ряд благоприятных клинических эффектов ИАПФ связан именно с брадикинином [4]. Назначение АРА позволяет нивелировать эти побочные явления без снижения клинической эффективности. При хорошей переносимости ИАПФ наиболее целесообразной стратегией является добавление АРА к ИАПФ, так как при этом уменьшение биораспада брадикинина сохраняется и обе-

спечивается дополнительная блокада системы «ренин – ангиотензин – альдостерон».

## Программа CHARМ

Программа CHARМ (The Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) состояла из трех независимых клинических исследований [5]. В исследовании CHARМ-Added изучали эффективность кандесартана у пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) < 40%, уже получавших ИАПФ. В проекте CHARМ-Alternative определяли эффективность кандесартана у пациентов с ФВЛЖ < 40% с переносимостью ИАПФ. Наконец, в исследовании CHARМ-Preserved вошли пациенты с ФВЛЖ > 40% вне зависимости от приема ИАПФ (рис. 1). После завершения проекта был проведен композитный анализ полученных результатов, объединенных в рамках проекта CHARМ-Overall.

Клинико-демографические показатели пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

В таблице 2 приведены особенности базовой терапии больных, принимавших участие в исследовании.

## Исследование CHARМ-Added

Целью исследования CHARМ-Added явилось определение эффективности кандесартана при его добавлении к терапии ИАПФ [6]. Пациенты (n = 2548) были рандомизированы в группы плацебо





или кандесартана (целевая доза 32 мг/сут). Критерии включения в исследование: ФВЛЖ < 40%, II–IV класс ХСН по NYHA, прием ИАПФ в постоянной дозировке в течение как минимум 30 дней. Средний срок наблюдения составил 41 месяц, в течение которого все больные продолжали получать ИАПФ.

Выявлено достоверное снижение сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу ХСН (первичная конечная точка) в группе кандесартана по сравнению с плацебо (отношение шансов 0,85; 95% доверительный интервал 0,75–0,96;  $p = 0,011$ ). Данное улучшение выявлялось через 6 месяцев терапии и прослеживалось в течение всего периода наблюдения (рис. 2).

На фоне приема кандесартана также достоверно уменьшалось количество пациентов, перенесших инфаркт миокарда ( $p = 0,012$ ). Аналогичное благоприятное действие отмечалось в отношении всех вторичных точек (рис. 3).

Кроме того, прием кандесартана уменьшал риск возникновения сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу ХСН (первичной конечной точки) во всех подгруппах в зависимости от терапии без доказательств гетерогенности действия. Интересно, что по сравнению с результатами исследования Val-HeFT благотворное действие кандесартана в большей степени выявлялось у пациентов, которые дополнительно получали бета-адреноблокаторы (рис. 4).

### Программа CHARM

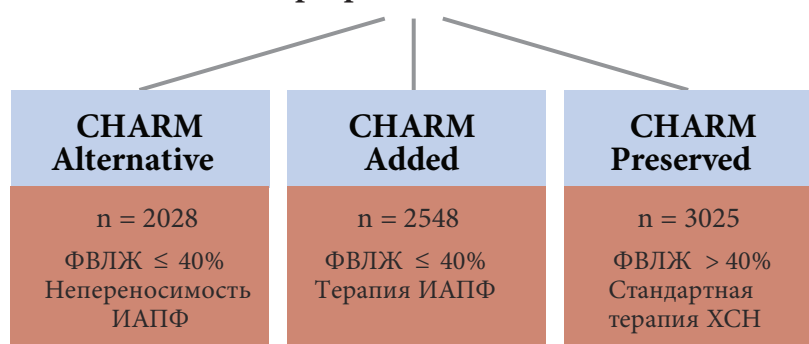


Рис. 1. Общая структура программы CHARM

Таким образом, добавление АРА кандесартана к ИАПФ у пациентов с ХСН и ФВЛЖ < 40% проявляется снижением частоты сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу ХСН, а также вторичных конечных точек вне зависимости от особенностей исходной терапии.

### Исследование CHARM-Alternative

В исследовании CHARM-Alternative изучали эффективность кандесартана у пациентов с непереносимостью ИАПФ [7]. В него были включены 2028 пациентов, удовлетворяющих следующим критериям: ФВЛЖ < 40%, II–IV функциональный класс ХСН по NYHA, непереносимость ИАПФ. Пациенты были рандомизированы в группы плацебо или кандесартана (целевая доза 32 мг/сут). Средний срок наблюдения составил 33,7 месяца. Первичная конечная точка в данном исследовании

была такой же, как и в предыдущем проекте.

Кандесартан достоверно уменьшал риск наступления сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу ХСН по сравнению с плацебо (33% и 40% соответственно, отношение шансов 0,77; 95% ДИ 0,67–0,89;  $p = 0,004$ ). Достоверность различий была достигнута в основном за счет уменьшения госпитализаций по поводу ХСН ( $p < 0,0001$ ), хотя наблюдалась тенденция к снижению сердечно-сосудистой смертности ( $p = 0,072$ ) (рис. 5).

Риск наступления инфаркта миокарда также был достоверно ниже в группе кандесартана ( $p = 0,025$ ). Благоприятные изменения были отмечены для всех вторичных конечных точек. Они проявлялись почти сразу после начала лечения и прослеживались в течение всего срока наблюдения (рис. 6).

Таким образом, результаты исследования CHARM-Alternative еще раз доказали клиническую целе-

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов в программе CHARM (M. Pfeffer и соавт., 2003)

Характеристика пациентов	Alternative, n = 2028	Added, n = 2548	Preserved, n = 3023	Overall, n = 7599
Средний возраст, лет	67	64	67	66
Женщины, %	32	21	40	32
ФК ХСН по NYHA, %				
II	48	24	60	45
III	49	73	38	52
IV	3	3	2	3
Средняя ФВЛЖ	30	28	54	39
Анамнез, %				
Инфаркт миокарда	61	56	44	53
Сахарный диабет	27	30	28	28
Артериальная гипертония	50	48	64	55
Фибрилляция предсердий	25	26	29	27



Таблица 2. Характеристика базовой терапии пациентов в программе SHARM (М. Pfeffer и соавт., 2003)

Классы препаратов, %	Alternative, n = 2028	Added, n = 2548	Preserved, n = 3023	Overall, n = 7599
ИАПФ	0	100	19	41
Бета-блокаторы	55	56	56	55
Диуретики	86	90	75	83
Спиронолактон	24	17	12	17
Сердечные гликозиды	46	58	28	43
Аспирин	58	52	58	56
Гиполипидемические средства	41	41	42	42

сообразность и необходимость использования АРА при переносимости ИАПФ.

### Исследование SHARM-Preserved

В исследовании SHARM-Preserved изучали эффективность добавления кандесартана к стандартной терапии ХСН у пациентов с сохраненной ФВЛЖ (> 40%) [8].

Критериями включения служили: ФВЛЖ > 40%, II–IV класс ХСН по NYHA, наличие хотя бы одной госпитализации в связи с заболеваниями сердца. В исследовании участвовали 3023 человека. Пациенты были рандомизированы в группы плацебо или кандесартана (целевая доза 32 мг/сут). Средний срок наблюдения составил 36,6 месяца. В каждой из групп ИАПФ

получали менее чем 20% пациентов. Первичная конечная точка не различалась по сравнению с другими исследованиями в рамках программы.

По сравнению с результатами проектов SHARM-Added и SHARM-Alternative в исследовании SHARM-Preserved не выявлено достоверных различий по частоте наступления сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу ХСН между группами кандесартана и плацебо (22,0% и 24,3% соответственно, нескорректированное отношение шансов 0,89; 95% ДИ 0,77–1,03; p = 0,12). Тем не менее наблюдалась тенденция к уменьшению частоты госпитализаций в связи с ХСН (p = 0,072). Каких-либо различий по вторичным конечным точкам между группами не выявлено (рис. 7).

Отмечено также достоверное снижение новых случаев развития сахарного диабета на фоне использования кандесартана (отношение шансов 0,60; 95% ДИ 0,41–0,86; p = 0,005). Таким образом, у больных с клиническими проявлениями ХСН и ФВЛЖ > 40% применение кандесартана по сравнению с плацебо в умеренной степени снижает частоту госпитализаций по поводу ХСН.

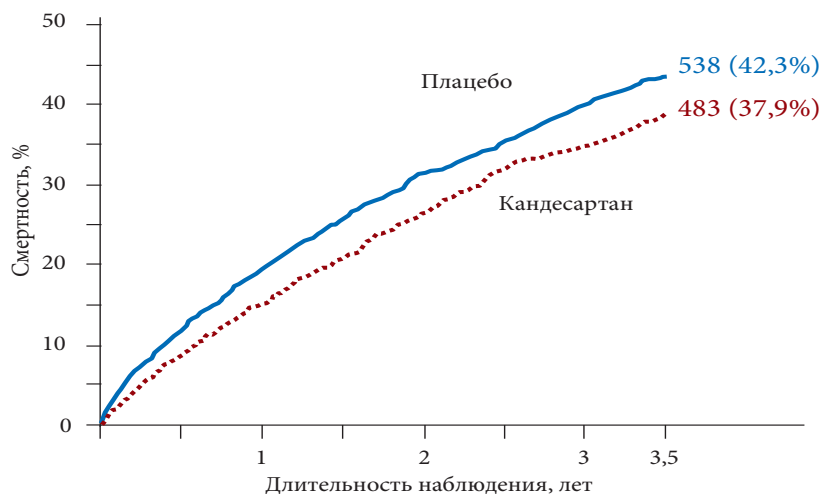


Рис. 2. SHARM-Added: сердечно-сосудистая смертность и госпитализация по поводу ХСН

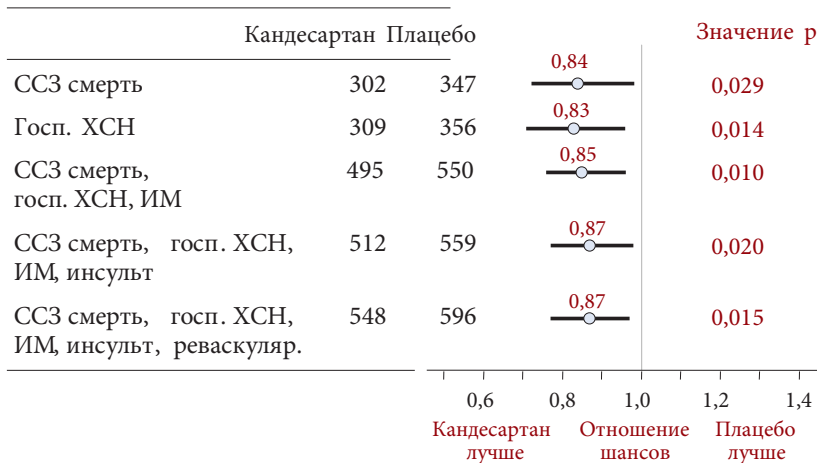


Рис. 3. SHARM-Added: вторичные конечные точки

### Программа SHARM-Overall

Был проведен комбинированный анализ результатов всех трех исследований [9]. В него были включены данные, полученные у 7601 пациента, принимавшего кандесартан или плацебо. Средний срок наблюдения составил 37,7 месяца. Хотя во всех исследованиях программы использовалась комбинированная конечная точка, состоящая из сердечно-сосудистой



смертности и госпитализации по поводу ХСН, первичной конечной точкой в проекте CHARM-Overall являлась общая смертность.

Всего за период наблюдения от всех причин умерли 23,3% пациентов в группе кандесартана и 24,9% в группе плацебо (нескорректированное отношение шансов 0,91; 95% ДИ 0,83–1,00;  $p = 0,055$ ) (рис. 8). Снижение смертности в группе кандесартана было обусловлено уменьшением частоты сердечно-сосудистой смертности (18,2% против 20,3% соответственно, отношение шансов 0,88; 95% ДИ 0,79–0,97;  $p = 0,012$ ). Это улучшение (как для общей, так и для сердечно-сосудистой смертности) определялось уже в первые 6 месяцев терапии и продолжалось в течение всего периода наблюдения. Снижение смертности было достоверным для пациентов с ФВЛЖ  $\leq 40\%$  ( $p = 0,018$  для общей смертности и  $p = 0,005$  для сердечно-сосудистой смертности). Тем не менее показано, что между тремя исследованиями отсутствует какая-либо гетерогенность по показателям общей смертности. Прием кандесартана ассоциировался с достоверным снижением частоты сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций в связи с ХСН по результатам всех трех исследований (30,2% против 34,5%,  $p = 0,0001$ ) (рис. 9).

В исследовании CHARM-Overall также получены доказательства хорошей переносимости кандесартана, хотя количество пациентов, выбывших досрочно, в основных группах было выше по сравнению с плацебо (причины: гипотензия – 132 против 66, повышение уровня креатинина в сыворотке – 234 против 115, гиперкалиемия – 85 против 21). Использование кандесартана приводило к достоверному снижению частоты новых случаев сахарного диабета (отношение шансов 0,78; 95% ДИ 0,64–0,96;  $p = 0,02$ ).

Комбинированный анализ трех исследований в рамках CHARM-Overall показал, что добавление кандесартана к стандартной терапии ИАПФ позволяет значимо снизить показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

		Кандесартан	Плацебо
Бета-блокатор	Да	223/702	274/711
	Нет	260/574	264/561
Целевые дозы ИАПФ	Да	232/643	275/648
	Нет	251/633	263/624
Все пациенты		483/1276	538/1272

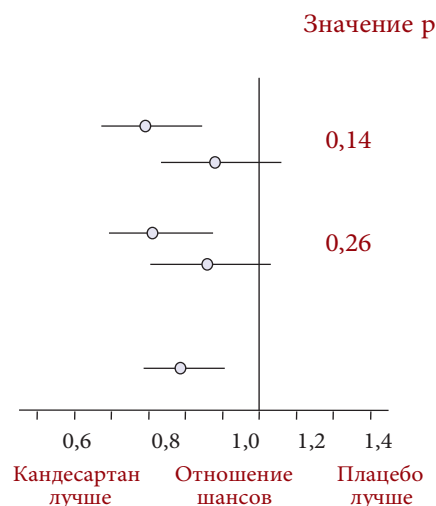


Рис. 4. CHARM-Added: сердечно-сосудистая смертность и госпитализация по поводу ХСН в предварительно определенных подгруппах

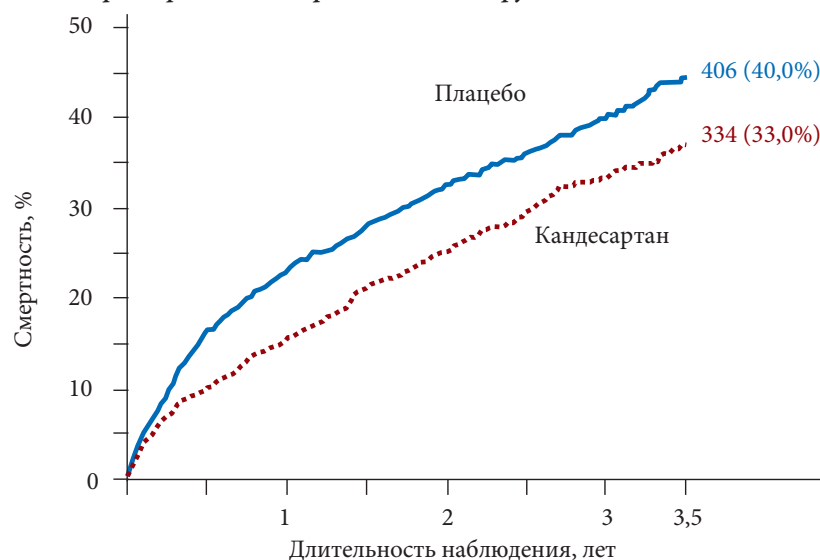


Рис. 5. CHARM-Alternative: сердечно-сосудистая смертность и госпитализация по поводу ХСН

	Кандесартан	Плацебо
ССЗ смерть	219	252
Госп. ХСН	207	286
ССЗ смерть, госп. ХСН, ИМ	353	420
ССЗ смерть, госп. ХСН, ИМ, инсульт	369	432
ССЗ смерть, госп. ХСН, ИМ, инсульт, реваскуляра.	369	432

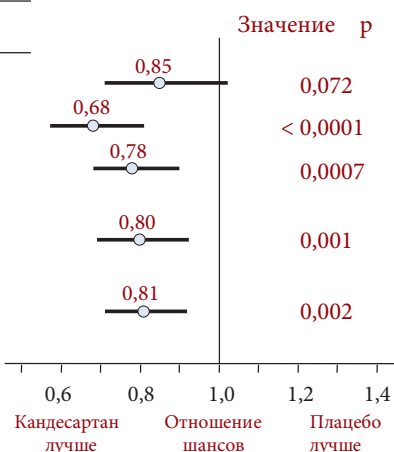
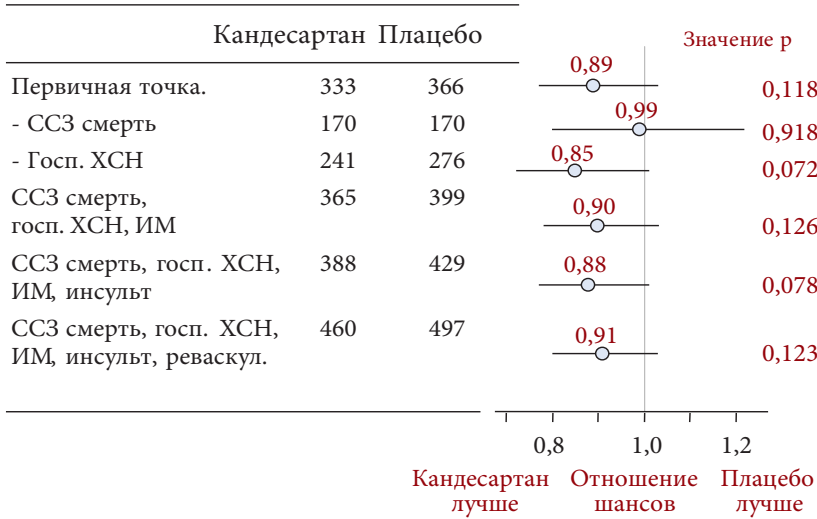


Рис. 6. CHARM-Alternative: вторичные конечные точки



### Дополнительный анализ результатов программы SHARM

Для определения влияния кандесартана на функцию крупных артерий проводили изучение параметров неинвазивной гемодинамики у 30 пациентов из группы кандесартана и 34 пациентов из группы плацебо [10]. Используя калиброванную тонометрию и доплеровское исследование аортального кровотока, рассчитывали типовой импеданс (отношение давления в сонной артерии и аортального кровотока в раннюю систолу). Общая артериальная податливость измерялась с использованием метода диастолической площади. Исследование проводили через 6 и 14 месяцев после начала терапии. Показатели сердечного выброса и периферического сопротивления между группами не различались. Снижение центрального пульсового давления в группе кандесартана ( $57 \pm 20$  против  $67 \pm 17$  мм рт. ст.,  $p = 0,043$ ) сопровождалось уменьшением типового импеданса ( $200 \pm 78$  против  $240 \pm 74$  дин  $\text{с}/\text{см}^5$ ,  $p = 0,039$ ) и увеличением общей артериальной податливости ( $1,87 \pm 0,70$  против  $1,47 \pm 0,48$  мл/мм рт. ст.,  $p = 0,008$ ). При стратификационном анализе в зависимости от ФВЛЖ ( $< 40\%$  /  $> 40\%$ ) были получены аналогичные результаты. Следовательно, терапия кандесартаном улучшает функциональное состояние крупных артерий.

Рис. 7. SHARM-Preserved: первичная и вторичная конечные точки

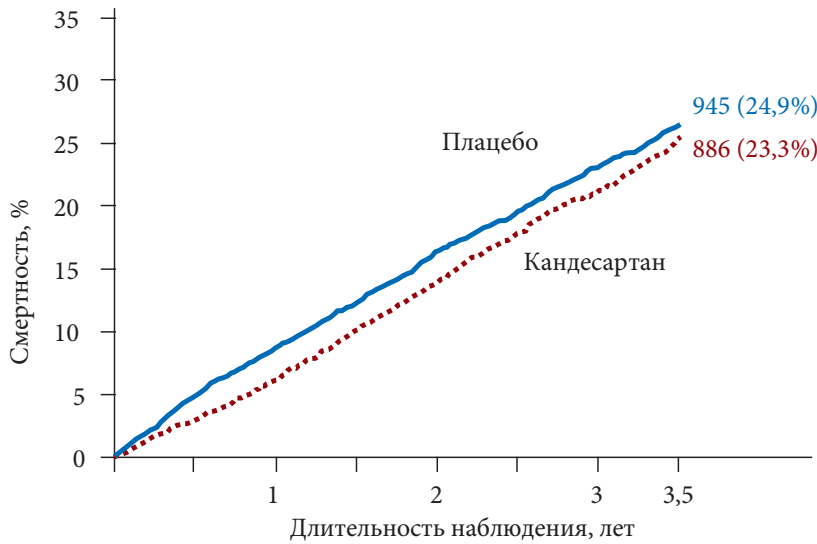


Рис. 8. SHARM-Overall: общая смертность

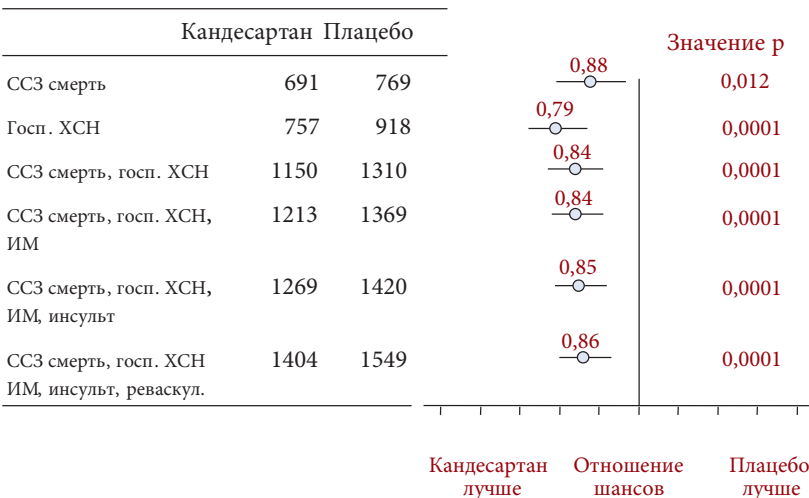


Рис. 9. SHARM-Overall: конечные точки

При регрессионном анализе после корректировки по возможным причинным факторам (демографические показатели, тяжесть заболевания, курение, особенности сочетанной терапии) показано, что хорошая приверженность к лечению (прием  $> 80\%$  назначенного врачом препарата) ассоциировалась с достоверно меньшей общей смертностью у всех пациентов, включенных в программу SHARM (отношение шансов 0,65; 95% ДИ 0,57–0,75;  $p < 0,0001$ ) [11]. Показано, что уменьшение ФВЛЖ на каждые 10% приводило к увеличению показателя общей смертности на 39% (отношение шансов 1,39; 95% ДИ 1,32–1,46) [12].



Также показано, что эффективность кандесартана не зависит от исходного уровня гемоглобина [13].

### Итоги программы SHARM

По результатам исследования ELITE II, в которое было включено 3152 пожилых пациента с ХСН, не выявлено преимуществ АРА лозартана по сравнению с ИАПФ каптоприлом по показателю общей смертности [14].

В исследовании OPTIMAAL [15] также проводилось сравнительное изучение лозартана и каптоприла у пациентов после инфаркта миокарда с ХСН или дисфункцией ЛЖ. После среднего срока наблюдения 2,7 лет смертность между двумя группами достоверно не различалась ( $p = 0,07$ ).

Результаты проекта VALIANT, разработанного с целью сравнения эффективности валсартана и каптоприла у пациентов после инфаркта миокарда, осложненного сердечной недостаточностью или дисфункцией ЛЖ, показали, что эффективность этих лекарственных средств

не различается (отношение шансов для валсартана составило 0,98;  $p = 0,62$ ) [16].

Проект Val-HeFT – исследование, наиболее близкое по критериям включения и характеристикам пациентов к SHARM-Added. В нем сравнивалась эффективность добавления АРА валсартана к стандартной терапии у 5010 пациентов с ХСН [17]. Показатель смертности достоверно не изменился, однако использование валсартана позволило достоверно уменьшить частоту госпитализаций по поводу ХСН ( $p = 0,001$ ). Следует отметить, что этот эффект был наиболее выраженным у пациентов, которые исходно не принимали ИАПФ.

Программа SHARM включила в себя максимально возможное количество комбинаций различных факторов, встречающихся у пациентов с ХСН в реальной практике. Результаты исследования SHARM-Alternative убедительно доказали, что при непереносимости ИАПФ назначение АРА кандесартана приводит к благоприятным долгосроч-

ным клиническим результатам и характеризуется хорошей переносимостью.

Наиболее впечатляющие результаты получены в исследовании SHARM-Added. Добавление кандесартана к терапии ИАПФ ведет к дальнейшему снижению не только госпитализаций по причине ХСН, но и показателя сердечно-сосудистой смертности.

Таким образом, у пациентов с ХСН и ФВЛЖ  $< 40\%$  блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с применением АРА кандесартана и ИАПФ обеспечивает дополнительные клинические преимущества и улучшает прогноз заболевания. У пациентов с менее выраженным нарушением функции левого желудочка кандесартан благоприятно изменяет метаболический профиль (снижение числа новых случаев сахарного диабета). Для определения влияния препарата на среднесрочный и долгосрочный прогноз заболевания требуется проведение дополнительных исследований. ☺

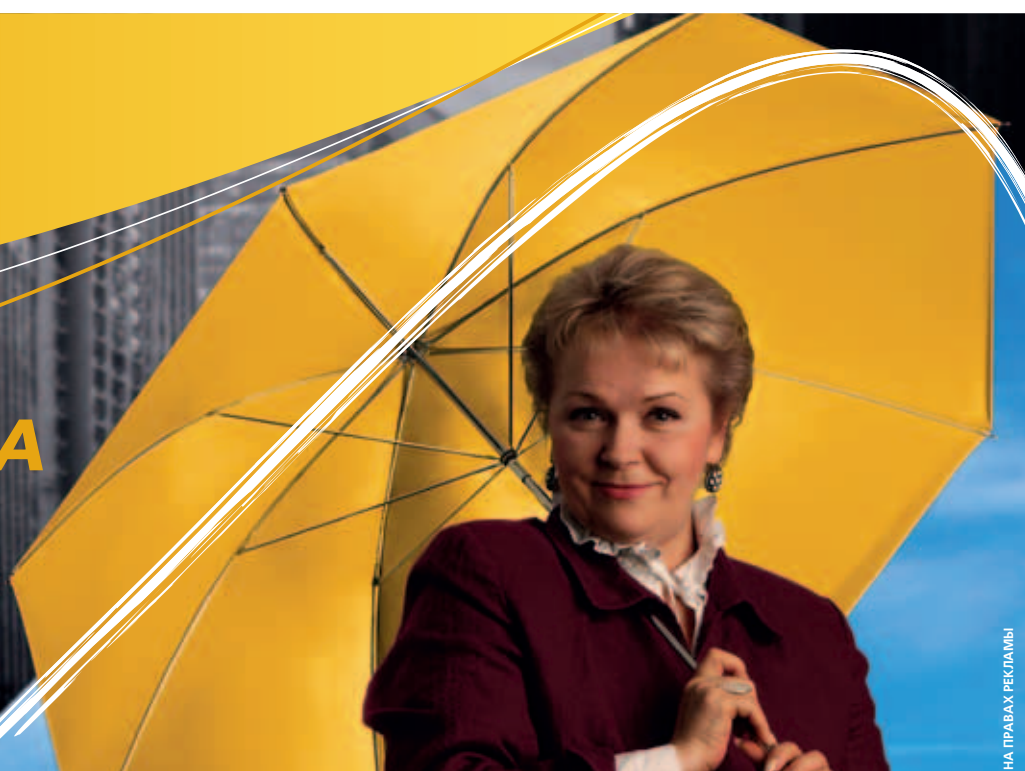
Литература  
→ С. 85

**Атаканд**<sup>®</sup>  
кандесартана  
цилсексетил



**Атаканд**<sup>®</sup>  
**ПЛЮС**  
кандесартана цилсексетил –  
гидрохлортиазид

**ЗАЩИТА  
от ДАВЛЕНИЯ!**



НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

■ **УВЕРЕННЫЙ КОНТРОЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ БОЛЕЕ 24 ЧАСОВ<sup>1,2</sup>**

**Литература:**

1. Инструкция по применению препарата Атаканд; 2. Lacourciere Y. et. al. Am J Hypertens 1999; 12:1181-7;

Имеются противопоказания и побочные эффекты. Перед применением ознакомьтесь с полным текстом инструкции.

125284, Россия, Москва, ул. Беговая, д. 3, стр. 1, тел.: (495) 799 56 99, факс: (495) 799 56 98  
[www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru)

ATA 139-02-10

Регистрационный номер препарата Атаканд № 014373/01 от 16.01.2004

Регистрационный номер препарата Атаканд плюс № ЛСР 001340/08 от 29.02.2008

**АстраЗенка**  
[www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru)



# Все ли бета-адреноблокаторы одинаково эффективны? Место карведилола в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Д.м.н., проф. С.Н. ТЕРЕЩЕНКО, д.м.н. И.В. ЖИРОВ,  
к.м.н. Е.Н. ХОСЕВА

*За прошедшие несколько десятилетий в кардиологии произошли серьезные изменения, которые значительно обогатили арсенал имеющихся лечебно-профилактических методов.*

Внедрение в практику тромболитической терапии, кардиоинтервенционных процедур, разработка новых способов хирургического лечения сердечно-сосудистых заболеваний позволили значительно изменить структуру заболеваемости и смертности, значимо улучшить прогноз в различных группах пациентов. Вместе с тем основные проблемы современной кардиологии – артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, дислипидемия – еще далеки от своего полного разрешения. Поэтому создание новых эффективных, безопасных и экономически выгодных способов лечения является чрезвычайно актуальной задачей.

Бета-адреноблокаторы – фармакологическая группа, показавшая свою несомненную эффективность на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. Вместе с тем эта группа чрезвычайно разнородна, и отдельные ее представители значительно различаются между собой по безопасности и переносимости. Бета-блокатор третьего поколения карведилол является лекарственным средством с наилучшим клиническим профилем и дополнительными преимуществами, выделяющими его из всей группы.

## Особенности фармакологического действия

Карведилол – конкурентный ингибитор бета1-адренорецепторов (константа диссоциации (КД) – 0,8 нмоль/л), бета2-адренорецепторов (КД – 1 нмоль/л), альфа1-адренорецепторов (КД – 11 нмоль/л) без внутренней симпатомиметической активности [1, 2]. Карведилол представляет собой рацемат двух энантиомеров (R+ и S- форм). Блокада альфа1-рецепторов является следствием действия обоих энантиомеров, блокада бета-рецепторов связана с эффектами S- формы [3].

Основные фармакодинамические эффекты карведилола:

### адренергическая активность:

- вазодилатация вследствие блокады альфа1-рецепторов (при длительной терапии выражена незначительно) [4];
- снижение уровня метаболизма норадреналина в тканях сердца [5];
- снижение потребности миокарда в кислороде вследствие блокады бета-адренорецепторов [4];

### влияние на гемодинамику:

- достоверное повышение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) [6];
- достоверное снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) [7];

- достоверное снижение артериального давления (АД) и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [8];

- достоверное повышение ударного объема (УО) без влияния на сердечный индекс (СИ) [9];

### влияние на сердечное ремоделирование:

- достоверное уменьшение конечно-диастолического размера (КДР) и конечно-систолического размера КСР [10];

### кардиопротективное действие:

- достоверное уменьшение вариабельности ЧСС и интервала QT [11];
- антиоксидантное действие как у здоровых добровольцев [12], так и у пациентов с различными заболеваниями сердца и сосудов [13–15];
- антиапоптотическое действие in vitro и на экспериментальных моделях [16];
- антипролиферативное действие в отношении гладкомышечных клеток крупных артерий в исследованиях in vitro [17];

### другие эффекты:

- достоверное улучшение почечного кровотока [18];
- достоверное улучшение функции эндотелия [19];
- достоверное повышение содержания в плазме сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) [20];
- достоверное уменьшение уровней интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) [21].



## Хроническая сердечная недостаточность

В рамках US Carvedilol Heart Failure Program было проведено четыре двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследования, в которые были включены пациенты с ХСН ишемической и неишемической патологии и различной тяжестью заболевания (II–IV функциональный класс (ФК) по NYHA). Комбинированный анализ этих исследований (всего 1094 пациента) [22] показал, что на фоне использования 12,5–100 мг карведилола в сутки общая смертность была достоверно ниже по сравнению с плацебо (3,2% и 7,8% соответственно, снижение относительного риска (ОР) 65%,  $p < 0,001$ ). Одновременно в основной группе было выявлено достоверное снижение госпитализации по любой сердечно-сосудистой причине по сравнению с плацебо (снижение ОР 27%,  $p = 0,036$ ). В двух исследованиях данной программы назначение карведилола также сопровождалось снижением ФК ХСН [23, 24].

В двойном слепом рандомизированном исследовании Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group сравнивали карведилол (целевая доза 25 мг два раза в сутки) и плацебо у 415 пациентов с ХСН ишемической этиологии (I–III ФК по NYHA). Показано, что в основной группе отмечено достоверное снижение частоты наступления комбинированной конечной точки «смерть + госпитализация» (на 26%,  $p = 0,02$ ) [8]. Неселективная блокада при использовании карведилола (целевая доза 25 мг два раза в сутки) была более эффективной по сравнению с селективной бета1-блокадой на фоне применения метопролола тартрата (целевая доза 50 мг два раза в сутки) у пациентов с умеренной и тяжелой ХСН (3029 человек) в двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) [25]. В группе карведилола общая смертность была

достоверно ниже по сравнению с группой метопролола (34% и 40% соответственно, снижение ОР на 17%,  $p = 0,0017$ ). Годичная смертность составляла 8,3% у пациентов, принимавших карведилол, и 10,0% у принимавших метопролола тартрат [25].

В метаанализе, изучавшем 15 сравнительных исследований карведилола или метопролола и плацебо, показано, что плацебокорректированное повышение ФВЛЖ в группе карведилола составляет 6,5%, а в группе метопролола – 3,8% ( $p = 0,0002$ ) [26]. В метаанализе, изучавшем четыре прямых сравнительных исследования карведилола и метопролола, также выявлено более выраженное повышение ФВЛЖ по сравнению с исходными значениями в группах карведилола (8,9% и 5,5% соответственно,  $p = 0,009$ ) [3].

В исследовании COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) было продемонстрировано, что по сравнению с плацебо назначение карведилола в дозе 25 мг дважды в сутки вело к достоверному снижению риска общей смертности (на 35%,  $p = 0,0014$ ) и частоты наступления комбинированной конечной точки «смерть + госпитализация по любой причине» (на 24%,  $p < 0,001$ ) у пациентов с тяжелой ХСН (фракция выброса левого желудочка  $< 25\%$ ) [27]. В исследовании принимали участие 2289 пациентов. Благоприятное действие карведилола было продемонстрировано в подгруппах пациентов с наивысшим риском (у пациентов с недавним или рецидивирующим ухудшением функции сердца, а также с наиболее тяжелой ХСН (ФВЛЖ  $\leq 15\%$ )). Более того, клиническая эффективность, выявленная в течение первых 8 недель исследования, сохранялась на протяжении всего наблюдения.

Дополнительные анализы результатов исследования COPERNICUS выявили благоприятное действие карведилола на другие клинические конечные точки (комбинированная частота смерти и госпита-

лизации по сердечно-сосудистым причинам, комбинированная частота смерти и госпитализации в связи с ХСН) у пациентов вне зависимости от расы, наличия сахарного диабета, сочетанного использования спиронолактона [28, 29].

Назначение карведилола (целевая доза 25 мг два раза в сутки) являлось клинически эффективным у пациентов с конечными стадиями ХСН, ожидающими пересадки сердца, в двойном слепом рандомизированном исследовании EFICAT (Ejection Fraction in Cardiac Transplant Candidates) [30]. На фоне назначения карведилола достоверно повышалась ФВЛЖ ( $p < 0,008$ ) и снижалась общая смертность.

Карведилол показал свою несомненную эффективность при использовании у пациентов с ХСН и идиопатической дилатационной кардиомиопатией. Так, карведилол по сравнению с плацебо вызывал достоверное снижение ФК по NYHA ( $p < 0,001$ ), увеличение ФВЛЖ ( $p < 0,0001$ ), а также повышение толерантности к физической нагрузке [31]. При сравнении с метопрололом отмечено достоверное снижение частоты нарушений ритма и улучшение показателя пикового потребления кислорода ( $p = 0,03$ ) на фоне использования карведилола [32]. Использование карведилола является клинически эффективным также при ХСН на фоне алкогольной кардиомиопатии, что проявляется как улучшением функционального класса, так и благоприятным изменением эхокардиографических параметров пациентов на фоне одновременного отказа от потребления этанола [33].

В исследовании CAPRICORN при добавлении карведилола к стандартной терапии пациентам с дисфункцией левого желудочка после острого инфаркта миокарда отмечено более выраженное снижение смертности и ингибирование ремоделирования миокарда по сравнению с плацебо и стандартным лечением [34]. В двойное слепое рандомизированное



исследование CAPRICORN было включено 1959 клинически стабильных пациентов, перенесших инфаркт миокарда за 3–21 день до включения. Общая смертность в группе карведилола (25 мг дважды в день) достоверно уменьшилась по сравнению с плацебо (12% и 15% соответственно, снижение ОР на 23%,  $p = 0,031$ ). Не выявлено различий между группами по частоте общей смертности и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам. Карведилол по сравнению с плацебо вызывал достоверное снижение частоты сердечно-сосудистой смерти (снижение ОР на 25%,  $p = 0,024$ ), рецидива инфаркта миокарда (снижение ОР на 41%,  $p = 0,014$ ), а также комбинированной конечной точки «общая смертность + несмертельный инфаркт миокарда» (снижение ОР на 29%,  $p = 0,002$ ). Кроме того, при дополнительном анализе результатов этого исследования получены данные о благоприятном влиянии карведилола на ряд вторичных конечных точек (наджелудочковые и желудочковые аритмии) [35]. Благоприятное влияние карведилола на постинфарктное ремоделирование продемонстрировано также в исследовании CHAPS (Carvedilol Heart Attack Pilot Study) [36].

В двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование Carvedilol Hibernating Reversible Ischaemia Trial; Marker of Success (CHRISTMAS) было включено 305 пациентов со стабильной ХСН ишемической этиологии (средняя фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) 30%) [37]. В течение 6 месяцев пациенты получали карведилол или плацебо. В группе карведилола среднее плацебокорректированное повышение ФВЛЖ составило 3,6% ( $p = 0,0002$  по сравнению с исходным) у пациентов с изначально гибернированным миокардом и 2,9% ( $p = 0,011$  по сравнению с исходным) у лиц без первоначально выявляемой гибернации миокарда. Кроме того, в этом исследовании выявлено улучшение межжелудочковой контрактильной син-

хронности между правым и левым желудочком, а также внутренней сократительной синхронности в левом желудочке [38].

Карведилол показал свою несомненную эффективность при диастолической сердечной недостаточности. В исследовании SWEDIC (Swedish Evaluation of Diastolic Dysfunction in CHF) было включено 113 пациентов с диастолической дисфункцией и ХСН (I–III ФК по NYHA). Показано, что по сравнению с плацебо карведилол в дозе 25–50 мг дважды в день через 6 месяцев терапии достоверно улучшал скорректированное по возрасту отношение E/A ( $p = 0,046$ ) [39].

В исследовании CARMEN (Carvedilol ACE Inhibitor Remodelling Mild Heart Failure Evaluation) сравнивали эффективность монотерапии карведилолом, эналаприлом и комбинацию этих двух лекарственных средств (161, 158 и 160 пациентов в каждой группе соответственно) [40]. Показано, что улучшение индекса систолического диаметра левого желудочка отмечалось в группах карведилола и комбинированной терапии, но не в группе эналаприла [3].

Два метаанализа было проведено для изучения сравнительной эффективности различных бета-блокаторов при ХСН: на материале 24 рандомизированных исследований (3141 пациент) [41] и 18 двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (3023 пациента) [42]. В одном из них были получены сведения о том, что степень уменьшения смертности на фоне применения неселективных бета-блокаторов (карведилол и буциндолол) выше по сравнению с селективной блокадой (метопролол, бисопролол, небиволол) ( $p = 0,049$ ) [41].

Снижение стоимости госпитализации по поводу ХСН или любой другой сердечно-сосудистой причине на фоне приема карведилола отмечено в US Carvedilol Heart Failure Program. При использовании специальной модели показано, что комбинация карведилола,

дигоксина, диуретиков и ингибиторов АПФ позволяет экономить 29 477 долл. США в год при лечении одного пациента с ХСН при сравнении с той же комбинацией, но без карведилола [43].

Анализ данных проекта COPERNICUS показал, что общая стоимость госпитализаций пациентов в группах карведилола и плацебо составила соответственно 3,49 и 4,24 млн фунтов стерлингов, а их амбулаторная терапия после выписки оценивалась в 479 200 и 548 300 фунтов стерлингов [44].

## Нарушения сердечного ритма

Ретроспективный анализ результатов US Carvedilol Heart Failure Trials Program [45] был проведен для изучения эффективности карведилола у 136 пациентов с исходной фибрилляцией предсердий (ФП). У пациентов в группе карведилола по сравнению с плацебо наблюдали более выраженное улучшение следующих параметров: повышение ФВЛЖ (10% и 3% соответственно;  $p = 0,001$ ), меньшая частота госпитализации или смерти в связи с ХСН, снижение ЧСС, систолического АД (различия по трем последним параметрам статистически достоверны).

В двойном слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах Carvedilol in Atrial Fibrillation Evaluation (CAFE) сравнивали между собой монотерапию дигоксином или карведилолом и комбинированную терапию этими средствами у 47 пациентов с ХСН (средняя ФВЛЖ 24%) и ФП в течение не более чем 1 месяца [46]. В фазе 1 проводилось повышающее титрование карведилола, в фазу 2 происходила отмена дигоксина при достижении поддерживающей дозы карведилола, которая назначалась в течение дальнейших 6 месяцев. Доза дигоксина при необходимости повышалась до момента рандомизации с целью контроля ЧСС. Стартовая доза карведилола составляла 3,125 мг дважды в день и повышалась каждые 2 недели до достижения целевой дозы 25 мг дважды в день (в течение 2 месяцев) или 50 мг дважды в день у пациен-





Таблица 1. Антиаритмическое действие карведилола в исследовании CAPRICORN (данные взяты из отчетов о нежелательных явлениях. По [51])

Событие (общее количество)	Плацебо	Карведилол	Снижение ОР, % (95% ДИ)	P
Любая наджелудочковая аритмия	54	26	52 (24–70)	0,0015
Трепетание и фибрилляция предсердий	53	22	59 (32–75)	0,0003
Любая желудочковая аритмия	69	26	63 (42–76)	< 0,0001
Злокачественная желудочковая аритмия (желудочковая тахикардия / фибрилляция желудочков)	38	9	76 (51–89)	< 0,0001

тов с массой тела более 85 кг. При комбинированной терапии дигоксином и карведилолом по сравнению с монотерапией дигоксином достигнуто достоверное снижение ЧСС (65 уд/мин и 75 уд/мин соответственно;  $p < 0,0001$ ), а также увеличение ФВЛЖ (31% и 26%;  $p < 0,05$ ). Исследователи заключают, что комбинация «дигоксин + карведилол» является более эффективной для лечения пациентов с ФП и ХСН по сравнению с монотерапией дигоксином [46].

У 49 пациентов с постоянной формой ФП (средняя длительность  $30 \pm 3,4$  месяца) сравнивали эффективность карведилола и амиодарона в отношении восстановления и удержания синусового ритма [47]. Пациенты были рандомизированы в группу карведилола (12,5–50 мг/сут;  $n = 16$ ), амиодарона (600 мг/сут однократно в течение 2 недель с последующим снижением дозы до 200 мг/сут;  $n = 17$ ), а также в группу контроля ( $n = 13$ ). Электрофизиологические параметры оценивали через 5 мин и 24 ч после проведения электроимпульсной терапии, рецидивы ФП определяли на 1-й и 7-й дни. Частота кардиоверсии составила 87% в группе карведилола, 94% в группе амиодарона, 69% в группе контроля ( $p = 0,05$ ). Достоверных различий между карведилолом и амиодароном в отношении эффективности поддержания синусового ритма не выявлено.

В другом исследовании изучалась комбинация карведилола (титровался до дозы 50 мг однократно в сутки) и низких доз амиодарона (1000 мг/неделю) у 109 пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, получающих ингибиторы АПФ, диуретики и сердечные гликозиды [48]. В группе комбинированной терапии отмечалась

достоверно более низкая ЧСС в покое во всех временных точках в течение 1 года наблюдения ( $p < 0,001$ ). Достоверно снижалась частота желудочковых экстрасистол по результатам холтеровского мониторирования ( $p < 0,01$ ), ФВЛЖ повысилась с 26% до 32% через 3 месяца и до 39% через 1 год ( $p < 0,001$ ). Кроме того, отмечали достоверное снижение функционального класса ХСН по NYHA с 3,17 до 1,80 ( $p < 0,001$ ). Кроме того, на фоне данного лечения достоверно снижался риск общей смерти ( $p < 0,0001$ ) и внезапной смерти ( $p < 0,01$ ).

Katritsis и соавт. [49] провели двойное слепое клиническое исследование, в котором сравнивали карведилол и биспролол в отношении их способности поддерживать синусовый ритм после успешной кардиоверсии у пациентов с ФП. 90 пациентов с ФВЛЖ  $< 30\%$  после кардиоверсии по поводу ФП ( $> 7$  суток) рандомизировались в группу карведилола (12,5–25 мг два раза в сутки,  $n = 43$ ) или биспролола (5–10 мг однократно в сутки,  $n = 47$ ). Пациенты обследовались на 1, 3, 6 и 12-м месяце исследования. Рецидив ФП возник у 17 (32%) пациентов в группе карведилола и 23 (46%) в группе биспролола. Хотя различия не являлись статистически достоверными, авторы пришли к заключению о необходимости проведения расширенного исследования по этому вопросу.

При ретроспективном изучении 115 пациентов, получавших бета-блокаторы (карведилол, метопролол или атенолол) сразу после кардиохирургического вмешательства, самая низкая частота послеоперационной ФП отмечалась в группе карведилола ( $p < 0,05$ ) [50]. Слепленный дополнительный

анализ аритмических событий был проведен по результатам исследования CAPRICORN (табл. 1). Кроме достоверного уменьшения количества наджелудочковых и желудочковых аритмических событий, карведилол достоверно увеличивал время до возникновения первого эпизода трепетания/фибрилляции предсердий и злокачественной желудочковой аритмии [51].

Назначение карведилола в дозе 50 мг дважды в день снижало частоту желудочковых аритмий у 168 пациентов с ХСН на фоне дилатационной кардиомиопатии, исходно получавших ингибиторы АПФ, диуретики и сердечные гликозиды. Через 6 месяцев терапии наблюдали достоверное уменьшение количества желудочковых экстрасистол, а также эпизодов желудочковой тахикардии ( $p < 0,05$  для обоих параметров) [52].

Наконец, антиаритмическая эффективность карведилола также изучалась в смешанной популяции у 71 пациента с плохо контролируемой артериальной гипертонией, ХСН ишемической этиологии или стабильной стенокардией. Холтеровское мониторирование проводили исходно и через 4–8 недель после начала лечения карведилолом. Средняя частота желудочковых экстрасистол уменьшилась с 25,5 до 6 эпизодов в час ( $p < 0,0001$ ) [53].

### Метаболические нарушения

Известно, что терапия бета-блокаторами может вести к неблагоприятным метаболическим изменениям. Тем не менее эти эффекты значительно различаются в зависимости от дополнительных свойств конкретного препарата (табл. 2).



Таблица 2. Влияние терапии бета-блокаторами на метаболические факторы риска (по [54])

Бета-блокатор	Чувствительность к инсулину	Триглицериды	ЛПВП, холестерин	Общий холестерин
Пропанолол	-33%	+25%	-10%	+9%
Метопролол	-21%	+30%	-7%	-1%
Атенолол	-22%	+18%	-9%	-
Пиндолол	-17%	-	-	-
Дилевалол	+10%	-22%	НД	-6%
Карведилол	+13%	-	-	-
Целипролол	+35%	-15%	+5%	-

Примечание: «-» – препарат не оказывает значимого действия; НД – нет данных.

Хотя известно, что диуретики и бета-блокаторы ухудшают компенсацию обмена веществ при диабете [55, 56], многие из проведенных ранее исследований не выявляли нарушения толерантности к глюкозе у лиц, не страдающих диабетом [57, 58], поскольку как гликемия натощак, так и гликемия после нагрузки, а также уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) не изменялись. Однако есть данные, что до тех пор, пока бета-клетки способны адекватно компенсировать понижение чувствительности к инсулину, гиперинсулинемия будет «перекрывать» инсулинорезистентность, и толерантность к глюкозе будет оставаться нормальной даже при наличии выраженной резистентности к инсулину [54]. Таким образом, нормальные показатели гликемии (натощак или после нагрузки), а также HbA1c не позволяют исключить нарушение чувствительности к инсулину.

Для сравнения влияния бета-блокаторов на гликемический и метаболический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией, получающих ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов к ангиотензину II, было проведено рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах GEMINI (Glycemic

Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives) [59]. В исследование включили 1235 пациентов 36–85 лет с артериальной гипертензией (> 130/80 мм рт. ст.) и сахарным диабетом 2 типа (HbA1c 6,5–8,5%). Срок наблюдения составил 35 недель. Пациенты рандомизировались в группы карведилола (6,25–25 мг дважды в день, n = 498) или метопролола тартрата (50–200 мг дважды в день, n = 737). При необходимости достижения целевых значений артериального давления добавлялись гидрохлортиазид или антагонисты кальция из группы дигидропиридинов. Основными исследуемыми параметрами считали различия между группами по средним изменениям исходного HbA1c после 5 месяцев поддерживающей терапии. Вторичными конечными точками определили изменения HbA1c в группах, влияние лечения на чувствительность к инсулину и микроальбуминурию.

Группы достоверно различались между собой по показателю изменения HbA1c от исходного (0,13%; 95% ДИ 0,04–0,22%; p = 0,004). Среднее значение HbA1c повышалось в группе метопролола (0,15%; p < 0,001), но не в группе карведилола (0,02%, p = 0,65). Чувствительность к инсулину улучшилась в группе карведилола (-9,1%; p =

0,004) и не изменилась в группе метопролола (-2,0%; p = 0,48). При этом между группами выявлены достоверные различия по этому показателю (p = 0,004). Степень снижения артериального давления не различалась в зависимости от применяемого бета-блокатора. Прогрессирование микроальбуминурии в группе карведилола было достоверно более медленным по сравнению с метопрололом (6,4% и 10,3% соответственно; отношение шансов 0,60; 95% ДИ 0,36–0,97; p = 0,04).

Таким образом, использование карведилола по сравнению с метопрололом на фоне блокады системы «ренин – ангиотензин – альдостерон» не влияет на гликемический контроль, а также благоприятно изменяет метаболические показатели у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией.

Метаболическая нейтральность карведилола была также показана в российском многоцентровом рандомизированном исследовании АККОРД, в котором изучалась эффективность и безопасность карведилола в составе комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом и/или ожирением [64].

В исследование было включено 592 пациента, у 194 диагностирован сахарный диабет 2 типа, у 398 –

Таблица 3. Динамика биохимических показателей на фоне терапии у пациентов основной и контрольной групп в исследовании АККОРД (по [64])

Группа	ΔОбщий ХС	ΔХСЛПВП	Δ Глюкоза	Δ HbA1c
Акридолол	-0,42**	0,04	-0,26**	-0,11
Контрольная	-0,36**	0,03	-0,13*	-0,11
p (между группами)	0,5	0,9	0,1	0,1

Примечание: Δ – различия показателей в начале и завершении исследования; p – достоверность различий; \*p < 0,05; \*\*p < 0,001.

# Акридилол®

карведилол

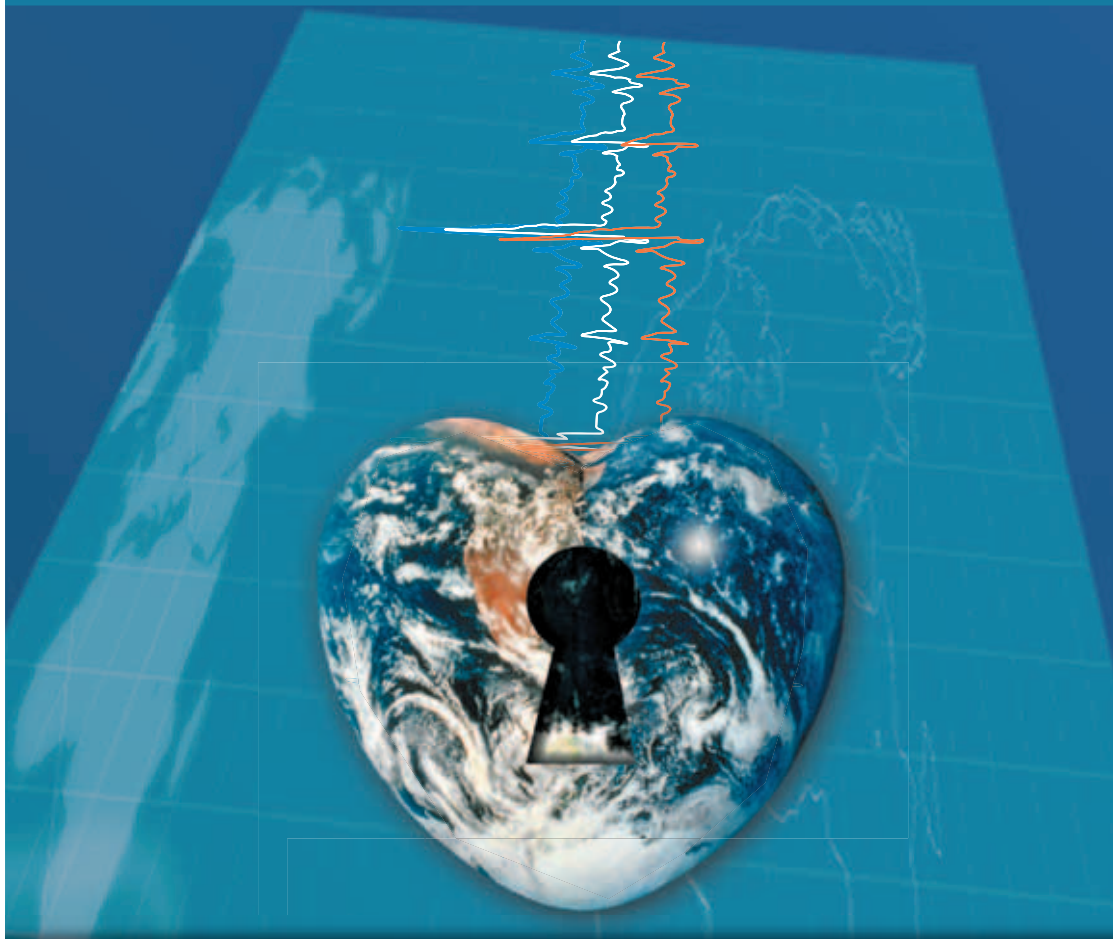
## ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К КАЖДОМУ СЕРДЦУ

ожирение. Пациенты, рандомизированные в основную группу (n = 291), получали карведилол (Акридилол, ОАО «АКРИХИН», Россия) в дополнение к основной терапии, пациенты контрольной группы (n = 301) карведилол не получали. Продолжительность исследования составила 24 недели.

На фоне терапии достоверно снизились уровни общего холестерина и глюкозы, показатели гликированного гемоглобина и ХСЛПВП практически не изменились (табл. 3).

Таким образом, длительная терапия карведилолом артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и/или ожирением не оказывает негативного влияния на метаболические показатели.

Известны данные о том, что карведилол благотворно влияет на липидный профиль пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Nauf-Zachariou и соавт. [60] провели двойное слепое контролируемое многоцентровое исследование с параллельными группами у 250 больных с мягкой и умеренной эссенциальной гипертензией (диастолическое артериальное давление 95–114 мм рт. ст.) и дислипидемией (холестерин липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП) ниже 1,03 ммоль/л, общий холестерин 5,17–9,05 ммоль/л, триглицериды 2,26–5,64 ммоль/л). Пациенты получали модифицированное по содержанию жиров питание. После 4-недельного вводного периода на плацебо больные были рандомизированы в группы карведилола в дозе 25–50 мг один раз в сутки (n = 116) или каптоприла в дозе 25–50 мг два раза в сутки (n = 117) в течение 6 месяцев. В обеих группах отмечены положительные эффекты на липиды сыворотки. Относительная динамика (медианы) в группах карведилола и каптоприла была следующей: увеличение ХСЛПВП на 11% и 8% соответственно (p < 0,05), снижение общего холестерина на 11% и 10%, холестерина липопротеинов низкой плотности – на 16% и 12%, триглицеридов – на 13% и 14%. Снижение артериального давления в двух группах было сопоставимым (карведилол: 23/19



- Артериальная гипертензия
- Ишемическая болезнь сердца
- Хроническая сердечная недостаточность с сочетанным сахарным диабетом 2 типа



Таблица 4. Исходная характеристика трех групп в исследовании COLA II

Параметры	70–75 лет, n = 402	76–79 лет, n = 310	> 80 лет, n = 297
Пол (% мужчин)	60,4	56,1	41,4
ФК по NYHA			
I (%)	4	4	6
II (%)	45	44	44
III (%)	47	47	43
IV (%)	3	6	6
ФВЛЖ (%)	36,9	38,5	38,0
Диабет (%)	32,3	29,2	26,3
ИБС (%)	60,4	60	58,6
Госпитализация в последние 6 месяцев (%)	42,8	41,9	42,4
ИАПФ (%)	77,4	76,4	71,7
БРА (%)	13,2	13,9	12,5
Спиронолактон (%)	25,4	22,6	21,0
Диуретики (%)	68,2	63,5	67,3
Дигоксин (%)	32,6	26,8	25,9

мм рт. ст., каптоприл: 20/18 мм рт. ст.). Авторы считают, что улучшение обмена липидов у больных, получающих лечение карведилолом, происходит за счет его альфа1-блокирующих свойств [60].

### Переносимость

Карведилол отличался хорошей переносимостью во всех двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях. В рамках US Carvedilol Heart Failure Program только 0,4–0,9% пациентов прекращали лечение из-за появления побочных эффектов [22]. В исследовании COPERNICUS только 4,4% пациентов прекратили терапию из-за появления нежелательных явлений (исключая смерть) [27]. В ретроспективном исследовании Carvedilol Open-Label Assessment (COLA) изучали исходные предикторы переносимости у 808 пациентов с ХСН, получающих карведилол (средняя доза 19 мг дважды в день) [61]. Удовлетворительная переносимость наблюдалась у 88% пациентов.

Одиночный регрессионный анализ показал, что предикторами непереносимости являются пожилой возраст (ОР 1,01; 95% ДИ 1,0–1,3), низкое диастолическое АД (ОР 1,04; 95% ДИ 1,02–1,08), высокая концентрация мочевины в плазме (ОР 1,04; 95% ДИ 1,02–1,05).

При множественном регрессионном анализе не выявлено никаких факторов, предрасполагающих к непереносимости карведилола.

Вследствие того, что значительная часть пациентов с сердечно-сосудистой патологией являются пожилыми субъектами, для определения переносимости карведилола в данной подгруппе больных было инициировано исследование COLA II [62]. В него были включены 1030 пациентов с ХСН > 70 лет, разделенных на три группы в зависимости от возраста. Краткая исходная характеристика участников приведена в таблице 4.

Пациенты наблюдались в течение 6 месяцев после назначения карведилола. Хорошей переносимостью считали возможность использования минимум 6,25 мг карведилола дважды в день в течение более чем 3 месяцев. Общая переносимость составила 80%, в группе 70–75 лет – 84,3%, 76–80 лет – 76,8%, > 80 лет – 76,8%. Средняя достигнутая доза карведилола – 31,2 мг. При множественном анализе показано, что на переносимость влияют возраст, низкое диастолическое АД, ФВЛЖ, наличие сахарного диабета и хронической обструктивной болезни легких. Авторы делают вывод о том, что возраст не является критерием отмены карведилола у пациентов с ХСН [62].

Интерес представляют результаты исследования, свидетельствующие о том, что уровень мозгового натрийуретического пептида является предсказательным фактором в отношении переносимости карведилола у больных с ХСН. При изучении 70 пациентов с тяжелой ХСН показано, что концентрация данного вещества 600 нг/л является пороговым значением. При уровнях мозгового натрийуретического пептида выше 600 нг/л переносимость карведилола достоверно хуже ( $p < 0,0005$ ) [63].

Таким образом, использование карведилола является несомненно клинически эффективным и безопасным у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая особые подгруппы: больные сахарным диабетом 2 типа, лица пожилого и старческого возраста. Вследствие своих уникальных фармакодинамических характеристик карведилол позволяет решать задачи, недоступные для других бета-адреноблокаторов, воздействуя одновременно на несколько целевых параметров. Использование карведилола является не только клинически, но и экономически выгодным, что обязательно следует учитывать в ситуации, с которой сталкивается современное российское здравоохранение. ☺

Министерство здравоохранения и социального развития РФ  
Российский кардиологический научно-производственный комплекс  
Всероссийское научное общество кардиологов

# ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «НЕОТЛОЖНАЯ КАРДИОЛОГИЯ – 2011»



23–24 ноября 2011 года, Москва

В работе конференции будут рассмотрены самые современные аспекты неотложной кардиологии в России и за рубежом. В конференции примут участие известные российские ученые – кардиологи, неврологи, кардиохирурги, эндокринологи, терапевты, а также зарубежные специалисты

## Вопросы для обсуждения

- Организационные вопросы оказания неотложной кардиологической помощи
- Острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST
- Возможности интервенционной кардиологии в лечении ОКС
- Хирургическое лечение ОКС
- Нарушения ритма и проводимости
- Острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, вспомогательное кровообращение
- Внезапная смерть
- Сердечно-легочная реанимация
- Тромбозы глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии
- Биомаркеры в неотложной кардиологии
- Неотложные состояния при артериальной гипертензии

## ОРГКОМИТЕТ

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава

Адрес: 121552, Москва, 3-я Черепковская, 15а.

Телефон для справок: (495)414-62-70,

тел./факс: (495) 414-62-14, (499) 149-08-51.

[www.cardioweb.ru](http://www.cardioweb.ru)

e-mail: CONGRESS@CARDIOWEB.RU; Snn\_cardio@mail.ru

Тезисы для публикации принимаются с 1 мая 2011 г. до 1 октября 2011 г. Тезисы представляются на русском языке. Ранее опубликованные тезисы печататься не будут. Тезисы предоставлять только в электронном виде на сайт [www.cardioweb.ru](http://www.cardioweb.ru). Тезисы, присланные по почте или факсом, рассматриваться не будут! Публикация тезисов – бесплатно.



ГОУ ВПО  
МГМСУ  
Росздрава,  
Москва

# Выбор бета-адреноблокатора у больных хронической сердечной недостаточностью с сопутствующей патологией

Д.м.н. Н.А. ДЖАИАНИ

*Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы.*

По данным отечественных исследований ЭПОХА и ЭПОХА-О-ХСН установлено, что у 11 млн пациентов имеются признаки ХСН, из них у 3,4 млн клиническая картина заболевания соответствует III–IV функциональному классу (ФК) по Нью-Йоркской классификации [1]. Прогноз у больных с данной патологией сопоставим с прогнозом у лиц, страдающих злокачественной онкологической патологией. Поэтому улучшение показателя выживаемости относится к одному из важнейших направлений в терапии ХСН.

Бета-адреноблокаторы (ББ) – одна из групп препаратов, которые приводят к уменьшению смертности как от всех, так и от сердечно-сосудистых причин, снижению потребности в госпитализациях, уменьшению выраженности клинических проявлений ХСН, улучшению функционального статуса и качества жизни больных. В настоящее время необходимость использования ББ у больных ХСН подтверждена результатами огромного числа рандомизированных клинических исследований. Благоприятное влияние ББ при лечении пациентов с ХСН можно объяснить нейромодулирующим действием и снижением активности симпатго-адреналовой и ренин-

ангиотензин-альдостероновой систем, снижением энергетических потребностей миокарда, включением в процесс сокращения гипертрофирующих кардиомиоцитов, предотвращением развития аритмий. Более 20 лет наблюдений и около 20 тысяч пациентов в более чем 30 многоцентровых рандомизированных исследованиях подтвердили эффективность препаратов группы ББ в снижении смертности у больных ХСН любой этиологии. К представителям класса ББ, подтвердившим свою эффективность, относятся: бисопролола фумарат, метопролола сукцинат, карведилол и небиволол [2]. Основной доказательной базой, допускающей возможность применения этих ББ, являются результаты исследований MERIT-HF, SIBIS II, COPERNICUS, SENIORS.

Многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование COPERNICUS включало 2289 больных с ХСН с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 25%, 1156 из которых получали карведилол в начальной дозе 3, 125 мг 2 раза в сутки, с последующей титрацией до 25 мг 2 раза в сутки. Результаты показали высокодостоверное снижение общей смертности на 35% ( $p = 0,00014$ ) [3]. При этом использование карведилола у больных с первого дня лече-

ния было таким же эффективным, как и при длительной терапии, что определило целесообразность раннего применения ББ даже у пациентов с тяжелым клиническим течением заболевания.

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) [4, 5], изучавшее эффективность метопролола сукцината (начальная доза 12,5–25 мг/сут с титрованием до 100–200 мг/сут) у 3991 пациента с ХСН II–IV ФК по классификации NYHA и ФВЛЖ менее 40%, было прекращено досрочно в связи с тем, что в группе активной терапии смертность оказалась значительно ниже, чем в группе плацебо: в группе метопролола сукцината риск общей смертности снизился на 34% ( $p = 0,0062$ ). Единая конечная точка «общая смертность / госпитализация по поводу прогрессирования сердечной недостаточности» уменьшилась на 31% ( $p < 0,0001$ ), а «сердечная смерть / нефатальный ИМ» – на 45% ( $p < 0,0001$ ). Эффективность метопролола сукцината CR/XL не зависела от этиологии ХСН (ишемическая или неишемическая), возраста больных, наличия АГ или сахарного диабета (СД). Несколько большая эффективность метопролола сукцината CR/XL была отмечена у больных ХСН III и IV ФК по сравнению с больными ХСН II ФК по NYHA.

Исследование SIBIS II, в которое были включены 2647 пациентов с ХСН III и IV ФК по NYHA и ФВЛЖ менее 35%, 1327 из кото-



рых получали бисопролол (Конкор) с постепенным повышением дозы с 1,25 мг до 10 мг/сут, также завершено досрочно в связи с выявлением статистически достоверного снижения риска общей смертности на 34% ( $p = 0,0001$ ) [6]. При этом риск внезапной смерти снизился на 45%, а риск госпитализации – на 15%. У пациентов старших возрастных групп, больных с сопутствующим СД, хронической почечной недостаточностью, получавших лечение по поводу сопутствующих заболеваний, были получены те же результаты, что и в целом в исследовании. Положительный эффект бисопролола не зависел от выраженности сердечной недостаточности и ее этиологии.

Исследование SENIORS, в котором приняли участие 128 пациентов, оценивало эффективность небиволола в дозе 1,25–10 мг/сут (средняя доза составила 7,7 мг/сут) у больных пожилого и старческого возраста (средний возраст  $76,0 \pm 4,7$  года) с ХСН вне зависимости от ФВЛЖ. Длительность наблюдения составила в среднем 21 мес. Небиволол не показал статистически значимых отличий от плацебо по влиянию на смертность, хотя и продемонстрировал небольшое недостоверное (16%) снижение суммы риска госпитализаций и смерти [7, 8]. Однако результаты SENIORS достаточно трудно было сопоставлять с результатами других испытаний в связи с особенностями контингента больных, включенных в исследование (в первую очередь пожилой возраст пациентов), отсутствием такого критерия включения, как снижение ФВЛЖ менее 40%, и весьма длительным периодом наблюдения.

Дальнейший анализ результатов исследования SENIORS показал, что небиволол был особенно эффективным в подгруппе больных моложе 75 лет и ФВЛЖ не более 35%: общее число случаев смерти или госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами уменьшилось в среднем на 27%. В этой подгруппе общая смертность снизилась под влия-

нием небиволола в среднем на 38%, т.е. небиволол сравним по эффективности с бисопрололом, карведилолом и метопрололом, эффективность и безопасность которых были установлены у больных с систолической дисфункцией ЛЖ преимущественно не старше 60–65 лет.

Ретроспективный характер анализа исследования SENIORS не позволяет полностью сопоставить его результаты с результатами исследований MERIT-HF, CIBIS II, COPERNICUS. По этой причине Американской кардиологической ассоциацией и Американской коллегией кардиологов эффективность небиволола не считается доказанной [9]. Однако отношение к препарату остается неоднозначным.

Таким образом, назначение таких бета-адреноблокаторов, как метопролола сукцинат, бисопролол (Конкор) и карведилол (по европейским рекомендациям – также и небиволол), абсолютно показано пациентам с симптомами ХСН и сниженной ФВЛЖ независимо от этиологии заболевания (уровень доказательности Ia).

В повседневной клинической практике врачи осторожно относятся к назначению ББ, в том числе и у больных с ХСН, аргументируя это побочными эффектами препаратов этого класса. Кроме того, такое отношение связано с переоценкой противопоказаний. Тяжесть декомпенсации, пол, возраст, уровень исходного артериального давления и ЧСС не играют самостоятельной роли в определении противопоказаний к назначению ББ [10].

Разумеется, ББ не должны назначаться пациентам с декомпенсацией ХСН – начинать лечение данными препаратами следует лишь после наступления клинического улучшения, с постепенным увеличением дозы. Рекомендуется использовать максимальную переносимую дозу ББ. Если же клиническое состояние пациента, уже получающего ББ, ухудшается, рекомендуется увеличить дозу мочегонных и ингибиторов АПФ и только после этого снизить дозу

ББ, но не допускать резкой его отмены. Согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению ХСН, бета-блокаторы противопоказаны пациентам с бронхиальной астмой и тяжелой патологией бронхов, симптоматической брадикардией (ЧСС < 50 уд/мин), симптоматической гипотонией (САД < 85 мм рт. ст.), атриовентрикулярной блокадой II и более степени, тяжелым облитерирующим эндартериитом [10].

Сочетание ХСН с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) является одной из проблем, связанных с применением ББ. Имеются регистры, указывающие на то, что встречаемость ХОБЛ в популяции больных с СН составляет 20–30% [11]. При нарастании одышки у этих пациентов врачи нередко в первую очередь отменяют ББ. Разумеется, отменять эти препараты следует только после тщательного анализа клинической ситуации, и прежде всего оценки наличия бронхообструкции и усиления ее симптомов. Бесспорно, при наличии ХСН и ХОБЛ необходимо назначение селективных ББ.

Как известно, значительную часть побочных эффектов ББ и противопоказаний к их применению (например, бронхоспазм, сужение периферических сосудов) определяет влияние этих препаратов на бета2-адренорецепторы. Особенностью кардиоселективных бета-адреноблокаторов (в частности, бисопролола, метопролола) по сравнению с неселективными (например, пропранололом) является большее сродство к бета1-адренорецепторам сердца, чем к бета2-адренорецепторам. Поэтому при использовании в небольших и средних дозах эти препараты оказывают менее выраженное влияние на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий, соответственно, меньше риск развития бронхоспазма или вазоконстрикции. Однако следует учитывать, что степень кардиоселективности неодинакова у различных ББ. Наибольшей кардиоселективностью обладает бисопролол (Конкор).



В настоящее время имеются результаты целого ряда исследований по оценке влияния кардиоселективных ББ на дыхательную функцию у пациентов с ХОБЛ. Прежде всего следует отметить результат анализа 22 рандомизированных двойных слепых контролируемых испытаний, проведенных в период 1966–2005 гг. [12]. Были отобраны работы, которые изучали влияние кардиоселективных ББ (эсмолол, бисопролол, ацебутолол, атенолол, метопролол, бевантолол) на форсированный объем выдоха за 1 с (ФОВ1) у пациентов с ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения. Кардиоселективные ББ (при однократном приеме или долговременном лечении) не оказывали негативного влияния на функцию легких и не ухудшали симптомы заболевания. При этом данные препараты не влияли на эффект агонистов бета2-рецепторов на ФОВ1. Таким образом, селективные ББ не должны отменяться рутинно у всех пациентов с ХОБЛ.

*Для лечения больных с ХСН и сопутствующими ХОБЛ, сахарным диабетом, облитерирующими заболеваниями сосудов оптимальным с позиций эффективности и безопасности представляется выбор селективных бета-адреноблокаторов. Их применение уменьшает вероятность побочных эффектов, в том числе нарушений липидного обмена и эректильной дисфункции. Одним из представителей высокоселективных бета-блокаторов является бисопролол (Конкор) – препарат, обладающий хорошим профилем безопасности и обеспечивающий надежный контроль гемодинамических параметров и формирование приверженности пациентов к лечению.*

По данным исследований, бисопролол (Конкор) не изменяет сопротивления дыхательных путей у больных с хроническим обструктивным бронхитом, в отличие, например, от атенолола, который обладает меньшей кардиоселективностью [13]. Он имеет в два раза более высокий уровень селективности в отношении бета1-рецепторов, чем атенолол и метопролол.

Представляет интерес работа проф. С.Н. Терещенко и соавт., которые исследовали возможность применения бисопролола у больных инфарктом миокарда и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. На фоне применения препарата не отмечено ухудшение течения легочного заболевания, недостоверно увеличивалась жизненная емкость легких. Остальные показатели функции внешнего дыхания не менялись, и, что особенно важно, не ухудшалась бронхиальная проходимость [14].

Также установлено, что назначение ББ пациентам с ХОБЛ, перенесшим инфаркт миокарда, снижает риск смертности этих больных на 40% (по сравнению с аналогичной группой пациентов, которым ББ из-за ХОБЛ назначены не были) [15].

Следует также отметить работу S. Chatterjee и соавт. [16], в которой при обследовании больных бронхиальной астмой изменения бронхиальной проходимости на фоне приема 10 мг и 20 мг бисопролола (Конкор) достоверно не отличались от таковых на фоне плацебо, в то время как на фоне приема атенолола выявлено ухудшение бронхиальной проходимости.

По данным В.Г. Кукуес и соавт., через 8 недель лечения высокоселективный ББ бисопролол (Конкор) не изменял сопротивления дыхательных путей у больных с хроническим обструктивным бронхитом и/или бронхиальной астмой, в отличие от атенолола и метопролола, которые обладают меньшей кардиоселективностью [17]. Авторы пришли к выводу, что назначение высокоселективного ББ бисопролола больным с сердечно-

сосудистыми заболеваниями и сопутствующей ХОБЛ не оказывает отрицательного влияния на бронхиальную проходимость, тогда как менее селективные атенолол и метопролол ухудшают проходимость дыхательных путей у данной категории пациентов.

Одной из последних работ по изучению эффективности ББ у больных с ХОБЛ и ХСН является исследование А. Jabbour и соавт., результаты которого были опубликованы в 2010 г. [18]. Она представляет интерес в связи с тем, что посвящена сравнительной оценке эффективности ББ, показанных при ХСН. В исследовании оценивалось влияние неселективного ББ карведилола и селективных ББ метопролола сукцината и бисопролола на функцию дыхания, гемодинамические параметры и клиническую эффективность у 51 пациента со стабильной ХСН (ФВЛЖ  $37 \pm 10\%$ ; анамнез ХОБЛ был у 35 больных) на оптимальной терапии, включавшей ББ. У каждого участника исследования «базовый» ББ при рандомизации меняли на другой ББ, показанный при ХСН. Данная терапия продолжалась 6 недель, затем пациента переводили на третий ББ и, наконец, через 6 недель возобновляли лечение «базовым» ББ. Следует отметить, что более тяжелые по гемодинамическим показателям пациенты, которых первоначально переводили на терапию карведилолом, переносили его лучше; уровни N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) значимо снижались, когда пациентов переводили на карведилол.

В то же время больные с сопутствующей ХОБЛ, требующей ингаляционных форм терапии, лучше переносили бисопролол и метопролол. По итогам работы ОФВ1 был значительно выше при лечении бисопрололом или метопрололом, чем карведилолом. Таким образом, при сопутствующей ХОБЛ предпочтение должно отдаваться селективным ББ.

Другой проблемой, связанной с лечением бета-блокаторами при





ХСН, является наличие сахарного диабета. Ранее считалось, что ББ противопоказаны при диабете. Одно из первых исследований, позволивших опровергнуть это утверждение, – UKPDS: выявлено, что бета1-селективный блокатор атенолол и ингибитор АПФ каптоприл были одинаково эффективными как для достижения гипотензивного эффекта, так и для снижения риска диабетических осложнений. При этом оба препарата были одинаково эффективными в снижении риска фатальных и нефатальных осложнений диабета, смерти, связанной с диабетом, сердечной недостаточности и прогрессирования ретинопатии (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998) [19]. Кроме того, у больных с СД, получавших бета-блокаторы по поводу АГ и/или ИБС, выявлено высокостойкое снижение смертности – на 36% – по сравнению с пациентами с диабетом, которым ББ назначены не были [15].

В ряде исследований хорошую переносимость у больных ХСН с СД показал неселективный ББ карведилол. Исходы лечения, включая смертность, не отличались у больных с СД и нормальным углеводным обменом. Это было, в частности, показано в упоминавшемся ранее исследовании COPERNICUS. Еще в одном исследовании, включавшем 193 пациентов с ХСН, в том числе 68 с СД и 125 без диабета, применение карведилола в течение года привело к одинаковому улучшению функции ЛЖ, клинических симптомов и гемодинамических параметров в обеих группах [20]. При этом больные СД были старше и имели более низкий пиковый объем потребления кислорода. Переносимость препарата также не зависела от наличия СД. Таким образом, наличие у пациентов СД не влияло на эффективность и безопасность карведилола при сердечной недостаточности.

Причиной резкого ограничения использования ББ при СД являлось их негативное влияние на гликемический контроль, увеличение риска гипогликемии. Безусловно,

указанные нежелательные явления характерны для неселективных ББ. ББ увеличивают инсулинорезистентность в связи с уменьшением секреции инсулина, опосредуемой через бета2-рецепторы, и уменьшают периферический инсулин-зависимый захват глюкозы [21]. Селективные ББ лишены данных побочных эффектов.

Высокоселективный ББ бисопролол (Конкор) не оказывает негативных эффектов ни на чувствительность к инсулину, ни на метаболизм глюкозы. Так, по данным H.U. Janka и соавт., у пациентов с СД, получавших бисопролол, не наблюдалась гипогликемия и не требовалась коррекция дозы пероральных сахароснижающих препаратов [22]. После двух недель терапии бисопрололом концентрация глюкозы крови спустя 2 ч после приема препарата или плацебо практически не отличалась.

В другой работе у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (АГ и ИБС, в ряде случаев осложненных ХСН) и сопутствующим СД 2 типа средней тяжести на фоне приема бисопролола через 8 недель лечения не выявлено достоверных изменений уровня глюкозы в плазме крови. В то же время в группах атенолола и метопролола обнаружено достоверное снижение уровня глюкозы через 2 ч после приема данных ББ [17].

Таким образом, следует отметить, что у больных сопутствующим СД высокоселективный ББ бисопролол, в отличие от атенолола и метопролола, не оказывает негативного влияния на уровень глюкозы крови. Безопасность бисопролола (Конкор) при СД убедительно подтвердили и другие исследователи [23–25].

Одной из проблем терапии ББ также является нарушение липидного обмена. Неселективные ББ могут повышать уровень липопротеидов очень низкой плотности и уменьшают концентрацию липопротеидов высокой плотности. Однако эти изменения выражены незначительно при применении неселективных ББ и отсутствуют при использовании селективных бета-блокаторов. Данные литературы свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния на

липидный спектр у больных ИБС, принимавших бисопролол в течение длительного времени (препарат не вызывает повышения уровня липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов плазмы) [26–28].

Известно, что некоторые ББ, в частности атенолол и в меньшей степени метопролол, усиливают степень проявления депрессивных расстройств, повышают выраженность тревожности, а также снижают копулятивную функцию [29]. Высокоселективный бисопролол (Конкор) не вызывает ухудшения эрекции, способствуя увеличению скорости кровотока в пенильной артерии [29, 30].

Появление высокоселективных бета-блокаторов позволило расширить показания к применению этой группы препаратов. ББ с выраженной бета1-селективностью имеют очевидные преимущества перед неселективными препаратами и в отношении влияния на периферическое кровообращение [31]. Они в гораздо меньшей степени, чем неселективные ББ, влияют на периферическое сосудистое сопротивление и намного шире используются при нарушениях периферического кровообращения. Бисопролол не показан только при поздних стадиях нарушения периферического кровообращения при болезни Рейно и облитерирующих заболеваниях сосудов.

Таким образом, при лечении больных с ХСН и сопутствующими ХОБЛ, СД, облитерирующими заболеваниями сосудов оптимальным с точки зрения эффективности и безопасности представляется выбор селективных ББ. Применение препаратов данной группы уменьшает вероятность возникновения побочных эффектов, в том числе нарушений липидного обмена и эректильной дисфункции. Одним из представителей высокоселективных бета-блокаторов является бисопролол (Конкор) – препарат, обладающий хорошим профилем безопасности и обеспечивающий надежный контроль гемодинамических параметров и формирование приверженности пациентов к лечению. ☺



# Возможности применения левосимендана для лечения декомпенсированной сердечной недостаточности

И.В. КОСИЦЫНА, А.В. ГОЛУБЕВ, Т.М. УСКАЧ,  
д.м.н., проф. С.Н. ТЕРЕЩЕНКО

*Проблема декомпенсированной сердечной недостаточности (СН) остается на сегодняшний день все еще нерешенной. Актуальность вопроса обусловлена высокой распространенностью данного синдрома.*

Согласно данным исследования ЭПОХА-ХСН, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA страдают 3,4 млн человек в мире [1]. Прогноз заболевания, несмотря на позитивное влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, бета-адреноблокаторов, антагонистов альдостерона [10, 16, 32, 35], также остается неблагоприятным. Так, по данным 20-летнего наблюдения, однолетняя смертность больных с клинически выраженной СН достигает 26–29% [2]. Во Фремингемском исследовании было показано, что в течение 5 лет после постановки диагноза умирает 75% мужчин с ХСН и 62% женщин, причем декомпенсация СН сама по себе является одной из причин смерти при ХСН [34]. Выбор тактики лечения при декомпенсации ХСН зачастую представляет большие трудности. Выраженные нарушения сократительной способности миокарда у данных больных приводят к значимому снижению сердечного выброса и гипотонии. Кроме того, у определенного количества пациентов развивается рефрактерность к диуретикам. Этот син-

дром отмечен примерно у 25–30% больных, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН [14]. Данное состояние является причиной увеличения частоты и длительности госпитализаций, сокращения межгоспитального периода и ухудшения прогноза. В регистре ADHERE (The Acute Decompensated Heart Failure National Registry) было показано, что большинство госпитализаций по поводу декомпенсации СН связано именно с неэффективностью оральных диуретиков [6]. Для лечения декомпенсированной СН с низким сердечным выбросом и рефрактерностью к диуретикам на сегодняшний день предложены немедикаментозные методы, включая изолированную ультрафильтрацию, гемодиализ [12, 15], усиленную наружную контрпульсацию, экстракорпоральную мембранную оксигенацию, миниинвазивные насосы [5]. Однако все эти методы в повседневной клинической практике недоступны для большинства пациентов. Альтернативой может быть применение негликозидных инотропных средств [4], поэтому при декомпенсации СН у больных с низким сердечным выбросом, не связанным с гиповолемией, при гипотонии, при

наличии рефрактерности к диуретикам показана терапия с включением инотропных препаратов – добутамина, допамина, левосимендана [3, 6, 10, 13].

История применения инотропных средств начинается с использования гликозидных препаратов. На настоящий момент гликозидные инотропные средства показаны при наличии мерцательной аритмии, возможно также их применение у больных с синусовым ритмом при декомпенсации ХСН. Однако использование препаратов данной группы ограничивается характерными для них побочными эффектами.

Существует достаточное количество негликозидных положительных инотропных средств с различными механизмами действия. Выбор того или иного препарата зависит от конкретной ситуации. Однако ряд препаратов из-за значительного числа побочных эффектов к настоящему моменту не используется. Сегодня достаточно широко применяются допамин и добутамин – стимуляторы бета-адренорецепторов, которые обеспечивают положительный инотропный и хронотропный эффект. Однако поскольку при декомпенсированной СН уже существует гиперактивация симпатической нервной системы, применение этих препаратов лишь усугубляет ситуацию – увеличивается частота сердечных сокращений, потребность миокарда в кислороде, и, наконец, возрастает частота развития нарушений ритма. Представителем другой группы не-



гликозидных инотропных средств – селективных ингибиторов фосфодиэстеразы – является левосимендан. Левосимендан увеличивает чувствительность сократительных белков кардиомиоцитов к кальцию путем связывания с тропонином С. В начале систолы под влиянием тока кальция происходит изменение конформации тропонина С. Препарат соединяется с насыщенным кальцием тропонином С, что ведет к увеличению времени связывания миозина с актином, за счет чего и достигается инотропный эффект. Во время диастолы при снижении концентрации кальция левосимендан отщепляется от тропонина С и не нарушает процесс расслабления миокарда [22, 28, 30, 38]. Поскольку препарат сохраняет активность в кислой среде, он эффективен в условиях гипоксии миокарда [21]. За счет дилатации вен и артерий, включая коронарные, препарат снижает пред- и постнагрузку на сердце и оказывает антиишемическое действие [8, 24, 25, 33, 37, 40].

Период полувыведения препарата составляет около часа. При внутривенной инфузии устойчивая концентрация достигается через 4 часа, а при схеме «болюс + инфузия» – через 2 часа. Стабильная концентрация препарата в крови при инфузии со скоростью 0,05 мкг/кг/мин составляет в среднем около 15 нг/мл, 0,1 мкг/кг/мин – около 30 нг/мл, 0,2 мкг/кг/мин – 55–80 нг/мл. В одном из исследований была изучена эффективность левосимендана в различных дозах. В исследовании участвовал 151 пациент с декомпенсированной ХСН III–IV ФК по NYHA. Целью исследования было определение минимальной гемодинамически эффективной дозы левосимендана. Результаты показали, что даже минимальная доза левосимендана (10-минутный болюс со скоростью 3 мкг/кг/мин и 24-часовая инфузия со скоростью 0,05 мкг/кг/мин) является эффективной. Препарат вызывал увеличение сердечного выброса на 10–40%, снижение давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) на 30%. Гемодинамический эффект левосимендана увеличивался во время проведения инфузии и сохранялся после ее завершения [18].

Фармакокинетика левосимендана в зависимости от тяжести ХСН существенно не меняется. Это справедливо как для болюсного введения, так и для длительной инфузии, включая 24-часовую и 7-суточную [7, 27, 36]. При декомпенсации ХСН отмечена линейная зависимость клиренса и центрального объема распределения препарата от веса [23].

В настоящее время имеется достаточное количество данных о возможности применения левосимендана в различных клинических ситуациях декомпенсированной СН. В 2002 г. опубликованы результаты исследования LIDO [19], в которое были включены 203 пациента, госпитализированных по поводу декомпенсации СН, с низкой фракцией выброса (ФВ). Пациентам вводился левосимендан или добутамин в виде 24-часовой инфузии. Общая смертность у получавших левосимендан в течение 31 суток была достоверно ниже, чем в группе добутамина, – 7,8% и 17% соответственно ( $p = 0,049$ ). Через 180 суток наблюдения смертность в группе левосимендана также была ниже по сравнению с группой добутамина – 26% и 38% соответственно ( $p = 0,029$ ). Частота повторных госпитализаций в группе левосимендана была достоверно ниже, реже возникали нарушения ритма сердца (3,9% против 13%,  $p = 0,023$ ), однако левосимендан достоверно увеличивал частоту развития артериальной гипотонии. В исследовании CASINO изучалась эффективность левосимендана у пациентов с декомпенсированной СН IV ФК по NYHA. Через 6 месяцев наблюдения смертность в группе левосимендана была достоверно ниже, чем в группе добутамина (15,3% и 39,6% соответственно,  $p = 0,0001$ ) [34]. Однако в исследовании SURVIVE у 1327 пациентов, госпитализированных по поводу ОСН, с ФВ левого желудочка  $\leq 30\%$  препарат не показал преимуществ в снижении летальности по сравнению с добутамином [32]. В исследовании REVIVE II сравнивалась эффективность левосимендана по сравнению с плацебо у 600 пациентов с декомпенсированной СН. Оценка эффективности проводилась по комбинированной конечной точке в течение

5 дней, на основании чего пациенты были отнесены к группам: «улучшение», «без изменений», «ухудшение». В результате в группе левосимендана число пациентов с улучшением было на 33% больше, а число пациентов с ухудшением на 29% меньше по сравнению с плацебо ( $p < 0,015$ ) [39].

В 2010 г. опубликованы результаты метаанализа 27 рандомизированных исследований эффективности применения левосимендана у пациентов с декомпенсированной СН (3350 пациентов). Летальность в группе лечения левосименданом была ниже (333/1893 (17,6%)) по сравнению с летальностью в контрольной группе (326/1457 (22,4%),  $p = 0,001$ ), частота развития инфаркта миокарда составила 3/493 (0,6%) в группе левосимендана по сравнению с 14/356 (3,9%) в контрольной группе,  $p = 0,007$ . Также выявлено достоверно большее количество случаев гипотонии в группе левосимендана по сравнению с контрольной (164 (11,1%) и 106 (9,7%) соответственно,  $p = 0,02$ ). Авторы заключают, что левосимендан обладает кардиопротективным эффектом, что проявляется в снижении летальности у данной группы больных [29].

Известно, что повышение тонуса симпатической нервной системы при декомпенсации ХСН является возможной причиной увеличения смертности у данных больных. Поэтому вызывает интерес сравнительное исследование по изучению влияния левосимендана и добутамина на симпатический тонус у пациентов с декомпенсацией ХСН. Исследование было основано на измерении мышечной симпатической нервной активности (MSNA) с помощью прямой микронейрографии. Работу сердца оценивали по данным плетизмографии. Сравнивались показатели до и после введения добутамина и 48-часовой инфузии левосимендана. В исследование было включено 13 пациентов, средний возраст  $48 \pm 3,6$  лет. Произведение систолического артериального давления и ЧСС (мм рт. ст.  $\pm$  уд/мин) достоверно снижалось после инфузии левосимендана ( $p < 0,05$ ), а сердечный выброс и ударный объем достоверно увеличивались ( $p < 0,05$ ). Было получено достоверное снижение показателя MSNA после инфузии левосимендана



на ( $p < 0,01$ ). В исследовании впервые показано, что левосимендан не оказывает негативного влияния на симпатическую активность [17].

Несмотря на тот факт, что при декомпенсации ХСН бета-адреноблокаторы применяются с осторожностью, использование их может быть оправдано для нивелирования побочных эффектов инотропной терапии. В 2010 г. опубликованы результаты исследования, в котором сравнивали эффективность 24-часовой инфузии левосимендана или 48-часовой инфузии добутамина по данным инвазивного мониторинга гемодинамики у пациентов с декомпенсированной ХСН, получавших в составе терапии адекватную дозу бета-адреноблокаторов. В исследовании было включено 60 пациентов. В результате получено значительное увеличение сердечного индекса и снижение ДЗЛА в обеих группах, причем через 48 ч после начала инфузии сердечный индекс (СИ) был достоверно выше в группе левосимендана ( $0,44 + 0,56$  и  $0,66 + 0,63$  л/мин/м<sup>2</sup>,  $p = 0,04$ ). Аналогично снижалось и ДЗЛА на фоне инфузии левосимендана по сравнению с добутамином через 48 ч ( $23,6 + 7,6$  и  $28,3 + 6,7$  мм рт. ст.,  $p = 0,02$ ). В группе левосимендана достоверно снижался уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) ( $p = 0,03$ ). Однако гипотония отмечалась достоверно чаще ( $p = 0,007$ ) [11]. Следует отметить, что в упомянутом выше исследовании LIDO применение бета-адреноблокаторов приводило к заметному снижению влияния добутамина на СВ и ДЗЛА, в то время как действие левосимендана даже усиливалось.

Таким образом, можно заключить, что у больных, принимающих бета-адреноблокаторы, левосимендан является более эффективным.

Немаловажное значение в лечении декомпенсированной ХСН имеет восстановление почечной функции и стимуляция диуреза. В исследовании с участием 71 пациента с ХСН IV ФК по NYHA и уровнем креатинина  $> 300$  мкмоль/л на фоне инфузии левосимендана ФК ХСН снижался с 3,9 до 2,7 к моменту выписки. Диурез увеличивался с 50 мл/ч до 112 мл/ч, уровень BNP снижался с 1169 пг/мл до 630 пг/мл ( $p < 0,0001$ ) [20]. В дру-

гом исследовании также получено достоверное увеличение скорости клубочковой фильтрации на фоне терапии левосименданом по сравнению с добутамином [31]. В исследовании с участием 40 пациентов с ХСН сравнивали эффективность левосимендана и стандартной терапии. Исходно группы были сопоставимы по уровню креатинина и клиренсу креатинина. В течение трех месяцев наблюдения уровень креатинина был достоверно ниже у пациентов, получавших левосимендан [41].

На кафедре скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета проведено рандомизированное исследование по изучению эффективности терапии левосименданом у пациентов с декомпенсированной ХСН и резистентностью к диуретикам, включавшее 30 пациентов в возрасте от 50 до 80 лет. Пациенты были рандомизированы на две группы, пациентам первой группы помимо стандартной терапии назначался левосимендан в виде 24-часовой инфузии, вторая группа получала допамин внутривенно в средней дозе 2,2 мкг/кг/мин. Период наблюдения составил 6 месяцев. Эффективность оценивалась по динамике ФК ХСН, изменению параметров центральной гемодинамики методом импедансной кардиографии. В результате в первой группе симптомы СН регрессировали раньше, чем во второй. Индекс работы ЛЖ к концу часа инфузии в первой группе вырос с 2,9 до 3,3 (кг × м)/м<sup>2</sup>, во второй группе отмечено снижение с 2,6 до 2,3 (кг × м)/м<sup>2</sup>, разница между группами к 1 часу была достоверной ( $p = 0,028$ ). К 24 часам этот показатель в первой группе составил 3,2 (кг × м)/м<sup>2</sup>, а во второй – 2,6 (кг × м)/м<sup>2</sup>. Сердечный индекс в первой группе исходно составлял 2,3 л/мин/м<sup>2</sup>, во второй – 2,4 л/мин/м<sup>2</sup>. В первой группе его увеличение к 10 мин. от начала инфузии составило 2,7 л/мин/м<sup>2</sup>, к 1 ч – 2,8 л/мин/м<sup>2</sup>, к 6 ч – 2,9 л/мин/м<sup>2</sup>, к концу инфузии выявлено увеличение показателя на 26% ( $p = 0,025$ ). Во второй группе наблюдалось достоверное увеличение СИ с 2,4 л/мин/м<sup>2</sup> до 2,5 л/мин/м<sup>2</sup>. Авторы заключили, что у больных ХСН с рефрактерностью к диуретикам терапия левоси-

менданом в сравнении с допутином приводит к более раннему регрессу симптомов СН, более значимому улучшению сократительной функции миокарда.

Одним из доказанных эффектов левосимендана является его позитивное влияние на уровень нейроргормонов у больных с сердечной недостаточностью. Известно, что высокий уровень BNP и NT-proBNP является независимым прогностически неблагоприятным фактором у данных пациентов. А. N. Kitsiou, P. Kelepouris и соавт. провели исследование с участием 14 пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA, получавших левосимендан в виде 24-часовой инфузии. Уровень BNP определялся до начала инфузии и через 20–24 ч после ее окончания. Также пациентам проводилась ЭхоКГ в те же сроки. В результате ФВ ЛЖ достоверно выросла с  $27,4 \pm 4,3$  до  $29,1 \pm 4,7$ , а уровень BNP снизился с  $1001,4 \pm 233,3$  до  $543,7 \pm 181$  ( $p < 0,001$ ) через 20–24 ч от начала введения препарата [26].

При сравнении влияния левосимендана и добутамина на уровень NT-proBNP у 44 пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН и нуждавшихся в инотропной поддержке, через 24 ч в обеих группах отмечено достоверное снижение уровня NT-proBNP. Однако через 48 ч от начала инфузии уровень NT-proBNP в группе добутамина вырос по сравнению с началом исследования, в то время как в группе левосимендана этот показатель продолжал достоверно снижаться [9].

В заключение необходимо отметить, что из всех негликозидных инотропных средств в лечении декомпенсированной СН левосимендан является одним из приоритетных препаратов. Он позитивно влияет на уровень нейроргормонов, показатели сократительной функции миокарда. Препарат не оказывает отрицательного влияния на тонус симпатической нервной системы, что выгодно отличает его от других представителей данной группы. Применение левосимендана сопровождается значительным и быстрым регрессом симптоматики декомпенсации СН. Препарат также может использоваться и для разрешения рефрактерности к диуретикам. ☺

# СИМДАКС®

## Время действовать!

Быстро и надолго увеличивает силу сердечных сокращений без дополнительной потребности миокарда в кислороде

Быстро и надолго (в течение **5** суток) снижает уровень Б-типа Мозгового Натрий-уретического Пептида (БНП) в плазме крови\*

Усиливает эффект бета-блокаторов\*\*

Регистрационный номер П № 014971/01-060309

**Форма выпуска:** Симданс (левосимендан) концентрат для приготовления инфузионного раствора. Флакон 5 мл, в упаковке 1 флакон.

**Фармакологическая группа:** кардиотоническое средство негликозидной структуры. Показания к применению:

Краткосрочное лечение острой декомпенсации тяжелой хронической сердечной недостаточности (ХСН) при неэффективности стандартной терапии и необходимости в интронной терапии.

**Противопоказания:**

- Повышенная чувствительность к левосимендану или любому неактивному компоненту препарата
- Механическая обструкция, препятствующая заполнению и/или выбросу крови из желудочков
- Выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин)
- Выраженная печеночная недостаточность (>9 баллов по классификации Чайлд-Пьюга)
- Выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм РГ ст)

- Выраженная тахикардия (ЧСС более 120 ударов/мин)
- Желудочковая тахикардия по типу «пируэт» в анамнезе
- Возраст до 18 лет
- Нескорректированная гипокалиемия
- Нескорректированная гиповолемия

**С осторожностью:** почечная и печеночная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести, тахикардия, артериальная гипотензия, мерцательная аритмия с высокой частотой сердечных сокращений, анемия, гипокалиемия, удлинение интервала QT независимо от этиологии, одновременное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT, ишемическая болезнь сердца

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

Интересы Orion Corporation в России представляет ООО «Орион Фарма»  
119034. Москва, Сеченовский пер. д.6 стр. 3  
Тел. (495) 363-50-71/72/73, факс (495) 363-50-74  
www.orionpharma.ru, e-mail: orion@orionpharma.ru

**ORION  
PHARMA**

**СИМДАКС®**  
левосимендан



# Позиции неситритида в терапии больных острой сердечной недостаточностью

Д.м.н. Н.А. ДЖАИАНИ

*Острая сердечная недостаточность (ОСН) является лидирующей причиной госпитализаций среди пациентов старше 65 лет как в Соединенных Штатах Америки, так и в Европе, Австралии и Новой Зеландии [1]. При этом у данной категории больных высока вероятность смерти и повторных госпитализаций.*

Следует отметить, что в течение прошлого десятилетия количество госпитализаций по поводу ОСН увеличилось на 159% [2]. Согласно последним результатам Фрамингемского исследования, 80% мужчин и 70% женщин моложе 65 лет умирают от сердечной недостаточности (СН) в течение 8 лет [3]. Один из 5 пациентов умирает от СН в течение года. По данным других авторов, развитие ОСН сопровождается более неблагоприятным прогнозом, чем большинство онкологических заболеваний, с однолетней смертностью приблизительно 45% [4]. Экономические затраты на лечение больных декомпенсированной СН велики. Так, ежегодно в США на оказание госпитальной помощи больным с декомпенсированной сердечной недостаточностью тратится почти 29 млрд долл.

## **Роль натрийуретических пептидов в патофизиологии сердечно-сосудистой системы**

Выявление предикторов смертности может быть полезным для выработки тактики ведения больных: более интенсивный мониторинг и терапия требуются у пациентов вы-

сокого риска смерти [5]. Известно, что в патогенезе сердечной недостаточности важное место занимают нарушения нейрогуморальных механизмов регуляции кровообращения. Одним из важнейших патогенетических механизмов СН является нарушение насосной функции сердца, вызывающее активацию ряда нейрогуморальных систем, среди которых особое значение придается симпатико-адреналовой, ренин-ангиотензиновой системам, альдостерону, вазопрессину и натрийуретическим пептидам (natriuretic peptides, NUP) [6]. Основные нейрогуморальные медиаторы при СН делят на вазодилатирующие – оксид азота, NUP, простагландины, адреномедуллин – и вазоконстрикторные – ангиотензин II, альдостерон, адреналин, вазопрессин, эндотелин-1.

История исследования NUP началась с середины 1950-х гг., когда в кардиомиоцитах были обнаружены гранулы, аналогичные гранулам эндокринных желез [7]. В те же годы было отмечено увеличение диуреза при баллонной дилатации левого предсердия у собак [8]. В 1981 г. A. de Bold и соавт. [9] показали, что внутривенное введение экстракта из ткани предсердий крысам вызы-

вает увеличение экскреции натрия и воды. В 1984 г. была идентифицирована структура первого представителя семейства NUP – предсердного натрийуретического пептида (atrial natriuretic peptide, ANP) [10]. В последующем удалось расшифровать также структуру гена, кодирующего ANP, и пути его синтеза [11]. В 1988 г. T. Sudoh, работая в составе исследовательской группы Н. Matsuo, представил ANP-подобный натрийуретический пептид, выделенный из головного мозга морских свинок и названный мозговым натрийуретическим пептидом (brain natriuretic peptide, BNP) [12, 13]. Дальнейшие исследования убедительно показали, что основным источником BNP являются клетки миокарда. Было продемонстрировано также, что BNP имеет особое патофизиологическое значение в диагностике СН [14, 15], стратификации риска и контроле эффективности терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) [16].

При СН ANP продуцируется в основном в предсердиях, а BNP – в желудочках сердца. Высвобождение ANP и BNP происходит в ответ на растяжение стенки миокарда и повышение внутрисердечного давления в предсердиях и желудочках [17]. Основные эффекты NUP следующие: они повышают натрийурез и диурез, вызывают вазодилатацию, снижают пред- и постнагрузку на сердце и АД, подавляют секрецию ренина и альдостерона. NUP снижают также стимулирующее влияние ангиотензина II на высвобождение аль-



достерона, подавляют синтез и высвобождение эндотелина, тормозят рост гладкомышечных, эндотелиальных клеток сосудов, снижают симпатическую активность, прямо ингибируют пролиферацию кардиальных фибробластов, посредством С-пептида осуществляют регулирование сосудистого тонуса и угнетают пролиферацию гладкомышечных клеток. При нарастании дисфункции левого желудочка (ЛЖ) уровни NT-proBNP (N-концевого предшественника BNP) начинают превышать уровни BNP в 2–10 раз. При сердечно-сосудистой патологии NUP отражают сократительную функцию сердца, поэтому они стали широко использоваться в диагностике сердечно-сосудистой патологии и особенно СН.

### **Возможности применения натрийуретических пептидов в лечебных целях**

Интересным направлением в терапии больных с СН является изучение терапевтических эффектов NUP. При СН положительные свойства NUP (вазодилатирующее, диуретическое и натрийуретическое действие, антипролиферативное и антифибротическое действие) подавляются частично из-за короткого периода жизни NUP [18]. Методами рекомбинантной технологии был создан аналогичный эндогенному мозговому NUP человека препарат несиририд (Натрекор). Несиририд структурно идентичен эндогенному BNP, продуцируется *Escherichia coli* при использовании рекомбинантной ДНК-технологии. Несиририд обладает всеми свойствами BNP. В клинических исследованиях выявлено, что системное введение BNP как здоровым людям, так и больным с ХСН снижало пред- и постнагрузку. Внутрикоронарное введение BNP снижало давление в легочной артерии, давление заклинивания легочных сосудов, конечное диастолическое давление в ЛЖ и среднее артериальное давление (АД). При этом увеличивался просвет эпикардиальных коронарных артерий и кровотоков в коронарном синусе.

Применение BNP устраняло загрудинную боль и изменения на ЭКГ при вызванном гипервентиляцией приступе вариантной стенокардии. У больных с легочной гипертензией под влиянием BNP происходило расширение легочных артерий без заметного влияния на системное кровообращение [19, 20]. В первых исследованиях с участием больных с ОСН внутривенное введение его как в виде одно- или многократных болюсных инъекций, так и путем постоянной инфузии оказывало быстрое дозозависимое вазодилатирующее действие, значительно снижало системное сосудистое сопротивление, давление в правом предсердии, давление заклинивания легочных капилляров, давление в легочной артерии, конечное диастолическое давление в ЛЖ и среднее АД, увеличивало сердечный и ударный индексы, натрийурез, диурез, что способствовало значимому улучшению клинического состояния больных. Несиририд у этих пациентов устранял повышение уровней нейрогормонов в крови, характерное для состояния стимуляции симпатической нервной системы и системы «ренин – ангиотензин – альдостерон»: во время инфузии несиририда в плазме крови снижались уровни норадреналина и альдостерона [21]. Препарат не влиял на частоту сердечных сокращений, не повышал потребление миокардом кислорода, не оказывал, в отличие от добутамина, проаритмического эффекта и, в отличие от нитроглицерина, не вызывал тахифилаксии. Самым часто встречаемым нежелательным явлением была гипотензия [22]. Имеются другие сообщения о кратковременном применении NUP у больных с СН. Так, J. Lainchbury и соавт. [23] исследовали влияние BNP на нейрогуморальный профиль и гемодинамику у больных с систолической дисфункцией ЛЖ. Внутривенная инфузия относительно низких доз BNP вызывала благоприятные изменения кардиогемодинамики без существенного влияния на нейрогуморальный профиль плазмы крови. Авторы обнаружили, что содержание ренина, катехоламинов, альдостеро-

на и кортизола практически не изменилось на протяжении периода лечения.

### **Изучение эффективности несиририда в клинических исследованиях у больных с ОСН**

Впервые эффект повторных инфузий несиририда в амбулаторных условиях после госпитализации по поводу декомпенсации ХСН изучался в открытом исследовании FUSION-1 (Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide) [24]. Это большое контролируемое испытание, касающееся амбулаторной инфузионной терапии у больных с СН. В него вошли 210 пациентов (средний возраст 67 лет), рандомизированно получавших обычную терапию либо ее сочетание с ежедневными инфузиями несиририда в дозе 0,005–0,01 мг/кг/мин в течение 12 недель. Средние уровни креатинина сыворотки исходно составляли 1,8 мг/дл, средние показатели фракции выброса ЛЖ – 28%, диабет и суправентрикулярные нарушения сердечного ритма имели место приблизительно у каждого второго участника. Из 1645 назначенных инфузий несиририда менее 1% были прекращены из-за развития побочных эффектов. Во всех группах были практически одинаковы риск общей смертности, госпитализации и улучшение качества жизни. В то же время препарат вызывал быстрое снижение уровней альдостерона и эндотелина-1. На фоне активного лечения достоверно снижалась частота сердечно-сосудистых событий в подгруппах высокого риска – у пожилых больных, лиц с повышенной концентрацией креатинина, более тяжелым течением СН, желудочковыми тахикардиями, диабетом в анамнезе, ишемической этиологией СН, назначением несиририда или других инотропных препаратов в предшествующие 6 месяцев. Среди пациентов с высоким риском, у больных из группы обычной терапии ( $n = 23$ ) чаще, чем у лиц, получавших несиририд ( $n = 44$ ), регистрировались смертность и госпитализация от всех причин (78% против 52%,  $p = 0,038$ ), смерт-



ность от всех причин (17% против 5%,  $p = 0,079$ ) и госпитализация по всем причинам (74% против 50%,  $p = 0,072$ ). Полученные результаты демонстрировали безопасность и доступность назначения несиритида в амбулаторных условиях. Однако предстояло изучить перспективы подобной терапии у лиц с очень высоким риском, в частности, у больных с IV функциональным классом СН и/или почечной недостаточностью.

В многоцентровом двойном слепом исследовании VMAS (Vasodilation in the Management of Acute Congestive Heart Failure) [25] изучали 489 больных, поступивших в стационар с одышкой в покое в связи с декомпенсацией ХСН. 246 из этих пациентов проводилась катетеризация легочной артерии. Больные были разделены на группы, получавшие в дополнение к стандартной терапии внутривенно несиритид ( $n = 204$ ), нитроглицерин ( $n = 143$ ) или плацебо ( $n = 142$ ). Терапия препаратами исследования проводилась в течение 24 ч. Через 3 и 24 ч после начала терапии в группе несиритида отмечалось более значимое снижение давления заклинивания легочных капилляров, чем в группе нитроглицерина и плацебо.

Также на фоне терапии несиритидом по сравнению с плацебо наблюдалось более выраженное уменьшение одышки, чем при сравнении группы нитроглицерина и плацебо. Следует отметить, что не выявлено статистически значимых различий между группами несиритида и нитроглицерина в отношении 6-месячной смертности, но нежелательные явления (головная боль, тошнота, тахикардия, асимптоматическая и симптоматическая гипотензия, ангинозные боли, боли в животе) на фоне введения препарата чаще выявлялись в группе нитроглицерина. Таким образом, исследование показало, что краткосрочная терапия несиритидом в дополнение к стандартному лечению у больных с декомпенсированной СН гемодинамически и клинически оправдана.

Принимая во внимание то, что одними из широко применяемых

препаратов при ОСН являются инотропные препараты, М.А. Silver с соавт. попытались изучить краткосрочные эффекты несиритида у больных с декомпенсацией СН в сравнении с добутамином, оценивая длительность пребывания больных в стационаре, потребность в дополнительном использовании вазоактивных фармакологических средств, краткосрочную летальность (ретроспективно после 6 месяцев), частоту регоспитализаций [26]. Добутамин характеризуется позитивными гемодинамическими и клиническими эффектами, но общеизвестны такие побочные явления, как тахикардия, аритмии, усугубление ишемии миокарда. В исследование было включено 305 пациентов. В группу стандартной терапии вошло 102 больных, из которых 58 (57%) получали добутамин. У 103 пациентов несиритид применялся в дозе 0,015 мг/кг/мин, у 100 – в дозе 0,03 мг/кг/мин. Таким образом, в анализ был включен 261 больной. Базовая терапия, включая мочегонные препараты, сердечные гликозиды, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, между исследуемыми группами не различалась.

Были получены следующие результаты: длительность инфузии добутамина была больше по сравнению с группами больных, у которых применялся несиритид (65 ч против 40 ч в группе несиритида со скоростью введения 0,015 мг/кг/мин и 26 ч в группе несиритида со скоростью введения 0,03 мг/кг/мин), причем в большинстве случаев несиритид вводился в фиксированной дозе, тогда как дозу добутамина приходилось титровать как в сторону снижения, так и в сторону повышения. При применении несиритида реже приходилось прибегать к дополнительному назначению вазоактивных препаратов (ингибиторы фосфодиэстеразы, вазопрессоры, допамин). Различий в динамике частоты сердечных сокращений между группами не было. Длительность пребывания в стационаре между группами также не различалась, однако частота повторных госпитализаций в связи с

ОСН в течение 21 дня была выше в группе добутамина ( $p < 0,06$ ). Частота регоспитализаций по любым причинам в течение всего периода наблюдения была ниже в группах несиритида, причем в группе с дозировкой 0,015 мг/кг/мин достоверно ( $p < 0,05$ ). Применение несиритида привело к значительному снижению 6-месячной летальности по сравнению с добутамином, более выраженный эффект при этом был в группе со скоростью введения препарата 0,015 мг/кг/мин. Таким образом, терапия несиритидом была ассоциирована с низкой частотой регоспитализаций в течение 21 дня, низкой смертностью в течение 6 месяцев наблюдения, при этом данные эффекты обеспечивались коротким курсом терапии исследуемым препаратом. Однако следует отметить, что данное исследование не являлось рандомизированным слепым плацебоконтролируемым, в нем участвовало небольшое количество пациентов. Заслуживает внимания также многоцентровое открытое рандомизированное исследование PRECEDENT, оценивавшее влияние краткосрочной терапии несиритидом и добутамином на развитии желудочковых нарушений ритма у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсированной СН [27]. Включено 255 пациентов, рандомизированных в 3 группы: две группы получали несиритид в дозах 0,015 мг/кг/мин и 0,03 мг/кг/мин, третьей группе проводилась терапия добутамином в дозе  $\geq 5$  мкг/кг/мин. Длительность терапии составила 22 ч.

В результате анализа оказалось, что добутамин обладал выраженным проаритмогенным и хронотропным эффектом, в отличие от несиритида (в связи с данным эффектом терапия добутамином отменялась в 6 случаях). В группах несиритида отмечалось или снижение частоты желудочковой эктопии, или нейтральный эффект. Нужно отметить, что во всех группах наблюдался позитивный эффект в отношении снижения симптомов СН. Также в группах несиритида наблюдалась асим-





птомная и симптоматическая гипотензия, которая являлась наиболее частым нежелательным явлением и была поводом для отмены препарата (15 случаев). Различий между группами в плане частоты регоспитализаций в течение 14 дней после завершения лечения исследуемыми препаратами не было. К концу 6 месяцев наблюдения частота летального исхода в группе добутамина составила 22%, в группах несиритида – 15% и 16% соответственно. Таким образом, терапия несиритидом была более безопасной, чем добутином.

В 2005 г. была опубликована ретроспективная работа членов научного консультативного комитета и исследователей большого американского многоцентрового регистра больных, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, – ADHERE (the Acute Decompensated Heart Failure National Registry) [28]. Целью исследования являлась оценка эффективности внутривенной терапии 4 вазоактивных препаратов у больных с декомпенсацией СН. С октября 2001 г. по июль 2003 г. в регистр было включено 65 180 пациентов (средний возраст  $72,5 \pm 13,9$  лет; 52% женщин), поступивших в стационар по неотложной помощи и выписанных с диагнозом ХСН. Во время госпитализации 15 230 больных (23,4%) внутривенно получали нитроглицерин ( $n = 6549$ ), несиритид ( $n = 5220$ ), милринон ( $n = 2021$ ) и добутамин ( $n = 4226$ ) в дозах соответственно 24,9 мкг/мин, 0,02 мкг/кг/мин, 0,54 мкг/кг/мин и 6,05 мкг/кг/мин. При этом 16% пациентов получили более одного препарата (14,2% – два, 1,9% – три и 0,1% – все четыре лекарства). Основной целью исследования была сравнительная оценка внутрибольничной смертности в зависимости от вида полученной внутривенной терапии.

Госпитальная летальность составила: в группе нитроглицерина 4,7%, в группе несиритида 7,1%, в группе милринона 12,3% и в группе добутамина 13,9%. С учетом исходных различий среди больных, получавших внутривенную терапию, были внесены поправки на основные

факторы риска. Но и после этого риск смерти при терапии нитроглицерином был достоверно ниже в сравнении с применением милринона (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,53–0,89;  $p < 0,005$ ) и добутамина (ОШ 0,46; 95% ДИ 0,37–0,57;  $p < 0,005$ ). Схожие результаты показала и терапия несиритидом – ОШ 0,59 в сравнении с милриноном и ОШ 0,47 в сравнении с добутином (оба  $p < 0,005$ ) в пользу натрийуретического пептида. Различия между вазодилататорами оказались несущественными (ОШ 0,94;  $p = 0,58$ ). Таким образом, несмотря на ряд ограничений (обсервационность исследования, ретроспективный анализ данных, различия в базовых характеристиках больных, отсутствие данных долгосрочного прогноза), результаты регистра ADHERE показали, что терапия нитроглицерином и натрийуретическим пептидом была связана со значительно меньшим риском госпитальной смертности, чем применение положительных инотропных препаратов у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН. Авторы полагают, что использование инотропных агентов допустимо только в случаях, рефрактерных к действию вазодилататоров или несиритида, либо при угрозе развития кардиогенного шока.

Клинические эффекты и профиль безопасности оценивало исследование PROACTION (Prospective Randomized Outcomes Study of Acutely Decompensated Congestive Heart Failure Treated Initially in Outpatients with NATRECOR®) [29], в котором группа терапии несиритидом сравнивалась с группой плацебо у больных с СН, обратившихся с жалобами на одышку в покое в отделение догоспитального наблюдения. Несиритид вводился болюсно в дозе 2 мкг/кг с дальнейшей инфузией 0,010 мг/кг/мин, длительность инфузии составляла более 12 ч. Через 12 ч терапии 49% пациентов в группе несиритида и 55% больных группы плацебо были госпитализованы по любым причинам. Среди причин госпитализации диагноз СН зафиксирован у 30% группы не-

сиритида и 38% группы плацебо. В течение 30 дней наблюдения от начала индексного события частота регоспитализаций и длительность пребывания в стационаре между группами не отличалась. Но эти показатели были лучше в группе госпитализированных пациентов, леченных несиритидом, чем в группе плацебо (10% и 22% по показателю повторных госпитализаций и 3,1 дня против 7,1 дня по показателю длительности стационарного лечения). Статистически значимых различий в отношении симптоматической гипотензии между группами не выявлялось. Летальность в течение месяца от начала терапии составила 0,9% в группе плацебо и 5,9% в группе несиритида, а за период 6-месячного наблюдения – 17,1% и 20,0% соответственно.

Дальнейшее изучение эффективности и безопасности несиритида было продолжено в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании FUSION II (The Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide for the Management of Patients with Heart Failure) [30, 31]. Включено 911 пациентов с СН III–IV функционального класса (ФК) по NYHA, у которых в течение 12 месяцев наблюдались по крайней мере 2 госпитализации по поводу СН и ФВ  $< 40\%$  с клиренсом креатинина  $< 60$  мл/мин. Пациенты включались на амбулаторном этапе лечения. Терапия несиритидом (болюс в дозе 2 мг/кг с дальнейшей инфузией в течение 4–6 ч со скоростью 0,01 мкг/кг/мин) проводилась 1–2 раза в неделю в течение 12 недель. Пациенты находились на оптимальной базовой терапии СН. По данным анализа полученных результатов по первичной конечной точке – смерть/госпитализации по поводу сердечно-сосудистого или почечного события – различий между группами несиритида и плацебо не выявлялось (36,7% и 36,8% соответственно). В обеих группах нежелательные явления фиксировались с одинаковой частотой. Терапия несиритидом была ассоциирована с более частыми эпизодами гипотензии, но ухудшение функции почек отмечалось реже.



С точки зрения влияния на почечную дисфункцию интересна также работа NAPA (The Nesiritide Administered Peri-Anesthesia in patients undergoing cardiac surgery) – рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности применения несиритида периоперационно у больных при операциях АКШ или протезирования клапанов. Обследовано 303 пациента, которым проводилась инфузия препарата со скоростью 0,010 мкг/кг/мин в течение 24–96 ч без предварительного болюсного введения [32]. Несмотря на то, что существенных изменений со стороны гемодинамики не отмечалось, наблюдался благоприятный эффект несиритида в отношении повышения почечного кровотока. Однако у больных на исследуемом препарате заметно повышался уровень креатинина сыворотки. Следует отметить, что данное повышение чаще выявлялось у пациентов с исходным значением креатинина > 1,2 мг/дл. Хотя летальность в данном исследовании не была заданным событием, в результате проведенного анализа оказалось, что данный показатель у больных, леченных несиритидом, значительно снижался.

### **Спорные вопросы применения несиритида у больных ОСН**

Необходимо отметить, что в последние годы ведется активная дискуссия в отношении безопасности применения несиритида у больных ОСН. По этому вопросу в литературе встречаются достаточно противоречивые данные. По данным S.L. Grines, при обсуждении эффективности и безопасности несиритида у больных ОСН консультативные группы Американской администрации по контролю за качеством лекарственных средств и пищевых продуктов (Food and Drug Administration – FDA) по сердечно-сосудистым заболеваниям и болезням почек, принимая во внимание гемодинамический эффект препарата, пришли к выводу об одобрении применения несиритида [33]. Од-

нако при дискуссии возник целый ряд вопросов, касающихся безопасности препарата, при анализе 8 рандомизированных исследований (суммарно включавших 721 больного): по сравнению с добутамином и нитропруссидом чаще приходилось отменять введение несиритида по причине гипотонии, нарастания уровня креатинина, недостаточно было данных об эффективности препарата у больных инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией и ХСН, вызывала сомнения объективность оценки клинического улучшения больных, так как исследователь знал результаты влияния несиритида на гемодинамические параметры, и, наконец, возникал вопрос – насколько была велика популяция включенных в анализ пациентов, чтобы судить о летальности на фоне применения исследуемого препарата. В результате многие из тех экспертов, кто проголосовал «за», учитывая вышеупомянутые проблемы безопасности, выразили желание в проведении дополнительных исследований, которые внесли бы ясность в вопрос безопасности несиритида. Частично из-за проблем, поднятых в этом обсуждении, препарат в 2000 г. не получил одобрение FDA. Однако в августе 2001 г. в США FDA лицензировало несиритид как препарат, разрешенный для лечения больных с декомпенсацией СН. С тех пор опубликован ряд работ, ставящих под сомнение безопасность данного препарата в отношении влияния на летальность и функцию почек.

К выводу о том, что несиритид может повышать риск смерти при острой декомпенсированной сердечной недостаточности по сравнению с инотропной терапией, пришли американские кардиологи под руководством J.D. Sackner-Bernstein, опубликовав в 2005 г. метаанализ трех исследований, посвященных применению рекомбинантного аналога мозгового натрийуретического пептида у больных с декомпенсированной СН [34]. Группа анализировала рандомизированные двойные слепые с

параллельными группами исследования, в которых сравнивалась месячная эффективность традиционной терапии (диуретики и нитроглицерин без инотропной поддержки) и инфузии несиритида (однократное введение в течение по крайней мере 6 ч). 30-дневная смертность в группе несиритида (485 больных) оказалась выше, чем в контроле (377 пациентов), – 7,2% против 4,0%;  $p = 0,04$ . Относительный риск для терапии несиритидом составил 1,74;  $p = 0,059$ . После внесения поправок тенденция к увеличенному риску сохранялась (1,80;  $p = 0,059$ ). По мнению авторов, до проведения большого рандомизированного сравнительного исследования у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью несиритид должен применяться только в случае неэффективности традиционной терапии диуретиками и нитроглицерином.

В 2006 г. появилась работа R.R. Arora с соавт., опровергавшая вышеуказанные данные [35]. Метаанализ 7 рандомизированных контролируемых исследований, включавших больных с декомпенсацией СН, продемонстрировал отсутствие достоверных различий по общему показателю 30-дневной и 6-месячной летальности между группой несиритида (ОР 1,243, 95% ДИ 0,798–1,935) и группой контроля (ОР 0,002, 95% ДИ 0,798–1,259).

Вслед за этим в 2007 г. были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования BNP-CARDS [36], которые свидетельствовали в пользу несиритида. Целью проекта явилась оценка влияния несиритида на функцию почек у больных ОСН с почечной дисфункцией на момент включения. Пациенты были разделены на две группы: лица, получавшие несиритид в дозе 0,01 мкг/кг/мин (39 больных) или плацебо (36 больных) в дополнение к стандартной терапии декомпенсированной СН. Терапия исследуемым препаратом проводилась в течение 48 ч. Первичной конечной точкой испытания являлись частота нара-



тания уровня креатинина  $\geq 20\%$  от исходной концентрации и повышение уровня креатинина. Исходно статистически значимых различий в зависимости от возраста, артериального давления, уровня креатинина сыворотки между группами не наблюдалось. Частота нарастания уровня креатинина  $\geq 20\%$  составила 23% в группе несиритида и 25% в группе плацебо, а изменение креатинина соответственно в среднем  $-0,05$  мг/дл и  $+0,05$  мг/дл.

Следует отметить, что не было различий также по вторичным конечным точкам: изменению веса, дозировкам фуросемида, вводимого внутривенно, частоте прекращения лечения исследуемым препаратом ввиду появления гипотензии, 30-дневной летальности/регоспитализаций. Таким образом, несиритид по сравнению с плацебо у больных с декомпенсацией СН и исходной ренальной дисфункцией не влиял на функцию почек. Данные результаты аналогичны результатам, полученным в ранее проведенном пилотном исследовании 15 пациентов с исходно повышенным уровнем креатинина (1,8 мг/дл), получавших несиритид в дозе 0,01 мг/кг/мин (с предварительным введением болюса 2 мг/кг) или плацебо [37]. В течение 24 ч введения препарата динамика клубочковой фильтрации, почечного кровотока, натрийуреза, диуреза достоверно не отличалась от показателей группы плацебо.

По данным ретроспективного анализа S.L. Chow с соавт., влияние несиритида на функцию почек у больных ОСН зависело от продолжительности введения препарата [38]. Анализ 84 историй болезни свидетельствовал о том, что у пациентов, получавших препарат менее 24 ч, реже отмечалось нарастание уровня креатинина и мочевины, чем у больных с более длительным введением препарата.

В ряде других публикаций, также касающихся безопасности несиритида, фигурирует больше вопросов, чем ответов относительно указанной проблемы [39, 40, 41].

### Позиции несиритида сегодня

Одним из значимых моментов ежегодной сессии Американской ассоциации сердца в прошлом году стало оглашение результатов исследования ASCEND-HF (The Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure trial) [42, 43]. Это первое крупное исследование с применением несиритида у больных декомпенсированной СН. Количество пациентов, включенных в исследование, составило 7141 человек. Целью испытания являлась оценка влияния препарата на симптомы ОСН через 6 ч и 24 ч после начала инфузии (одышка, общее самочувствие), а также на летальность на 30-й и 180-й день наблюдения и частоту регоспитализаций. Согласно дизайну исследования несиритид вводился в первые 24 ч после госпитализации в течение от 24 ч до 7 суток у больных с сохраняющимися застойными явлениями в легких и одышкой. Результаты исследования ASCEND-HF опровергли опасения, связанные с применением несиритида при острой СН, однако не было получено никаких подтверждений основных преимуществ при сравнении с плацебо. Это касается в первую очередь первичных конечных точек: смерти и/или повторных госпитализаций в течение 30 дней от момента рандомизации, а также регоспитализаций по поводу СН (различий по сравнению с плацебо не выявлено). Аналогичный тренд получен по вторичным конечным точкам: сохраняющаяся или прогрессирующая застойная СН или смерть от любых причин на стационарном этапе, продолжительность жизни в течение 30 дней от рандомизации, сердечно-сосудистая смерть или повторные госпитализации по кардиоваскулярным причинам в течение 30 дней от рандомизации. При этом отмечено уменьшение выраженности одышки в случае начала применения препарата в течение первых 15 ч после госпитализации, однако различия с плацебо не достигали той статистической достоверности, которая была предусмотрена критериями протокола.

Важно отметить тот факт, что у пациентов в группе несиритида функция почек не отличалась от группы плацебо, в этом отношении препарат оказался безопасным.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2008 года, несиритид – один из рекомендуемых вазодилататоров наряду с нитратами, нитропруссидом натрия, но обращает на себя внимание то, что в руководстве имеется примечание к препарату, свидетельствующее об ограничении применения несиритида во многих европейских странах (ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008). Несмотря на то, что препарат фигурирует в рекомендациях, имелись очевидные проблемы с безопасностью препарата и доказательной базой преимуществ его перед существующими схемами лечения с точки зрения как клинических исходов, так и улучшения симптомов СН. Проведенные ранее исследования имели ряд недостатков. Во-первых, многие из них носили характер метаанализа, во-вторых, по количеству выборки они не носили масштабного характера, в третьих, испытания фокусировались не на клинических исходах, а на суррогатных точках и краткосрочных эффектах препарата (таких как давление «заклинивания» легочных капилляров, уменьшение одышки на ранних сроках лечения). Поэтому результаты крупномасштабного проспективного сравнительного клинического испытания ASCEND-HF, оценившего эффективность несиритида у больных с ОСН с точки зрения влияния на краткосрочную и долгосрочную выживаемость, а также безопасность применения препарата, включая влияние на почечную функцию, в настоящее время являются весьма значимыми. Доказана безопасность несиритида в отношении почечной функции, его умеренный позитивный эффект на одышку. Однако по влиянию на значимые сердечно-сосудистые исходы препарат сопоставим с плацебо. ☺



# Анемия при хронической сердечной недостаточности: прогностическое значение, причины, возможности лечения

Т.М. УСКАЧ, д.м.н., проф. С.Н. ТЕРЕЩЕНКО

*Эпидемиологические исследования свидетельствуют о важной роли гемоглобина в патогенезе, прогнозе и осложнениях сердечно-сосудистых заболеваний. В последнее десятилетие активно изучаются возможности лечения анемии у больных ХСН [1].*

У больных с ХСН анемия встречается чаще, чем в популяции в целом, и ее распространенность, по данным различных авторов, колеблется от 15 до 61% [2–4].

Снижение уровня гемоглобина является независимым фактором, повышающим смертность и частоту госпитализаций у пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью [5–7].

По данным ретроспективного анализа исследования Val-HeFT, у пациентов со снижением уровня гемоглобина в течение 12 месяцев наблюдения отмечалась более высокая частота повторных госпитализаций, осложнений и смерти по сравнению с пациентами без снижения уровня гемоглобина. Также было показано, что увеличение гемоглобина приводило к снижению смертности в обеих группах [8].

По данным исследования PRAISE, снижение уровня гематокрита на 1% приводило к увеличению риска смерти пациентов с ХСН на 11% [9]. По результатам анализа, проведенного в Канаде у обследованных 12 065 пациентов, анемия была выявлена в 17% случаев [10], при этом коэффициент риска смерти

у пациентов с анемией в этом исследовании составил 1,34. Частота анемии у 2653 пациентов, рандомизированных в исследование SHARM в Канаде и США, составила 27% у пациентов с сохраненной и 25% у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка [11].

По данным метаанализа связи анемии и смертности пациентов с ХСН, проведенного в 2008 г., в который вошло всего 34 исследования, включавших 153 180 пациентов [12], распространенность анемии у пациентов с ХСН составила 37,2%.

В исследовании конечных точек у пациентов с анемией и ХСН, проведенном М. Kosiborod и соавт. [13], риск смерти оказался еще более высоким. У пациентов со снижением уровня гематокрита менее 24% риск смерти увеличился на 51%, а риск повторных госпитализаций возрастал на 17%. Развитие анемии у больных с ХСН ассоциировано с усугублением тяжести течения заболевания, ухудшением функционального класса сердечной недостаточности, увеличением массы миокарда левого желудоч-

ка и частоты осложнений [11]. S.G. Alan и соавт. в 2006 г. была прослежена связь уровня гемоглобина с количеством осложнений у пациентов с ХСН [6]. Было обследовано 59 772 пациента. Пациенты делились на группы по уровню гемоглобина с шагом в 10 г/л. Было выявлено, что уже начиная со 130 г/л количество осложнений и повторных госпитализаций увеличивается, также высоким оказался риск осложнений у пациентов с уровнем гемоглобина более 170 г/л.

При изучении смертности у госпитализированных пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка среди 210 больных анемия была выявлена у 46%. Продолжительность госпитализации пациентов с анемией оказалась достоверно выше, а риск смерти выше в 2,7 раза [14].

В исследовании, проведенном среди амбулаторных больных [7], частота анемии при ХСН составила 17,2%. Больные с исходной анемией имели значительно худший 3-летний прогноз, чем лица без анемии: общая смертность составила 47% и 26% соответственно ( $p < 0,001$ ).

## Причины развития анемии у пациентов с ХСН

Этиология анемии у пациентов с ХСН довольно разнообразна. Возможные патогенетические механизмы развития анемии у пациентов с ХСН [15]:



- гемодилюция;
- нарушение функции почек и снижение продукции эритропоэтина;
- активация цитокинов;
- мальнутриция;
- дисфункция костного мозга;
- дефицит железа;
- эффекты лекарственных препаратов;
- анемия хронических заболеваний.

Снижение концентрации гемоглобина может быть следствием гемодилюции [16]. Повышение объема циркулирующей плазмы нередко обусловлено активизацией РААС и системы вазопрессина, ведущей к задержке  $\text{Na}^+$  и воды. Результатом гемодилюции является псевдоанемия, которая по своему прогнозу хуже, чем истинная анемия [17]. В то же время задержка жидкости в организме больного нередко протекает бессимптомно. В исследовании, проведенном A.S. Androne и соавт. [16], смертность у пациентов с гемодилюцией более чем в два раза превышала таковую у больных с другими причинами анемии при ХСН.

ХСН часто сочетается с различной степенью выраженности хронической почечной недостаточностью (ХПН), которая развивается вследствие почечной вазоконстрикции и ишемии и также может приводить к развитию анемии вследствие уменьшения секреции почками эритропоэтина (ЭПО) [18]. Кардиоренальный синдром развивается вследствие активации симпатической нервной системы РААС и воздействия медиаторов воспаления в ответ на структурное поражение сердечной мышцы при ХСН, что приводит к сужению почечных сосудов, ишемии и в конечном итоге снижению скорости клубочковой фильтрации [19]. Снижение почечного кровотока и усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах у пациентов с ХСН также способствует, как известно, увеличению объема плазмы и гемодилюции, что, в свою очередь, может приводить к снижению гематокрита и анемии.

Одной из причин анемии при ХСН является дефицит железа [20, 21]. Обычно подобная анемия связана со снижением потребления пищи (сердечной кахексией) [22], синдромом мальабсорбции [23], использованием аспирина в профилактических целях [24, 25].

Дефицит железа при ХСН может быть истинным и функциональным. При истинном дефиците имеет место снижение сатурации трансферрина и ферритина. Функциональный дефицит железа, описанный впервые Eschbach и соавт. в 1987 г., расценивается как состояние, при котором железо высвобождается недостаточно быстро для обеспечения возросших потребностей костного мозга в процессе эритропоэза, несмотря на адекватные общие запасы железа в организме [26], при этом сатурация трансферрина снижается, а уровень ферритина остается нормальным или даже повышенным.

Для хронического течения анемии характерны плохая утилизация железа, сниженный синтез эритропоэтина и выраженная активация цитокинов, что встречается у 57% пациентов [10, 27]. Так, развитию анемии способствует повышение уровня фактора некроза опухоли у пациентов с ХСН, которое коррелирует с тяжестью анемии [28]. Ряд исследований доказывает, что у пациентов с ХСН быстро повышается уровень фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), который, в свою очередь, частично ингибирует эритропоэз [29–31].

У пациентов с ХСН уровень провоспалительных цитокинов увеличивается по мере прогрессирования заболевания и является предиктором неблагоприятного исхода заболевания. Фактор некроза опухоли, интерлейкин-1 и интерлейкин-6 оказывают прямое влияние на функцию костного мозга и способствуют развитию анемии хронических заболеваний [4]. Активация ФНО также снижает чувствительность рецепторов к эритропоэтину, нарушает высвобождение и утилизацию железа [29, 32, 33].

A. Bolger и соавт., изучая популяцию больных с тяжелой сердечной недостаточностью, продемонстрировали в своей работе тесную взаимосвязь уровня циркулирующего ФНО, рецепторов ФНО-1, ФНО-2 и других цитокинов с уровнем гемоглобина [34]. Аналогичные соотношения выявлены в результате анализа данных исследования VEST [35].

Кроме того, при развитии анемии у пациентов с ХСН наблюдается увеличение уровня мозгового натрийуретического пептида и С-реактивного белка [8, 36], которые являются маркерами дисфункции левого желудочка и воспалительного статуса соответственно.

Терапия ингибиторами АПФ может уменьшить концентрацию гемоглобина посредством снижения почечной секреции эритропоэтина [4]. По опыту исследователей программы SOLVD Prevention [37], применение эналаприла повышает риск развития новых случаев анемии у лиц с ХСН в течение 1 года лечения на 56%, причем как у тяжелых больных, так и у пациентов с бессимптомно протекающей дисфункцией левого желудочка.

Наиболее часто при ХСН встречается нормоцитарная анемия – до 71% случаев [27], которая у трети больных обусловлена дисфункцией почек с последующим снижением ими секреции эритропоэтина [38], продуцируемого корковым слоем почек, который регулирует синтез эритроцитов и периферическую оксигенацию [39, 40]. Показано, что у больных ХСН снижение уровня данного гормона связано с нарастанием симптомов недостаточности кровообращения [41, 42].

Оптимальное лечение анемии должно основываться на знании механизмов ее развития, однако лишь небольшое количество исследований было посвящено изучению причин анемии у пациентов с сердечной недостаточностью.

Одним из них было исследование, проведенное в Греции, в котором изучались причины развития анемии у больных в терминальной



*Для предотвращения развития функционального дефицита железа в процессе лечения эритропоэтином используют препараты железа для парентерального введения.*

*Оказалось, что применение препаратов железа для внутривенного введения вместе с эритропоэтином производит дополнительный эффект, повышая уровень гемоглобина в большей степени, чем при применении одного эритропоэтина, и одновременно позволяет снизить дозу последнего.*

стадии ХСН, которым требовалась инотропная поддержка [43]. Было обследовано 37 больных с уровнем гемоглобина  $\leq 12$  г/л у мужчин и  $\leq 11,5$  г/л у женщин.

Пациенты с почечной недостаточностью не включались в анализ. У 73% пациентов была выявлена железодефицитная анемия, у 5,4% – гемодилюция, у 1 пациента (2,7%) анемия была вызвана приемом эналаприла, и у 18,9% пациентов анемия была классифицирована как анемия хронических заболеваний. Следует отметить, что в данном исследовании гемодилюция признавалась причиной снижения гемоглобина только у пациентов с отсутствием других факторов развития анемии, а в целом в исследовании гемодилюция была выявлена у 33% больных.

В исследовании, проведенном Opasich и соавт. [27], распределение пациентов с анемией и ХСН по причинам анемии было следующим: 24% – почечная дисфункция, 5% – дефицит железа, 5% – дефицит фолиевой кислоты, 3% – гемодилюция, 5% – талассемия и 57% – анемия хронических заболеваний. По данным Ezekowitz и соавт., среди 2085 пациентов с ХСН и анемией дефицит железа был выявлен в 21% [10], частота анемии хронических заболеваний составила 58%.

В одном из ретроспективных анализов [44], проведенном в нашей стране, было выявлено 23,5% пациентов с железодефицитной анемией, 3,9% пациентов с  $V_{12}$ -дефицитной анемией, 3,9% с анемией другого генеза, а у 68,6% пациентов генез анемии не был уточнен.

В целом эпидемиологические данные об основных причинах анемии у пациентов с ХСН достаточно сильно отличаются в зависимости от выбранных критериев и методов обследования.

### **Возможности коррекции анемии при ХСН**

В настоящее время врачи располагают большим арсеналом лекарственных средств для терапии больных с ХСН. Несмотря на это, уровень смертности и повторных госпитализаций этой категории пациентов остается достаточно высоким. Имеются предположения, что резистентность к лечению во многом обуславливает наличие у пациентов анемии, которая в большинстве случаев остается неоткорректированной [45].

Согласно европейским рекомендациям по лечению сердечной недостаточности [46], применение гемотрансфузий нецелесообразно для лечения анемии при ХСН, терапия препаратами эритропоэтина в сочетании с железом является возможным методом лечения. Проведенные в последние годы исследования показали, что коррекция низкого уровня гемоглобина препаратами эритропоэтина может значительно улучшить сердечную и почечную функции и сокращает количество госпитализаций [1, 47, 48].

В нескольких исследованиях, проведенных европейскими учеными, показано значительное положительное влияние терапии эритропоэтином в сочетании с внутривенным введением железа на течение хронической сердечной недостаточности (снижение частоты госпитализаций, улучшение ФК ХСН, увеличение фракции выброса), что подтверждалось снижением таких лабораторных показателей, как

фактор некроза опухоли, мозговой натрийуретический пептид и ИЛ-6 [49–51].

Несмотря на возможные побочные явления, такие как гипертония и вероятность эритропоэтинорезистентности, многие проведенные ранее исследования у пациентов с ХСН и анемией подтверждают эффективность терапии эритропоэтином в снижении гипертрофии левого желудочка и нарастании фракции выброса [52], также у пациентов уменьшалась дисфункция почек и потребность в диуретиках [1, 47, 53]. Эти результаты достигались, несмотря на незначительное увеличение уровня гемоглобина.

В большинстве исследований по коррекции анемии участвовали пациенты с выраженными нарушениями функции почек [54]. В наиболее авторитетных исследованиях CHOIR [55] и CREATE [56] приводятся противоречивые результаты. По данным А.К. Singh и соавт. [55], при назначении эпоэтина у пациентов с ХСН с сопутствующей дисфункцией почек при достижении целевого уровня  $Hb 13,5$  г/л повышался риск смерти, ОИМ и инсультов, госпитализаций вследствие ухудшения течения ХСН (CHOIR), чего не было в исследовании CREATE. Не доказана эффективность препаратов эритропоэтина на клинические исходы и в ряде других программ [54, 57]. Так, в крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании STAMINA-HeFT не подтвердилась положительная роль дарбопоэтина альфа в улучшении течения ХСН. Было включено 319 пациентов, имеющих симптоматический систолический СНФ (ФВ  $< 40\%$ ) и анемию (гемоглобин  $9,0$ – $12,5$  г/дл), 167 из которых получали дарбопоэтин альфа и 157 – плацебо в виде подкожных инъекций каждые две недели в течение одного года. Уровень гемоглобина существенно вырос, но в отношении клинического состояния, функционального класса ХСН, качества жизни результаты не отличались по сравнению с группой плацебо [57].



Для предотвращения развития функционального дефицита железа в процессе лечения эритропоэтином используют препараты железа для парентерального введения. Оказалось, что применение препаратов железа для внутривенного введения вместе с эритропоэтином производит дополнительный эффект, повышая уровень гемоглобина в большей степени, чем при применении одного эритропоэтина, и одновременно позволяет снизить дозу последнего [58]. Применение низких доз эритропоэтина уменьшает вероятность развития гипертензии и позволяет снизить стоимость лечения [59].

Комбинированная терапия эритропоэтином и препаратами железа обеспечивает улучшение сердечной функции, клинической симптоматики и пикового потребления кислорода у пациентов с ХСН и анемией [1, 60]. В то же время лечение только внутривенными препаратами железа способно повышать и поддерживать уровень гемоглобина у пациентов с заболеваниями почек [61].

Есть данные, что пациенты с ХСН во многих случаях имеют повышенный уровень эритропоэтина [41] и поэтому, возможно, нет необходимости в назначении им эритропоэтина. Получены данные о связи увеличения уровня ЕРО плазмы с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ХСН независимо от уровней гемоглобина [62]. В связи с этим возникает вопрос: с чем связан успех комбинации эритропоэтина с препаратами железа – с эффектом эритропоэтина или с внутривенным введением железа? К сожалению, крупных рандомизированных исследований по изучению эффективности препаратов железа в качестве монотерапии при анемии у пациентов с хронической кардиальной патологией не проводилось. По результатам менее крупных и нерандомизированных исследований можно сделать вывод о том, что пероральные формы железа для коррекции данного состояния малоэффективны [58]. Поскольку при пероральном приеме железо не может преодолеть ре-

тикулоэндотелиальный блок [63], внутривенное введение железа может быть более эффективным для лечения пациентов с ХСН.

В 2006 г. было проведено первое проспективное исследование использования внутривенного железа без эритропоэтина у пациентов [64] с систолической сердечной недостаточностью и уровнем гемоглобина  $\leq 12$  г/дл и дефицитом железа [65]. Пациентам вводился препарат железа внутривенно болюсно в амбулаторных условиях. Период наблюдения составил  $92 \pm 6$  дней. По результатам исследования наблюдалось увеличение уровня гемоглобина с  $11,2 \pm 0,7$  до  $12,6 \pm 1,2$  г/дл ( $p = 0,0007$ ), сывороточного железа с  $9,2 \pm 4,4$  до  $13,7 \pm 4,8$  мкмоль/л ( $p = 0,009$ ), ферритина с  $87 \pm 113$  до  $217 \pm 185$  нг/мл ( $p = 0,004$ ) и сатурации трансферрина с  $16 \pm 9,5$  до  $24,6 \pm 8,4\%$  ( $p = 0,009$ ). По окончании исследования наблюдалось снижение функционального класса сердечной недостаточности, средняя длительность дистанции в 6-минутном тесте увеличилась с  $242 \pm 78$  до  $286 \pm 72$  м ( $p = 0,01$ ), ФВЛЖ увеличилась с  $26 \pm 13$  до  $27 \pm 12\%$ . Данное исследование продемонстрировало, что внутривенное введение железа у пациентов с ХСН приводит к значимому увеличению уровня гемоглобина, уменьшению клинической симптоматики и повышению толерантности к физической нагрузке. Эти эффекты были достигнуты без применения препаратов эритропоэтина.

Аргентинскими учеными было проведено исследование влияния терапии внутривенным железом на динамику уровней мозгового натрийуретического пептида, С-реактивного белка и качества жизни пациентов с ХСН и железодефицитной анемией [66]. Сорок пациентов с гемоглобином менее 12,5 г/дл, сатурацией трансферрина  $< 20\%$ , ферритином  $< 100$  нг/мл, клиренсом креатинина  $< 90$  мл/мин и ФВЛЖ  $\leq 35\%$  были рандомизированы в 2 группы (по 20 в каждой). В течение 5 недель одна группа получала внутривенно железо 200 мг еженедельно, другая – изотонический раствор. Всем пациентам проводилась оценка ка-

чества жизни по Миннесотскому опроснику и 6-минутному тесту ходьбы. После 6 месяцев наблюдения в группе, получавшей терапию железом, было достигнуто достоверное снижение уровня мозгового натрийуретического пептида и С-реактивного белка, улучшение показателей фракции выброса, теста 6-минутной ходьбы и качества жизни, также у этих пациентов в течение 6 месяцев достоверно ниже было количество повторных госпитализаций (0 из 20 против 5 из 20 в группе не получавших железо,  $p < 0,01$ ; относительный риск = 2,33).

В основе переносимости физической нагрузки пациентов с ХСН лежат многочисленные механизмы, не связанные с нарушением гемодинамики. Среди них несоответствие доставки кислорода и снижение его использования скелетной мускулатурой при выраженной клинической симптоматике ХСН [67, 68]. Признано, что пациенты с ХСН могут быть склонны к развитию железодефицита вследствие истощения запасов железа, нарушения абсорбции и снижения биодоступности в ретикулоэндотелиальной системе [27, 43].

При железодефицитной анемии снижается доставка кислорода тканям и окислительная способность, в результате уменьшается пиковое потребление кислорода ( $pV_{O_2}$ ) [69–72]. Даже в отсутствие анемии дефицит железа может уменьшать эти показатели [73, 74]. И у пациентов со сниженным гемоглобином, и в отсутствие анемии при железодефиците введение железа корректирует функциональный дефицит. При этом по-

*Внутривенное введение железа у пациентов с ХСН приводит к значимому увеличению уровня гемоглобина, уменьшению клинической симптоматики и повышению толерантности к физической нагрузке. Эти эффекты были достигнуты без применения препаратов эритропоэтина.*



*Так как истинный, или функциональный, железодефицит достаточно часто выявляется у пациентов с ХСН и анемией [27, 43], внутривенное введение железа без сопутствующей терапии эритропоэтином может являться простым и безопасным методом повышения уровня гемоглобина, улучшения клинической симптоматики и увеличения толерантности к физической нагрузке.*

ложительное влияние препаратов железа часто превосходит влияние эритропоэтина [69–71, 74, 75]. В исследование FERRIC-HF [76], проведенное в Великобритании и Польше, были включены пациенты II–III ФК ХСН, ФВ  $\leq 48\%$ , со сниженным пиковым потреблением кислорода и уровнем ферритина менее 100 нг/л или от 100 до 300 нг/л и сатурацией трансферрина менее 20%. Пациенты изучались в двух группах – с анемией, с уровнем гемоглобина  $< 12,5$  г/дл и с нормальным гемоглобином от 12,5 до 14,5 г/дл. Результатом этого исследования явилось то, что у пациентов с ХСН и нарушением метаболизма железа (свидетельствующем о возможном железодефиците) внутривенное введение железа было связано со значительным увеличением пикового потребления кислорода и улучшением клинической симптоматики. Эффективность лечения была более выражена в группе пациентов с анемией. В этом исследовании лечения внутривенным железом пациентов с ХСН с функциональным дефицитом с анемией или без нее не было получено значительного увеличения уровня гемоглобина, однако в ответ на проводимую терапию улучшались ФК по NYHA и потребление кислорода [76]. Небольшое исследование внутривенного введения железа без терапии эритропоэтином было проведено и у пациентов с ХСН и хронической почечной недостаточ-

ностью [77]. 32 пациентам с III–IV ФК по NYHA и уровнем гемоглобина  $< 11$  г/дл проводилась терапия внутривенным железом в течение 26 недель. Исследовались показатели гематологии, эхокардиографии и функции почек. По окончании лечения было получено увеличение уровня гемоглобина, наблюдалось значительное улучшение эхокардиографических показателей по окончании исследования, и в группе III ФК у 47,4% снизился ФК ХСН ( $p < 0,01$ ), у пациентов IV ФК снижения не наблюдалось. В 2007–2008 гг. было проведено более масштабное рандомизированное исследование, в котором участвовали 459 пациентов [78] II–III ФК со сниженным уровнем ферритина и/или снижением сатурации трансферрина менее 20% и уровнем гемоглобина 95–135 г/л. Пациенты были рандомизированы на группы в соотношении 2 : 1, одна группа получала внутривенное железо, другая – плацебо. Первичными конечными точками являлись изменения самочувствия пациентов и улучшение функционального класса сердечной недостаточности через 24 недели. Достоверно больше пациентов отмечали среднее или значительное улучшение своего состояния в группе железа (50%) по сравнению с группой плацебо (28%),  $p < 0,001$ . У 47% пациентов в группе железа по окончании исследования наблюдался I или II ФК по сравнению с 30% в группе плацебо,  $p < 0,001$ . Достоверно лучше были в группе терапии железом показатели 6-минутного теста ходьбы и Канзасского опросника оценки качества жизни. В подгруппе без анемии (с уровнем гемоглобина более 120 г/л) эффект терапии был таким же, как и в остальной группе. В подгруппе без анемии не наблюдалось достоверного увеличения уровня гемоглобина на фоне лечения железом, в то время как у пациентов с исходной анемией уровень гемоглобина возрос значительно (в среднем на  $9,1 \pm 2,2$  г/л,  $p < 0,001$ ). Количество госпитализаций явлений было сопоставимо в обеих группах. В результате проведенного исследования был сделан вывод об улучшении качества жизни

и повышении толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХСН и дефицитом железа как у пациентов со сниженным гемоглобином, так и с нормальным. М.В. Мельник, А.М. Шилов, И.Р. Ким и соавт. [79] обследовали 62 больных ХСН с железодефицитной анемией, которым на фоне стандартной терапии ХСН (ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, диуретики, сердечные гликозиды) проводилась коррекция дефицита железа путем внутривенного введения Венофера с последующим назначением пероральных препаратов железа. По окончании лечения у пациентов наблюдалось увеличение уровня сывороточного железа на 95,5%, уровня гемоглобина – на 9,8%, получено значительное снижение функционального класса ХСН, увеличение ФВЛЖ и толерантности к физической нагрузке. Можно предположить, что эффекты препаратов железа на сердечную деятельность могут быть связаны не только с увеличением оксигенации при повышении уровня гемоглобина, но также и непосредственно с влиянием на митохондрии и другие клеточные элементы, которым требуется железо, независимо от коррекции анемии. Хотя истинный дефицит железа присутствует у небольшого количества пациентов с ХСН, функциональный железодефицит, который характеризуется снижением доступности железа из тканевых депо для эритропоэза, нередко встречается в популяции больных ХСН [80]. Так как истинный, или функциональный, железодефицит достаточно часто выявляется у пациентов с ХСН и анемией [27, 43], внутривенное введение железа без сопутствующей терапии эритропоэтином может являться простым и безопасным методом повышения уровня гемоглобина, улучшения клинической симптоматики и увеличения толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХСН и анемией. Данный относительно недорогой метод лечения может играть важную роль в коррекции анемии и/или железодефицита у больных с сердечной недостаточностью. ☺

Литература  
→ С. 92–94



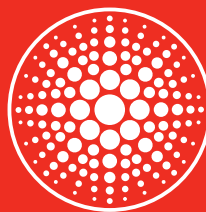


## Инновационная депо-форма внутривенного железа

Возможность вводить  
до 1000 мг железа  
в однократной дозе

Не содержит декстран

Оригинальный препарат  
из Швейцарии



**феринъект®**  
железа карбоксимальтозат

## Искусство ферротерапии



# Место ингибиторов АПФ в лечении кардиоренального синдрома

Д.м.н. И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. С.Н. ТЕРЕЩЕНКО

*В современных клинических рекомендациях определено, что как протеинурия, так и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Это ухудшает прогноз при остром коронарном синдроме [2], после чрескожных кардиоинтервенционных процедур [3], коронарного шунтирования [4], системной тромболитической терапии [5]. У пациентов с сердечной недостаточностью наличие почечной дисфункции является предиктором неблагоприятного клинического исхода [6–8]. Это верно даже при уровне креатинина сыворотки более 1,3 мг/дл и клиренсе креатинина 60–70 мл/мин.*

Значимость почечной дисфункции как предиктора неблагоприятного прогноза так же велика, как и других значимых переменных, включая значение фракции выброса левого желудочка и функциональный класс по NYHA. Хотя нарушение функции почек в большей степени предсказывает общую смертность, данный фактор играет важную роль и в смерти от прогрессирующей сердечной недостаточности [6]. Что касается госпитализации по поводу сердечной недостаточности, то ухудшение функции почек является более значимым фактором риска неблагоприятного прогноза, чем исходные показатели [9–11]. Хотя с уменьшением выживаемости ассоциировано любое повышение концентрации сывороточного креатинина, в ряде

исследований показано, что пороговое значение для этого показателя составляет 0,3 мг/дл (26,5 ммоль/л). Изменения такого уровня отмечаются у 25–45% пациентов, госпитализированных в связи с сердечной недостаточностью [9–11]. У этих пациентов чаще возникает необходимость лечения в условиях отделения интенсивной терапии, агрессивного назначения внутривенных вазодилататоров и инотропных средств. Кроме того, в данной группе повышены показатели заболеваемости и смертности. В одном из многоцентровых исследований показано, что повышение уровня креатинина более 0,3 мг/дл обладает 65% чувствительностью и 81% специфичностью в отношении внутрибольничной смертности [11]. В других работах показано, что ухудшение функ-

ции почек ведет к удлинению сроков госпитализации на 2,3 дня, повышает частоту повторных госпитализаций на 33%, а риск смерти в течение 6 месяцев после выписки – на 67% [12].

Пациенты с нарушением функции почек – в основном пожилые лица с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и длительно текущей хронической сердечной недостаточностью. Показано, что в данной группе не столь часто выявляется систолическая дисфункция левого желудочка (у 37–55% пациентов фракция выброса составляет более 40%) [10]. Ухудшение функции почек также не ассоциировано с синдромом малого выброса – уровень АД выше 160 мм рт. ст. в данной группе встречается выше, чем в целом по группе [10]. И наоборот, наличие клинической симптоматики задержки жидкости чаще выявляется в подгруппе пациентов с нарушенной функцией почек [10, 11].

Каковы же механизмы возникновения почечной дисфункции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями?

На рисунке 1 представлена общая схема возникновения кардиоренального синдрома у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

При этом многочисленными исследователями выделяются следующие основные патогенетические факторы, ведущие к поражению почек:

- активация системы «ренин-ангиотензин-альдостерон» (РААС);
- дисбаланс между системой NO и активными формами кислорода;
- воспаление;
- гиперактивация симпатической нервной системы.

Следует отметить, что все эти факторы являются тесно взаимосвязанными. Например, ангиотензин II, основное действие которого связано с вазоконстрикцией, одновременно влияет на внутрисосудистое воспаление через систему ядерного фактора каппа (NF-kB), который, в свою очередь, стимулирует образование активных форм кислорода и повышает симпатический тонус [13, 14].

**Активация РААС.** На рисунке 2 представлена теория «параллельных путей», хорошо иллюстрирующая взаимосвязь между изменениями в сердце и сосудах почек, ведущую к формированию кардиоренального синдрома.

При гиперактивации РААС наблюдается еще один очень важный феномен – снижение чувствительности почек к натрийуретическим пептидам, что ведет к крайне неблагоприятным последствиям.

Причины данного феномена:

- снижение почечного перфузионного давления;
- повышение внутрипочечной симпатической активности;
- снижение плотности натрийуретических рецепторов А- и В-типа;
- ускорение метаболического клиренса в результате ферментативного разрушения натрийуретических пептидов.

**Дисрегуляция баланса «NO – активные формы кислорода» и воспаление.** NO является важным звеном в почечном контроле внеклеточного объема жидкости и АД вследствие влияния на вазодилатацию, натрийурез и десенситизацию тубулогломерулярной обратной связи [15]. Активные формы кислорода, в частности супероксидные радикалы, обладают прямо противо-

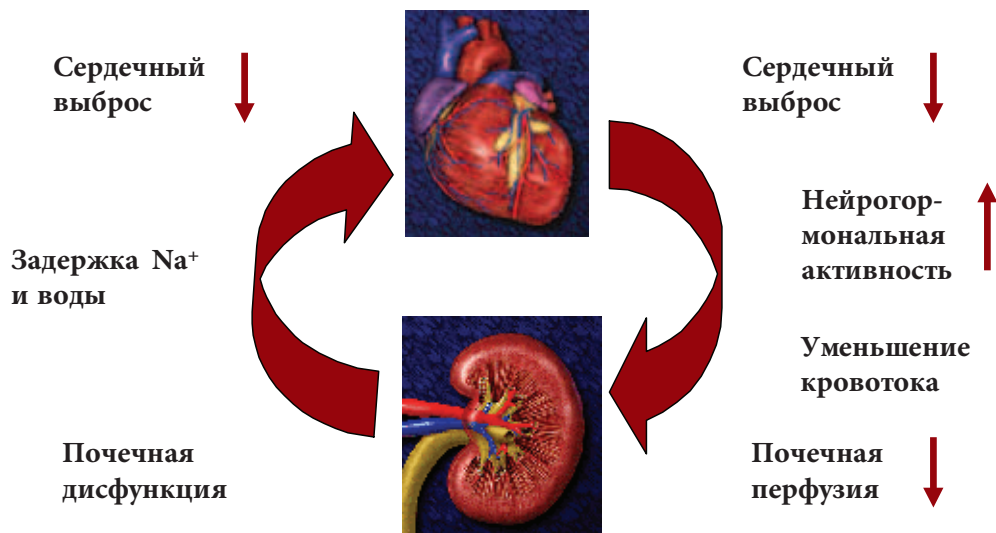


Рис. 1. Кардиоренальный синдром при хронических сердечно-сосудистых заболеваниях

положным действием [16]. При кардиоренальном синдроме наблюдается увеличение образования супероксидных радикалов и одновременно уменьшается биодоступность NO. Последнее связано с повышением циркулирующих уровней асимметричного диметиларгинина (ADMA), являющегося эндогенным ингибитором NO-синтазы [17]. Данная

взаимосвязь выявляется почти у всех пациентов с хронической сердечной недостаточностью вне зависимости от уровня АД [18]. При почечной дисфункции окислительный стресс вызывает повреждение ДНК (8-оксо-ОН-дезоксигуанозин), белков, углеводов и липидов [19]. Образовавшиеся окислители стимулируют активацию лейкоцитов

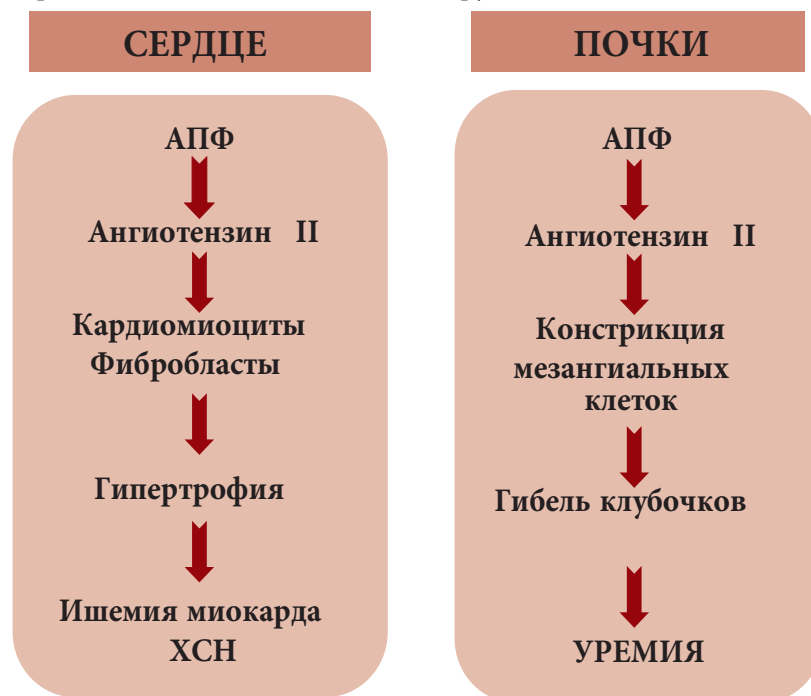


Рис. 2. Взаимосвязь между изменениями в сердце и сосудах почек, ведущая к формированию кардиоренального синдрома

Таблица 1. Целевые уровни АД

Группа больных	Целевое АД (мм рт. ст.)
Общая популяция больных	< 140/90
АГ + сахарный диабет без протеинурии	< 130/85
АГ + сахарный диабет с протеинурией	< 125/75
АГ + ХПН	< 125/75

и прямо повреждают эндотелиоциты почечных сосудов [20]. Одновременно происходит активация воспалительного ответа как следствие избыточного образования провоспалительных цитокинов, в особенности IL-1, IL-6, фактора некроза опухоли TNF $\alpha$  [20].

Окислительный стресс воздействует на тубулоинтерстициальную обратную связь, что ведет к секреции ренина и образованию ангиотензина. Хроническое ингибирование синтеза NO увеличивает активность сердечного АПФ и рецепторов к ангиотензину II, которые являются ключевыми модуляторами воспалительных изменений [21].

Необходимо отметить, что одновременное наличие дисфунк-

ции почек и высоких уровней С-реактивного белка (СРБ) обладает более чем аддитивным эффектом в отношении рецидива инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти [22].

**Активация симпатической нервной системы.** Вследствие стимуляции образования ренина через почечные симпатические нейроны симпатическая нервная система играет одну из ключевых ролей в объемном балансе внеклеточной жидкости и АД. Рядом авторов [23] отмечена прямая взаимосвязь между степенью почечной дисфункции и уровнем периферической симпатической активности. Длительная симпатическая гиперактивность вызывает хроническую бета-адренергическую рези-

стентность как при почечной, так и при сердечной недостаточности [24, 25]. Длительная гиперпродукция ренина вызывает рост-стимулирующие эффекты в стенках внутрисосудовых сосудов [26]. Интересно, что этот эффект модулируется также избыточным образованием супероксидных радикалов [27].

**Ингибиторы АПФ в лечении пациентов с кардиоренальным синдромом**

В настоящее время артериальную гипертонию (АГ) рассматривают как одну из самых актуальных проблем не только кардиологии, но и клинической медицины в целом. Это связано, во-первых, с ее распространенностью, которая носит эпидемический характер. По данным крупных российских эпидемиологических исследований (ЭПОХА-АГ, ЭПОХА-ХСН), этот показатель составляет почти 40%. Во-вторых, с тем, что остается неудовлетворительным контроль артериального давления (АД). Только 59% женщин и 37% мужчин знают о существовании у них АГ, лечатся только 46% женщин и 21% мужчин, но целевые значения АД достигаются лишь у 17,5% женщин и 5,7% мужчин [28, 29] (табл. 1). Как известно, АГ является фактором риска развития различных сердечно-сосудистых заболеваний, и при неадекватном контроле АД значительно повышается частота их возникновения.

В настоящее время различают непосредственные, промежуточные и конечные цели лечения АГ. Непосредственная цель – это достижение целевого уровня АД, по возможности не ухудшая качество жизни; промежуточная – предотвращение возникновения морфологических и функциональных изменений в органах-мишенях или их регресс; конечная цель заключается в уменьшении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшении долгосрочного прогноза.

**АНГИОТЕНЗИН II**



Рис. 3. Значимость ингибирования РААС в лечении поражения почек при ХСН



Многочисленные исследования показали, что строгий контроль АД является основным терапевтическим подходом для замедления прогрессирования хронических заболеваний почек и уменьшения риска ССЗ и смертности как у пациентов с сахарным диабетом, так и у больных с недиабетической нефропатией. Согласно результатам метаанализа BPLTTC – 2003 (Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration), четыре класса антигипертензивных препаратов, воздействующих на различные системы, – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), диуретики, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов – показали одинаковую эффективность в отношении профилактики развития сердечно-сосудистых событий. В этот метаанализ вошли результаты 14 крупных рандомизированных контролируемых исследований, опубликованные в 2000–2003 гг. (AASK, ABCD-N, ALLHAT, ANBP2, CONVINCЕ, ELSA, IDNT, JMIC-B, LIFE,

NICOLE, PROGRESS, RENAAL, SCOPE, SHELL) [30]. При этом только для ИАПФ в качестве абсолютных показаний рассматривают наличие протеинурии или микроальбуминурии, так как показано, что при этом уменьшается риск развития конечных стадий почечной недостаточности [30].

Сейчас ни у кого не вызывает сомнения необходимость применения ИАПФ у больных ХСН. Подавляющее большинство многоцентровых клинических исследований лекарственных препаратов убедительно и неопровержимо доказали значимость применения ИАПФ в комплексной терапии ХСН. В рекомендациях по терапии ингибиторами указывается важность индивидуальной титрации дозы у каждого пациента, что позволяет достичь максимальной дозы, а следовательно, и максимального терапевтического эффекта с минимумом побочных реакций. Значимость ингибирования РААС в лечении поражения почек при ХСН приведена на рисунке 3.

Поскольку именно почкам принадлежит основная элиминирующая роль ИАПФ, то существует определенная проблема в применении тех или иных препаратов с учетом не только патофизиологических процессов, происходящих в почках при ХСН, но и физиологических изменений, связанных с возрастом больных.

Вот почему одним из основных вопросов, касающихся лечения ХСН, является функция почек и ИАПФ. Увеличение риска нарушения функции почек при терапии ИАПФ наблюдается, во-первых, в старших возрастных группах, причем для 50-летнего больного риск увеличивается на 1%, а для 70-летнего – на 46%; во-вторых, у больных, принимающих параллельно с ИАПФ диуретики [31].

Все ИАПФ способны вызвать ухудшение функции почек. В большинстве случаев изменения функции почек являются бессимптомными и проходят после отмены ИАПФ. Нарушения функции почек во многих случаях не прогрессируют при

Таблица 2. Результаты основных клинических исследований с участием фозиноприла (по [36], с изменениями)

Исследование	Основная цель	Результат
FOPS	Безопасность у пожилых пациентов	Фозиноприл эффективен и безопасен у пациентов с АГ старше 60 лет
SHER	Безопасность и эффективность у пожилых пациентов	Фозиноприл по сравнению с хлорталидоном не вызывает неблагоприятных метаболических изменений у пожилых пациентов. Побочные эффекты не зависят от функции почек
FLIGHT	Гипотензивная эффективность	Фозиноприл является высокоэффективным и безопасным гипотензивным препаратом вне зависимости от возраста пациентов
ФЛАГ	Частота достижения целевых уровней АД	На фоне терапии фозиноприлом целевые уровни АД достигаются у 62,1% пациентов. Побочные эффекты развиваются у 8,3% больных
ФАГОТ	Фармакоэкономическая эффективность	По сравнению с диуретиками, бета-блокаторами и антагонистами кальция терапия фозиноприлом является экономически более выгодной
ФАСОН	Эффективность лечения ХСН в амбулаторной практике	Фозиноприл эффективен как базовый препарат в лечении ХСН у амбулаторных пациентов
PHYLLIS	Влияние фозиноприла на атеросклероз	Фозиноприл тормозит развитие и прогрессирование атеросклеротического поражения сонных артерий
PREVEND-IT	Эффективность у пациентов с АГ и микроальбуминурией	Терапия фозиноприлом предотвращает прогрессирование микроальбуминурии и снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений
Fosinopril vs nifedipine-GITS study	Нефропротективный эффект фозиноприла	Снижение протеинурии выявлено у 57% пациентов. Частота повышения уровня креатинина в крови и необходимость гемодиализа уменьшились на 53%
Fosinopril Heart Failure Study	Эффективность при ХСН	Декомпенсация ХСН в группе фозиноприла развивается достоверно реже
FACET	Эффективность при сочетании СД и АГ	Фозиноприл эффективно уменьшает сердечно-сосудистый риск у пациентов данной группы



продолжении терапии. ХСН сама по себе часто сопровождается ухудшением функции почек, поэтому не всегда легко отличить негативное влияние ИАПФ на функцию почек от почечной дисфункции, вызванной основным заболеванием. В некоторых случаях последствия ухудшения функции почек, вызванного терапией ИАПФ, могут быть серьезными и даже угрожать жизни. Влияние ИАПФ на функцию почек может быть обусловлено не только их вазодилатирующим действием на почечные сосуды, но и иными механизмами. В то же время снижение уровня ангиотензина II и увеличение продукции простагландинов I<sub>2</sub> и E<sub>2</sub> в почках приводит к дилатации эфферентных и афферентных артериол. Уменьшение постгломерулярной вазоконстрикции вызывает снижение давления и скорости клубочковой фильтрации. С другой стороны, уменьшение почечного сосудистого сопротивления приводит к повышению почечного кровотока. Чем больше увеличивается почечный кровоток, тем меньше снижается скорость клубочковой фильтрации. Этот механизм отчасти компенсирует снижение фильтрационного давления в клубочках.

Кроме того, ИАПФ неоднородно снижают регионарное сосудистое сопротивление и увеличивают регионарный кровоток, при этом их способность вызывать вазодилатацию в различных участках кровяного русла снижается в следующей последовательности: мышцы – почки – гепатомезентериальный отдел. ИАПФ индуцируют перераспределение сердечного выброса в сторону сосудов почек и конечностей [32]. Увеличение сердечного выброса фармакологическими средствами не означает увеличение кровотока в сосудистой системе всех органов, а зачастую лишь индуцирует перераспределение кровотока. Более того, существуют огромные различия между отдельными груп-

пами лекарственных препаратов, применяемых при ХСН. Эти различия следует учитывать при оценке благоприятного эффекта препаратов с точки зрения увеличения кровотока или снижения сопротивления периферических сосудов. Наряду с этим необходимо иметь в виду и возможное отрицательное действие препаратов с точки зрения снижения кровотока, что наблюдали, например, в почках при лечении нитратами, поскольку такие эффекты могут быть неблагоприятными как сами по себе, так и вызывать рефлекторные явления, например, стимуляцию симпатической нервной системы или РААС [32].

У пожилых больных, у больных с исходно нарушенной функцией почек, с сахарным диабетом, а также с исходной гипотонией имеется более высокий риск развития дисфункции почек на фоне терапии ИАПФ. Риск развития острой почечной недостаточности существенно повышен в тех случаях, когда почечная гломерулярная перфузия поддерживается преимущественно РАСС (например, при билатеральном стенозе почечных артерий или аортальном стенозе) [33].

Снижение риска нарушений функции почек при терапии ХСН ИАПФ характерно, во-первых, у пациентов с сопутствующим диабетом; во-вторых, у больных, находящихся на сопутствующем лечении бета-адреноблокаторами; у пациентов с более высокой фракцией выброса левого желудочка.

Нельзя обойти вниманием и способность ИАПФ оказывать нефропротекторное действие. В многочисленных исследованиях доказано, что нефропротекторные свойства этих препаратов связаны не только с их антигипертензивной активностью, но и проявляются независимо от снижения АД. Таким образом, влияние на гормональный профиль, в частности блокада РААС, становится наиболее важным направлением в долгосрочной программе нефропро-

текции [34, 35]. Хотя индивидуально у 15–20 больных из 1000 нельзя исключить увеличение протеинурии и рост уровня креатинина, что требует контроля этих показателей в первые недели назначения ИАПФ [31].

В связи с этим возникает резонный вопрос – какие ИАПФ предпочтительны и какие критерии подбора доз ИАПФ должны быть использованы у пожилых больных ХСН?

Ингибитор АПФ, необходимый для лечения пациентов с кардиоренальным синдромом, должен обладать высоким профилем эффективности и безопасности. К числу таких препаратов заслуженно относится фозиноприл. Вследствие высокого сродства к липидам (индекс липофильности фозиноприлата более 2,0 Ед) он проникает во все ткани и органы, что ведет к ингибированию как циркулирующего, так и тканевого АПФ (головной мозг, сердце, почки). На этом фоне ингибируется и системная, и местная РААС. Двойной путь выведения (печень и почки) ведет к тому, что у больных с дисфункцией почек фозиноприл не кумулируется в организме на фоне 10-дневной терапии [36].

В таблице 2 приведены результаты основных клинических исследований с участием фозиноприла.

В многочисленных работах убедительно показана высокая безопасность и хорошая переносимость фозиноприла у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, ведущими к формированию кардиоренального синдрома. При этом у лиц старше 65 лет не выявляется различий в частоте побочных эффектов по сравнению с молодыми пациентами. Таким образом, применение фозиноприла позволяет эффективно предотвратить развитие кардиоренального синдрома у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также проводить лечение этих пациентов, относящихся к группе высокого риска смертности и заболеваемости. ☺

Министерство здравоохранения и социального развития Самарской области  
Самарский государственный медицинский университет  
Всероссийское научное общество кардиологов  
Самарское областное научное общество терапевтов (секция кардиологов)

## Научно-практическая конференция «КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ – 2011»



**27–28 октября 2011 года**

**г. Самара, ул. Гагарина, д. 18, учебный корпус СамГМУ**

*В конференции примут участие кардиологи, неврологи, терапевты, педиатры, ревматологи, врачи функциональной диагностики, клинические фармакологи, врачи скорой помощи, реаниматологи, средний медицинский персонал*

### **Основные направления работы:**

- Фундаментальные исследования в кардиологии и неврологии и их значение для практической медицины
- Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистой патологии, распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний
- Первичная и вторичная профилактика, вопросы нейропротекции (защиты мозга)
- Хроническая ишемия мозга и когнитивные нарушения при кардиальной патологии
- Сердце и мозг – органы-мишени артериальной гипертензии. Антигипертензивная терапия при цереброваскулярных заболеваниях
- Метаболический синдром
- Легочная гипертензия
- Профилактика артериальной гипертензии в детском возрасте
- Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
- Кардиогенный инсульт: вопросы патогенеза, диагностики, лечения и профилактики
- Интервенционные методы лечения в кардиологии и ангионеврологии
- Хирургическое лечение при сочетанном поражении сердца и брахиоцефальных артерий. Неврологические осложнения при кардиохирургических вмешательствах
- Нейрокардиогенные синкопальные состояния. Ортостатическая гипотония. Дифференциальная диагностика с эпилепсией
- Проблема вегетативных дисфункций в неврологии, кардиологии, эндокринологии
- Санаторно-курортная реабилитация больных с сердечно-сосудистой патологией

Тезисы для включения в Сборник тезисов докладов, конкурсные работы молодых ученых и заявки на выступление направлять ответственному секретарю конференции д.м.н. Дуплякову Дмитрию Викторовичу до 1 июля 2011 г. по e-mail: [neurocard.samara2011@yandex.ru](mailto:neurocard.samara2011@yandex.ru). Тел.: **8 (846) 373-70-69; 373-70-62; 373-70-82**

За дополнительной информацией по организационным вопросам обращаться в ООО «Медфорум»:  
тел.: **+7 (495) 234-07-34 доб. 120; +7 (903) 763-62-52**; e-mail: [interconf@webmed.ru](mailto:interconf@webmed.ru)

Менеджер по организации конференций Наталия Титова



Станция скорой  
и неотложной  
медицинской  
помощи  
им. А.С. Пучкова  
г. Москвы;  
ГОУ МГМСУ  
Минздравсоц-  
развития России;  
ФГУ РКНПК  
Росмедтехнологий

# Применение проксодолола при гипертонических кризах в условиях скорой медицинской помощи

Н.И. ГАПОНОВА, В.Л. БАРАТАШВИЛИ, В.Р. АБДРАХМАНОВ,  
Д.В. ФИЛИППОВ, д.м.н., проф. С.Н. ТЕРЕЩЕНКО

*В настоящее время в качестве ведущего патогенетического механизма развития гипертонических кризов (ГК) рассматриваются нарушения нейрогуморальной регуляции. Доказано, что при ГК наблюдается повышение сосудистой реактивности с развитием спазма и резким повышением артериального давления (АД), что, в свою очередь, является результатом дисфункции альфа- и бета-адренорецепторов. В связи с этим к наиболее эффективным антигипертензивным средствам для лечения ГК могут быть отнесены бета-адреноблокаторы, обладающие дополнительным вазодилатирующим действием. К таким препаратам относится проксодолол, обладающий комбинированным бета- и альфа-адреноблокирующим свойством [1].*

Кважнейшим фармакодинамическим эффектам проксодолола относятся [2]:

- антигипертензивный – обусловлен устранением симпатикотонии и блокадой секреции ренина с последующим уменьшением минутного объема кровообращения и общего периферического сосудистого сопротивления;
- антиаритмический – в связи с блокадой бета-адренорецепторов и мембраностабилизирующим действием;
- антиишемический, антиангинальный – связаны со снижением частоты и силы сердеч-

ных сокращений, уменьшением пред- и постнагрузки, снижением потребности миокарда в кислороде.

В ряде исследований подтверждена эффективность проксодолола в лечении неосложненных гипертонических кризов [3–5]. В исследовании АЛЬБАТРОС (открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности препарата АЛЬБетор (проксодолол) и препАраТа эналапРилат у больных с неосложненным гипертоническим кризом) проводилась сравнительная оценка эффективности внутривенного

введения эналаприлата и внутривенного введения Альбетора [6]. Участвовали 11 клинических центров Российской Федерации. Пациенты распределялись в две группы: 69 пациентам вводился Альбетор, 26 пациентам – эналаприлат. Исходно в группе пациентов, получавших Альбетор, средний уровень систолического АД составил 189,9 мм рт. ст., в группе пациентов, получавших эналаприлат, – 186,1 мм рт. ст. Через 30 мин. от начала введения Альбетора показатели систолического АД снизились до 159,6 мм рт. ст. и до 157 мм рт. ст. от начала введения эналаприлата. Через 72 ч от начала терапии показатели систолического АД в группе Альбетора составили 141,7 мм рт. ст., в группе эналаприлата, 139,1 мм рт. ст. Было показано, что оба препарата достоверно снижали уровень систолического и диастолического АД. Кроме того, было обнаружено, что метод титрования с наращиванием дозы Альбетора с 10 до 70 мг позволяет эффективно купировать неосложненные ГК практически у 90% больных. В то же время практически отсутствуют исследования, посвященные сравнительной оценке возможности использования проксодолола для лечения осложненных гипертонических кризов. Недостаточно изучены такие важные





Таблица 1. Характеристика пациентов с гипертоническими кризами, обратившихся за скорой медицинской помощью

Показатель	n	%
Всего пациентов	83	100
Мужчин	33	39,8
Женщин	50	60,2
Возраст, лет	63,8 ± 1,0	
Артериальная гипертензия I степени	13	15,6
Артериальная гипертензия II степени	45	54,2
Артериальная гипертензия III степени	25	30,1
Длительность артериальной гипертензии, лет	14,96 ± 1,6	
Неосложненный ГК	45	54,2
ГК, осложненный ОКС	10	12,0
ГК при НМК	10	12,0
ГК, осложненный тахикардиями	10	12,0
Алкогольиндуцированный ГК	8	9,6

Примечание: ОКС – острый коронарный синдром; НМК – нарушения мозгового кровообращения.

в практическом плане вопросы, как действие препарата в зависимости от возраста и пола пациентов, а также дозозависимость антигипертензивного эффекта при различных осложнениях ГК.

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности применения проксодолола при лечении пациентов с неосложненным и осложненным гипертоническим кризом в условиях скорой медицинской помощи.

### Материалы и методы

В исследование включено 83 пациента с гипертоническим кризом, которым проводилось лечение бригадами скорой меди-

цинской помощи Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова г. Москвы. Мужчин было 33, женщин 50, средний возраст пациентов составил 63,8 ± 1 лет (от 32 до 90 лет). Длительность течения артериальной гипертензии (АГ) в среднем составила 14,96 ± 1,6 лет. АГ I степени выявлена у 13 пациентов, II степени – у 45, III степени – у 25 пациентов.

Неосложненное течение ГК наблюдалось у 45 пациентов (54,2%). Среди осложненных ГК были выявлены: острый коронарный синдром (нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда) – 10 пациентов (12,0%), нарушения

мозгового кровообращения (мозговой инсульт, транзиторная ишемическая атака) – 10 пациентов (12,0%), острые нарушения ритма (суправентрикулярная тахикардия, мерцательная аритмия) – 10 пациентов (12,0%), алкогольная интоксикация – 8 пациентов (9,6%). Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Проксодолол назначали в первоначальной дозе 2 мл 1% раствора (20 мг) внутривенным медленным введением. Указанной дозой ГК удалось купировать у 13 пациентов. Однако в большинстве случаев для достижения целевого уровня АД потребовались повторные введения препарата.

Таблица 2. Сравнительная оценка показателей гемодинамики в процессе лечения проксодололом пациентов с гипертоническими кризами

Диагноз	Средний возраст, лет	Средняя доза, мг	САД, мм рт. ст.			ДАД, мм рт. ст.			ЧСС, уд/мин		
			До лечения	После лечения	% снижения	До лечения	После лечения	% снижения	До лечения	После лечения	% снижения
Неосложненный ГК, n = 45	63,4	35,4	196,4 ± 22,5	146,8 ± 17,7	25,5	106,7 ± 11,1	79,4 ± 10,3***	25,6	94,3 ± 21,4	76,0 ± 9,7***	19,4
ГК, осложненный ОКС, n = 10	66,4	37,0	177,0 ± 36,8	136,0 ± 23,2**	23,2	97,0 ± 11,6	79,0 ± 9,9**	18,6	104,8 ± 15,8	79,5 ± 13,0***	24,1
ГК, осложненный НМК, n = 10	67,4	33,0	203,0 ± 40,6	165,5 ± 17,1*	18,5	111,5 ± 13,3	91,0 ± 7,4***	18,4	93,6 ± 16,3	76,8 ± 9,5*	18,0
ГК, осложненный тахикардиями, n = 10	75,0	48,9	192,0 ± 37,4	152,5 ± 21,5**	20,6	108,0 ± 17,5	80,0 ± 9,4***	25,9	132,0 ± 15,5	87,9 ± 13,9***	33,4
ГК на фоне алкогольной интоксикации, n = 8	44,3	41,3	192,5 ± 33,3	140,0 ± 15,8***	27,3	102,5 ± 8,9	82,5 ± 10,4***	19,5	120,6 ± 18,6	89,0 ± 7,5***	26,2

Примечание: САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений, ударов в минуту.

\* p < 0,005;

\*\* p < 0,01;

\*\*\* p < 0,001 в сравнении с показателями до лечения



**Таблица 3. Динамика атриовентрикулярной проводимости и продолжительности электрической систолы желудочков в процессе лечения проксодололом пациентов с неосложненным ГК**

	PQ, мс (n = 18)			QT, мс (n = 18)		
	До лечения	После лечения	% удлинения	До лечения	После лечения	% удлинения
	165,6 ± 28,9	171,1 ± 27,6	3,3	332,2 ± 32,3	354,4 ± 24,5*	6,7

Примечание: PQ – продолжительность атриовентрикулярной проводимости; QT – интервал, характеризующий на ЭКГ продолжительность электрической систолы желудочков;

\* p < 0,05 в сравнении с показателями до лечения.

Таким образом, для эффективно купирования криза в данной группе потребовалось: 20 мг – 13 пациентам, 25 мг – 3 пациентам, 30 мг – 12 пациентам, 50 мг – 16 пациентам, 100 мг – одному пациенту.

Динамический контроль за клиническим состоянием пациентов, изменениями АД и частотой сердечных сокращений (ЧСС) осуществлялся через 15, 30 и 60 мин. после введения препарата. Электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях регистрировалась до и после лечения. Для статистического анализа данных использовались средние значения показателей и их стандартные отклонения. Для анализа изменения количественных показателей на фоне лечения использовался t-критерий Стьюдента для зависимых выборок. Различия считались статистически значимыми при p < 0,05.

### Результаты и обсуждение

Как видно из таблицы 2, исходные уровни систолического АД (САД)

у пациентов с неосложненным ГК составили 196,4 ± 22,5 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – 106,7 ± 11,1 мм рт. ст. Уже через 15 мин. от начала лечения отмечено статистически достоверное снижение САД на 8,9%, ДАД на 10,4%, через 30 мин. соответствующие значения составили 22,0% и 19,8%. Максимальное антигипертензивное действие препарата отмечено через 60 мин., когда средние значения САД по группе составили 146,6 ± 17,7 мм рт. ст., что на 25,5% ниже исходного уровня; для ДАД соответствующая динамика составила 79,4 ± 10,3 мм рт. ст. и 25,6%.

Исходно повышенные значения ЧСС – в среднем по группе 94,3 ± 21,4 уд/мин, на фоне лечения проксодололом достоверно уменьшились до 76,0 ± 9,7 уд/мин (19,4%).

Антигипертензивное действие препарата сопровождалось улучшением клинического состояния больных. При этом лишь у 5 пациентов наблюдались побочные эффекты: короткие эпизоды голо-

вокружения – у двух пациентов, сонливость – у одного, общая слабость – у двух пациентов.

В обследованной группе пациентов с неосложненным ГК не выявлена отрицательная динамика ЭКГ, в частности не зафиксированы характерные для монотерапии бета-адреноблокаторами осложнения, такие как ухудшение атриовентрикулярной проводимости и удлинение интервала QT. Как видно из таблицы 3, в результате внутривенного введения проксодолола интервал PQ, отражающий атриовентрикулярную проводимость, изменился в среднем по группе всего на 3,3%, а интервал QT – на 6,7%, оставаясь при этом у всех обследованных пациентов в диапазоне нормальных скорректированных значений.

При внутривенном применении проксодолола у пациентов с неосложненным ГК не выявлены различия в действии препарата у мужчин и женщин. Также не отмечена зависимость антигипертензивного эффекта проксодоло-

**Таблица 4. Оценка антигипертензивного эффекта внутривенного введения проксодолола пациентам с неосложненным гипертоническим кризом в зависимости от пола, возраста и дозы препарата**

Пациент	Пол	Возраст, лет	Доза, мг	САД, мм рт. ст.			ДАД, мм рт. ст.		
				До лечения	После лечения	% снижения	До лечения	После лечения	% снижения
Б-н Ю.П.	муж	68	30	210	140	33,3	100	90	10,0
Г-ва М.Ф.	жен	72	50	210	160	23,8	100	80	20,0
Г-в А.А.	муж	56	20	260	140	46,2	140	100	28,6
Е-на С.В.	жен	43	20	180	120	37,5	110	80	27,3
Т-ва А.И.	жен	72	20	230	140	39,1	110	85	22,7
З-ва М.Н.	жен	62	100	180	140	22,2	100	80	20,0
Т-ва Р.А.	жен	90	30	190	160	15,8	100	80	20,0
Х-ва А.Н.	жен	68	30	210	140	33,3	100	90	10,0

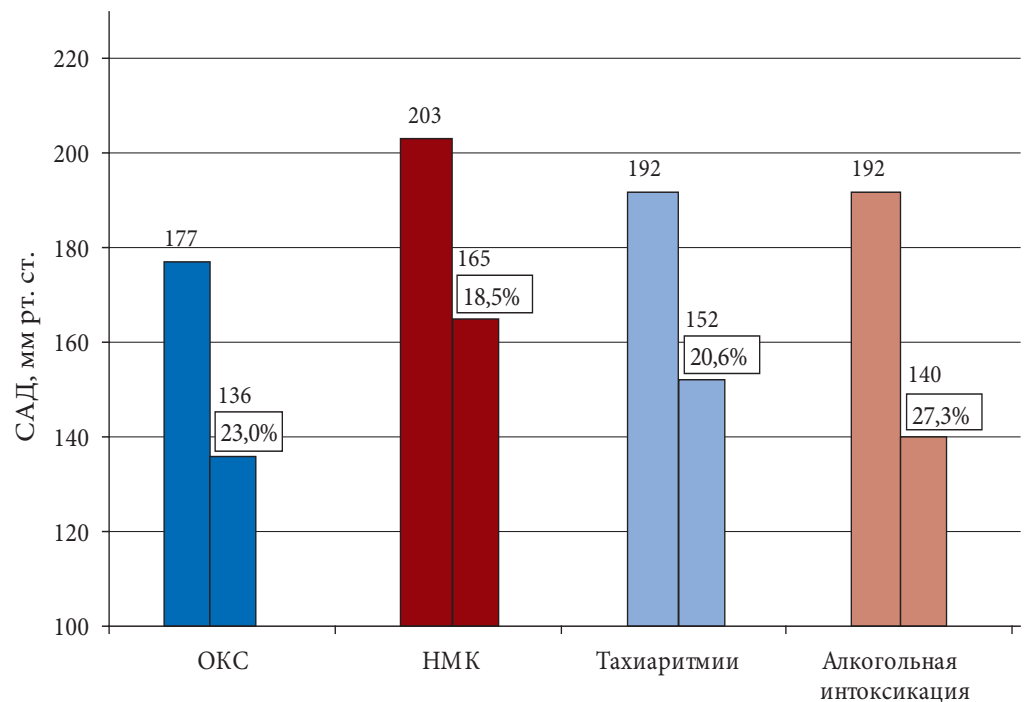
ла от возраста пациентов и дозы препарата (табл. 4).

У пациентов с осложненным течением ГК лечебная тактика, наряду с контролируемым снижением АД, должна учитывать конкретный характер осложнений, чтобы обеспечить максимальную защиту органов-мишеней от повреждений.

Так, при внутривенном введении проксодолола пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) антигипертензивное действие препарата, наряду с клинически значимым улучшением (устранение или уменьшение болевого синдрома), сопровождалось положительной динамикой ЭКГ (уменьшение элевации или депрессии сегмента ST).

Сложную задачу при оказании неотложной медицинской помощи представляет лечение пациентов с ГК, осложненным нарушениями мозгового кровообращения (мозговой инсульт, транзиторная ишемическая атака и др.). С одной стороны, имеются данные о том, что повышение АД при острых нарушениях мозгового кровообращения является предиктором неблагоприятного исхода, повышения смертности и инвалидизации [7]. С другой – повышение АД в условиях ишемии может способствовать улучшению перфузии мозга. Таким образом, в клинической практике до настоящего времени нет окончательного ответа на вопрос о том, является ли повышенное АД у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения благоприятным или неблагоприятным прогностическим признаком.

Многоцентровое проспективное исследование TICA [8] с анализом 1092 пациентов с ишемическим инсультом выявило U-образную зависимость между исходным уровнем систолического АД и прогнозом инсульта. Прогностически неблагоприятным оказалось систолическое АД на момент обращения пациентов более 181 мм рт. ст. и менее 136 мм рт. ст. (результаты статистически достоверны).



Примечание: ОКС – острый коронарный синдром; НМК – нарушения мозгового кровообращения.

Рис. 1. Динамика систолического АД (САД) в процессе лечения проксодололом пациентов с осложненным течением ГК

По результатам исследования International Stroke Trial [9], охватившего 17 398 пациентов, из которых у 54% систолическое АД в первые часы инсульта оказалось выше 160 мм рт. ст., оптимальным оказался средний уровень 150 мм рт. ст., при этом снижение систолического АД на исходные 10 мм рт. ст. приводило к повышению смертности на 3,8%.

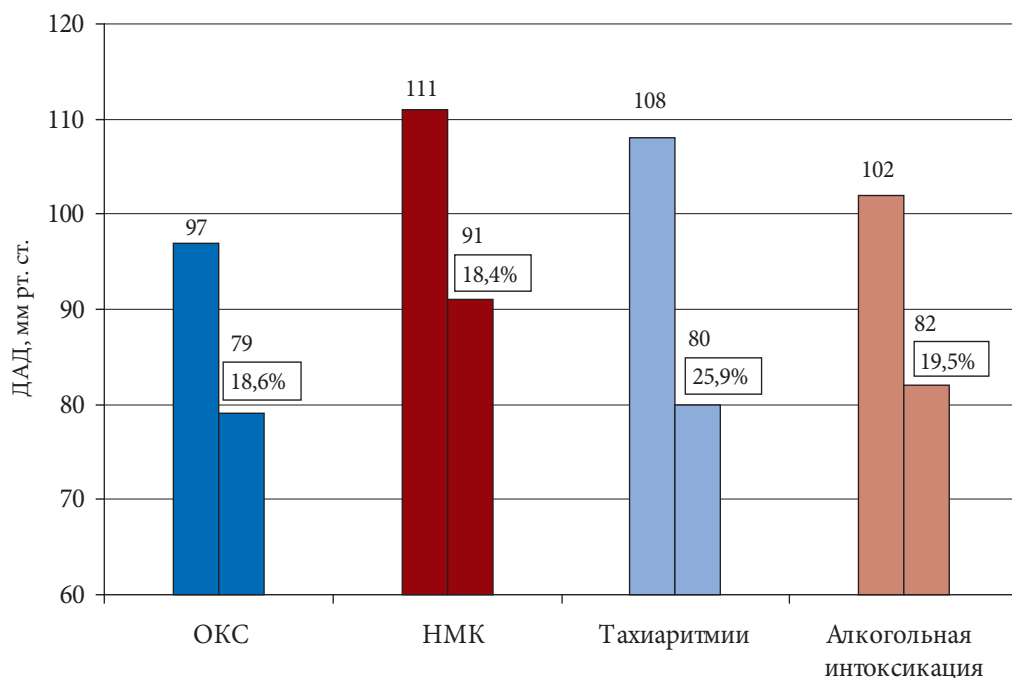
Таким образом, лучший прогноз обеспечивает умеренное снижение систолического АД в диапазоне 10–20% от исходного уровня.

В обследованной нами группе пациентов с ГК на фоне нарушений мозгового кровообращения снижение систолического АД при внутривенном введении проксодолола составило в среднем 18,5%. При этом антигипертензивное действие препарата сопровождалось положительной динамикой клинического состояния пациентов, в частности, улучшением неврологических функций. Не было зафиксирова-

но случаев избыточного снижения АД, которое могло бы ухудшить течение заболевания.

Лечение проксодололом пациентов с ГК, осложненным тахикардиями, сопровождалось вы-

*Метод титрования с наращиванием дозы проксодолола с 10 до 100 мг позволил купировать как неосложненный ГК, так и ГК с осложненным течением. Средние дозы препарата составили: у пациентов с неосложненным ГК 35,4 мг, при ГК, осложненном острым коронарным синдромом, – 37,0 мг, у пациентов с ГК при нарушениях мозгового кровообращения – 33,0 мг, при ГК, осложненном тахикардиями, – 48,9 мг, у пациентов с ГК на фоне алкогольной интоксикации – 41,3 мг.*



Примечание: ОКС – острый коронарный синдром; НМК – нарушения мозгового кровообращения.

Рис. 2. Динамика диастолического АД (ДАД) в процессе лечения проксодололом пациентов с осложненным течением ГК

раженным антиаритмическим действием. При этом отмечалось купирование пароксизма суправентрикулярной тахикардии (2 пациента), а у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий достигнута нормосистолия со средней частотой сердечных сокращений  $87,9 \pm 13,9$  уд/мин.

Ни одного случая брадикардии или изменения интервалов PQ и QT после введения проксодолола не зафиксировано.

Как известно, значительная доля резко повышения АД в нашей стране приходится на алкогольиндуцированные ГК. При этом, несмотря на широкое распространение указанной патологии, имеет место явная ее недооценка [10]. Гипертонические кризы у таких пациентов возможны как в фазе острой интоксикации (на фоне опьянения), так и в фазе абстиненции. Поскольку алкогольиндуцированные кризы в своей основе имеют стимуляцию симпатической нервной системы, то для

их купирования препаратами выбора рассматриваются бета-адреноблокаторы. Применение комбинированного альфа- и бета-адреноблокатора проксодолола у наших пациентов наряду с благоприятными гемодинамическими изменениями сопровождалось улучшением клинического статуса, в частности, значительно уменьшались или полностью проходили неприятные ощущения дрожи, тревоги, усиленного сердцебиения и страха. При этом не потребовалось дополнительное назначение седативных препаратов.

Как видно из таблицы 2 и рисунка 1, наиболее выраженное снижение систолического АД отмечено при неосложненном гипертоническом кризе и у пациентов с алкогольиндуцированными ГК, наименьшее – у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения, у которых АД снизилось в среднем на 18,5%. При оценке динамики диастолического АД следует подчеркнуть достижение в результате лече-

ния проксодололом нормальных значений ДАД как при неосложненном ГК (табл. 2), так и при осложненном течении (рис. 2), за исключением пациентов с ГК на фоне нарушений мозгового кровообращения.

Большое практическое значение при индивидуальном подходе к лечению пациентов с ГК приобретает принцип титрования дозы вводимого внутривенно проксодолола, обеспечивающий контролируемое и безопасное снижение АД. Именно благодаря такому дифференцированному подходу удается избежать избыточного снижения АД в группе пациентов с ГК, осложненными нарушениями мозгового кровообращения. Наибольшая доза проксодолола потребовалась пациентам с ГК, течение которого осложнилось тахикардиями (средняя доза по группе – 48,9 мг, от 20 до 100 мг). При этом, как и в группе неосложненного ГК, не отмечены случаи развития брадикардии и удлинения интервала QT, выходящего за рамки скорректированных значений.

## Выводы

1. Доказана эффективность проксодолола как при неосложненном гипертоническом кризе, так и при наиболее частых осложнениях криза, таких как острый коронарный синдром, нарушения мозгового кровообращения, тахикардии и алкогольиндуцированные кризы.
2. При внутривенном введении проксодолола пациентам с гипертоническими кризами важно придерживаться принципа титрования, что позволяет подбирать эффективную и безопасную индивидуальную дозу препарата.
3. Динамический контроль клинической симптоматики, основных параметров гемодинамики и ЭКГ при лечении проксодололом позволяет в условиях скорой медицинской помощи добиваться оптимального снижения артериального давления, не допуская развития побочных эффектов. ☺

Литература  
→ С. 90–91

IX Российская научная конференция  
«Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии»

# Возвращая к жизни

Мероприятие открылось сообщением генерального секретаря ВНОК, д.м.н., профессора С.А. ШАЛЬНОВОЙ «Современные тенденции смертности в России». Приведенные профессором Шальной цифры наглядно продемонстрировали актуальность вопросов первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в России.

Показатели смертности от кардиоваскулярных патологий в нашей стране в последние годы демонстрируют определенную тенденцию к снижению, правда, назвать ее устойчивой пока нельзя. Если в 2003-м году от болезней системы кровообращения умерло 927,5 человек из каждых 100 тысяч населения, то к 2009-му эта цифра уменьшилась до 801 смертельного исхода на те же 100 тысяч. Улучшилась и ситуация со смертностью от ишемической болезни сердца: в 2003-м году ИБС была причиной смерти 442 человек из 100 тысяч, а в 2009-м – 412. Однако в медицинской статистике имеются и тревожные факты: если соотношение женщин и мужчин среди всех случаев летальных исходов ИБС держится примерно на уровне 1:1–1:1,5, то мужчины трудоспособного возраста от данного заболевания умирают примерно в 7 раз чаще женщин. То есть, из популяции выбывают именно те ее члены, которые должны были бы обеспечивать рост ВВП и стабилизацию экономической обстановки. К сожалению, пока медикам не удалось добиться устойчивой тенденции к снижению смертности от кардиоваскулярных патологий в целом и от ИБС в частности, а вот количество умирающих от цереброваскулярных заболеваний в России год от года неуклонно

18–19 мая 2011 года в московском Доме ученых состоялась IX Российская научная конференция с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии». Организаторами мероприятия стали Министерство здравоохранения и социального развития РФ, НИИ профилактической медицины, Всероссийское общество кардиологов и Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики. Тематика докладов, включенных в научно-практическую программу конференции, отличалась огромным разнообразием: обсуждались не только такие традиционные для кардиологии проблемы, как вероятность рецидива стенокардии или особенности терапии ХСН у больных разного пола и возраста, но и вопросы, которым в реальной клинической практике уделяется недостаточное внимание, например, проблемы психологической подготовки пациентов к кардиоваскулярным вмешательствам.

снижается, чего, к сожалению, нельзя сказать о смертности от инфаркта миокарда: в период с 2003-го по 2009-й годы количество умерших от этого заболевания увеличилось с 44,5 до 48 случаев на 100 тысяч населения. Несмотря на усилия российских медиков, наша страна по-прежнему далека от мировых показателей (рис. 1, 2). Для изменения ситуации необходимо, чтобы важность проблемы ССЗ осознавали не только врачи, но и пациенты, так как борьба с управляемыми факторами риска (например, отказ от курения и чрезмерного употребления спиртного) невозможна без деятельного участия людей, попавших в группу риска, но еще не демонстрирующих клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний.

Работе с данной категорией населения было посвящено сообщение старшего научного сотрудника отдела разработки технологий реализации профилактических программ

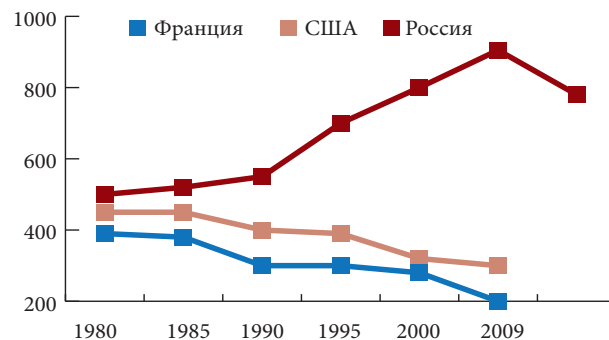


Рис. 1. Тренды смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин в России, Франции и США в 1980–2009 гг. (на 100 тыс. населения)

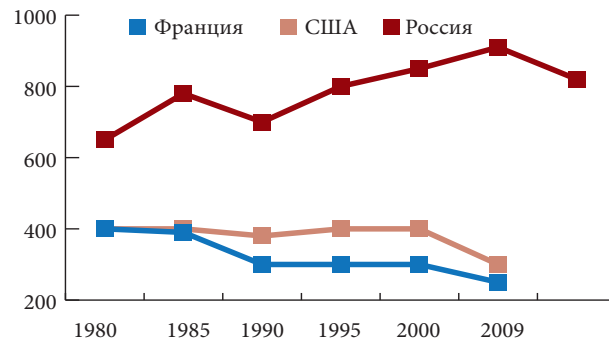


Рис. 2. Тренды смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в России, Франции и США в 1980–2009 гг. (на 100 тыс. населения)



## Кардиореабилитация в России: достижения и проблемы



*С.А. Шальнова,  
д.м.н., профессор,  
РК НИК  
Минздравсоц-  
развития РФ*

НИИ профилактической медицины, к.м.н. А.В. КОНЦЕВОЙ. Она рассказала об опыте проведения профилактической программы, в ходе которой специалисты НИИ профилактической медицины оказывали консультативную и диагностическую помощь людям, занятым умственным трудом в замкнутом коллективе. То есть, тем, кто ведет малоподвижный образ жизни и к тому же постоянно подвергается стрессам во время работы. Мероприятия по профилактике включали в себя первичный осмотр и консультацию специалиста, а также последующий контроль выполнения рекомендаций. Проведенная работа продемонстрировала высокую терапевтическую эффективность подобного рода профилактических мероприятий (за год АД у людей, ставших участниками программы коррекции факторов риска,



*А.В. Концевая,  
к.м.н., старший  
научный  
сотрудник отдела  
разработки  
технологий  
реализации  
профилакти-  
ческих программ  
ФГУ ГНИЦ ПМ  
Минздравсоц-  
развития РФ*

снизилось на 9–10 мм рт. ст., улучшился липидный профиль), кроме того, внедрение такого рода программ на рабочем месте оказалось очень выгодным для работодателя, так как позволило снизить количество дней временной нетрудоспособности в 5 раз.

Пока подобные профилактические программы не оплачиваются в рамках ОМС, однако они достаточно выгодны для работодателя (каждый вложенный в них рубль в течение года превращается в 1,2 рубля), поэтому, возможно, уже в ближайшее время профилактика ССЗ на рабочем месте станет распространенным способом коррекции факторов риска сердечно-сосудистых патологий.

Об успехах и проблемах кардиореабилитации в России рассказал Д.М. АРОНОВ, д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики ФГУ ГНИЦ ПМ Минздравсоцразвития РФ. Он в частности отметил, что в СССР в начале 1980-х годов была внедрена государственная система поэтапной реабилитации и вторичной профилактики у больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ). Благодаря ее внедрению средний койко-день при ОИМ сократился почти в 2,5 раза. Пребывание больных на строгом постельном режиме сократилось с 21 до 1–3 дней. Новые режимы двигательной активности при различных формах ОИМ давали больным возможность восстановить свою физическую работоспособность в значительно более короткие сроки, чем прежде.

При новых режимах активизации в стационаре (госпитальный этап реабилитации) больные переводились прямо из больницы в отделения реабилитации местных кардиологических санаториев на срок 24 дня с предоставлением больничного листа. В хорошо организованных санаторных отделениях больные эффективно выполняли санаторный этап реабилитации и поступали далее под диспансерно-поликлиническое наблюдение. Все это позволяло большинству боль-

ных вскоре после санаторной реабилитации вернуться к трудовой деятельности.

К сожалению, в период бурных социально-экономических потрясений и развала СССР система реабилитации кардиальных больных сильно пострадала.

В настоящее время наличие эффективно действующей системы кардиореабилитации уже не является привилегией экономически развитых стран. Содержание, методы, структура кардиореабилитации значительно упростились. Она все больше «демократизируется», то есть становится более дешевой и более доступной, позволяет включать в программы реабилитации все большее число больных, в том числе из тех, кому ранее реабилитация считалась абсолютно или частично противопоказанной. Эти тенденции позволили Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 1993 году выпустить специальный доклад «Реабилитация после кардиоваскулярных заболеваний в развивающихся странах». Документ адресован в первую очередь правительствам. Кардиореабилитация должна быть интегрирована в систему национального здравоохранения. Все больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями должны проходить обучение в Школах для больных и их родственников, а также программу физических тренировок.

Комитет экспертов ВОЗ рекомендует развивающимся странам три уровня организации кардиореабилитации: первый – на местном, общинном уровне; второй (более высокий) – на уровне межрайонной или городской больницы; и третий – наиболее высокий уровень, ассоциированный с крупными больницами или медицинскими центрами. Как известно, кардиореабилитация осуществляется последовательно. После острой сердечно-сосудистой катастрофы (ОИМ, нестабильная стенокардия, гипертонический криз, острая сердечная недостаточность) первый этап осуществляется в стационаре (стационарный

## IX Российская научная конференция «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии»

этап). Как установлено нами с помощью анкетирования ряда больниц с кардиологическим отделением и блоком интенсивной терапии, на стационарном этапе в настоящее время реабилитационная помощь фактически сводится к соблюдению врачами режима быстрой активизации. Рекомендуются лечебная физкультура и врачебный контроль за расширением режима больных ОИМ не осуществляется. Продолжительность пребывания больных в стационаре в среднем составляет 18–19 дней.

Фаза реконвалесценции (выздоровления) проходит в специализированном реабилитационном отделении санатория (санаторный этап). В настоящее время в трехступенчатом реабилитационном процессе реабилитация реально осуществляется только в условиях отделения реабилитации в немногочисленных реабилитационных центрах, находящихся в ведении Фонда социального страхования, и отделений реабилитации в кардиологических санаториях ЗАО «Профкурорт». Общее число этих центров не превышает тридцати. Только четвертая часть наших больных ИМ (только трудоспособного возраста и живущих преимущественно в крупных городах), имеющих показания на пребывание в отделениях реабилитации местных санаториев, получают бесплатную путевку на реабилитацию.

После санатория начинается так называемая поддерживающая фаза реабилитации, практически – постоянная вторичная профилактика. Программа длительных физических тренировок (ФТ) играет наиболее важную роль среди основных аспектов медицинской реабилитации на всех ее этапах и в период начала вторичной профилактики, так как она буквально меняет судьбу кардиологических больных. Так, если комплексная система реабилитации снижала смертность на 26%, то на долю ФТ из этого числа приходилось 20%. В силу недостатков нашего здравоохранения поддерживающая фаза

кардиореабилитации и вторичная профилактика в условиях диспансера и поликлиники фактически заменяется нашим неэффективным так называемым диспансерно-поликлиническим наблюдением, где больному предоставляется возможность находиться под наблюдением участкового врача и периодически консультироваться у кардиолога. Образовательная программа, играющая важнейшую роль в повышении мотивации больных к продолжительному и осознанному выполнению мероприятий по вторичной профилактике, соблюдение антиатеросклеротической диеты, систематические умеренно-интенсивные тренировки, отказ от вредных привычек (и в первую очередь от курения) практически не используются.

Дело в том, что наши врачи фактически проводят лишь симптоматическую терапию, направленную на снятие приступов стенокардии, уменьшение одышки или отеков, снижение артериального давления. Думать об отдаленном прогнозе больного, оценивать риск возможной смерти и тяжелых осложнений болезни, пытаться добиваться целевых уровней основных показателей липидов крови, показателей воспаления, нормализации веса больных реально не приходится. Это беда, а не вина врачей.

В чем мы нуждаемся остро из того, чем не располагает наша медицинская практика в настоящее время? В первую очередь – в образовательных программах для больных. Больные – чуткие люди, они уже напуганы болезнью и с особым вниманием реагируют на возможность каких-то дополнительных (помимо их заболевания) опасностей и отрицательного влияния на здоровье. Получив в руки инструкцию к препарату и прочитав о возможных его побочных действиях, значительная часть больных в худшем случае не принимает предписанное лекарство, в лучшем – принимает в уменьшенной дозе и нерегулярно. Это одна из множества причин низкого комплаенса со



Д.М. Аронов,  
д.м.н., профессор,  
ФГУ ГНИЦ ПМ  
Минздравсоц-  
развития РФ

стороны больных и, следовательно, неэффективности нашего лечения. Есть и другие – мы не доводим до сведения больного назначение данного лекарства и механизм его действия, не объясняем как, через какое время и каким образом проявляется его действие. Больные остаются в полном неведении о свойствах препаратов стратегического действия и нередко разочаровываются, не ощутив каких-то эффектов от применения того или иного лекарства после «курса» в 2–3 месяца. А они должны были определенно знать, что конечная цель применения этих лекарств – предотвращение преждевременной смерти и коренное улучшение течения болезни, и что для этого требуется применение этих лекарств по крайней мере в течение 5 лет. При таких разночтениях комплаенс со стороны больных вряд ли возрастет в разы.

В задачи образовательных программ для больных, помимо указанных пунктов, входят и другие – обучение правильному образу жизни (с точки зрения требований медицины), отучение от вредных привычек и пр.

Если первичная профилактика – в основном забота государства и каждого гражданина, то медицинская реабилитация и вторичная профилактика – дело государства и врачей вместе с больными. ☺

Материал подготовила  
М. Ланцова



# Антиагрегантная терапия: настоящее и будущее



*Вопрос соотношения доступности и эффективности лекарственных препаратов является весьма значимым в кардиологии, так как терапия хронических сердечно-сосудистых заболеваний предполагает, что пациент будет принимать лекарства длительное время, а значит, подбор экономически выгодного препарата в определенной степени станет гарантией того, что пациент не откажется от лечения из-за финансовых проблем. В то же время, когда речь идет о заболеваниях сердца и сосудов, и врач, и пациент понимают, что эффективность терапии является в буквальном смысле слова вопросом жизни и смерти: сократив расходы на лекарства, к сожалению, можно заодно сократить и продолжительность жизни. Возможен ли разумный компромисс? Какие препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний являются одновременно качественными и доступными? Ответы на эти и многие другие вопросы получили участники симпозиума «Антиагрегантная терапия – настоящее и будущее», организованного при поддержке компании Actavis 13 апреля 2011 года в рамках научной программы XVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство».*



Сателлитный симпозиум компании Actavis

Антиагрегантная терапия до и после развития осложнения сердечно-сосудистого заболевания

Антиагрегантная терапия относится к важным компонентам первичной и в особенности вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Безусловно оправдано назначение антиагрегантов, например, при остром коронарном синдроме (ОКС), так как в основе ОКС лежит нарушение целостности атеросклеротической бляшки, и у пациентов, страдающих данным заболеванием, всегда наблюдается тромбоцитоз той или иной степени выраженности. Очевидно, что без применения препаратов антиагрегантов невозможно эффективное лечение таких больных. А как быть с пациентами, у которых отсутствуют клинические проявления ишемической болезни сердца? Следует ли назначать таким больным антиагреганты в качестве средства первичной профилактики ИБС? Обратимся к данным, полученным в ходе выполнения метаанализа, которые свидетельствуют о том, что применение аспирина у мужчин существенно снижало риск развития инфаркта миокарда, но одновременно повышало вероятность возникновения инсульта (рис. 1). У женщин, напротив, риск развития инфаркта миокарда не изменялся за счет приема аспирина, но статистически значимо снижался риск развития инсульта. С чем связано различие в эффектах применения аспирина с целью первичной профилактики у мужчин и женщин? Возможно, по крайней мере отчасти, это обусловлено тем, что у мужчин в патогенезе инфаркта миокарда основную роль играет разрыв атеросклеротической бляшки, у женщин, особенно относительно молодого возраста, развитие инфаркта миокарда обусловлено эрозией эндотелия с постепенным нарастанием тромбоза. Этот факт подтверждается еще одним исследованием состояния коронарных сосудов у мужчин и женщин, умерших от инфаркта миокарда. Ученые установили, что почти у 40% женщин, причиной

смерти которых стал инфаркт миокарда, не выявлялось стенозирующего атеросклероза коронарных артерий, в то время как у большинства мужчин смерть от инфаркта миокарда наступала на фоне гемодинамически значимого стеноза одной, двух или трех коронарных артерий.

Имеются также данные исследований, подтверждающие тот факт, что назначение небольших доз аспирина мужчинам, страдающим сахарным диабетом, приводило к снижению риска развития инфаркта миокарда на 61%. В целом аспирин считается эффективным средством первичной профилактики тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, но только в том случае, если риск развития осложнения сердечно-сосудистого заболевания выше, чем риск развития кровотечения, связанного с применением аспирина. В течение многих лет считалось, что высокая эффективность приема аспирина для первичной профилактики уравнивает риск развития кровотечений, обусловленных приемом аспирина, но в ходе выполнения исследования POPADAD не подтвердилась эффективность применения аспирина по сравнению с плацебо у больных сахарным диабетом и бессимптомным атеросклерозом сосудов нижних конечностей. Дело в том, что одновременно с аспирином в обеих группах применяли антигипертензивные препараты, статины и другие лекарственные средства, прием которых снижает риск развития осложнений. Сработал так называемый эффект насыщения – добавление аспирина к оптимальной базовой терапии уже не влияло на риск развития неблагоприятных исходов. В настоящее время прием аспирина с целью первичной профилактики считается обоснованным при вы-



С.Р. Гиляревский, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии РМАПО, Москва

соком риске развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, в частности при риске развития инфаркта миокарда более 10–20% в течение 10 лет.

Узнать «в лицо» такого пациента достаточно просто: это курящий мужчина 45 лет с АД 140/80, липидный профиль его выглядит следующим образом – ХС ЛПНП 3,5 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,0 ммоль/л. Если такой мужчина откажется от курения и начнет принимать статины, риск развития инфаркта миокарда у него будет менее 10%. Трудно сказать, надо ли в таком случае применять

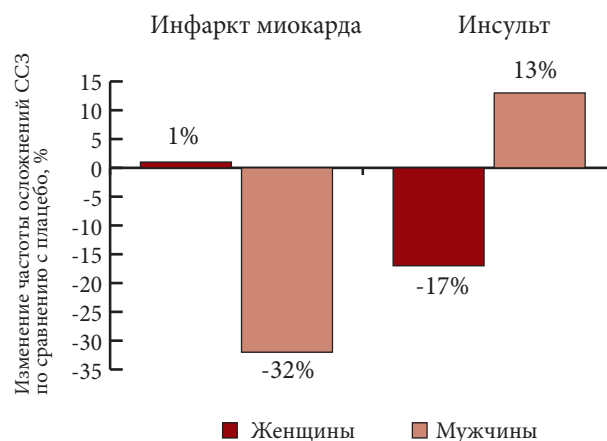


Рис. 1. Эффективность аспирина для первичной профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний: результаты метаанализа РКИ (данные о 95 456 участниках)



## XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

аспирин. В любом случае вопрос о назначении антиагрегантной терапии с целью первичной профилактики должен решаться каждый раз индивидуально в зависимости от рассчитанного риска развития инфаркта миокарда и других осложнений сосудистого заболевания. Применение другого антиагреганта – клопидогрела – по сравнению с аспирином было изучено только в ходе исследования по оценке эффективности его использования с целью вторичной профилактики. В ходе этого исследования частота развития кровотечений из желудочно-кишечного тракта была

меньше при приеме клопидогрела по сравнению с аспирином. Однако насколько эффективен прием клопидогрела с целью первичной профилактики, остается неизвестным. В течение длительного периода времени выбор между аспирином и клопидогрелом врач делал, основываясь прежде всего на фармакоэкономических соображениях: клопидогрел был намного дороже аспирина. Ситуация изменилась с появлением и распространением генериков. На сегодняшний день широко распространено мнение, что использование генерических препаратов – удел стран с низким

доходом и неразвитой экономикой; в действительности же доля препаратов на рынке США за период, например, с 2005 по 2008 год существенно увеличилась. Эксперты связывают такой феномен с увеличением объема лекарственной терапии, и лечение исключительно оригинальными препаратами в некоторых случаях оказывается неоправданно дорогостоящим. Широкий ассортимент генериков расширяет возможности как первичной, так и вторичной профилактики, делая раннее начало лечения не только эффективным, но и экономически выгодным.

### Клопидогрел и аспирин в профилактике ИБС: за «кем» будущее?



М.В. Ежов, д.м.н.,  
старший научный  
сотрудник НИИ  
кардиологии им.  
А.Л. Мясникова,  
Москва

Прошло уже несколько десятилетий с того момента, когда кардиологи всего мира пришли к единому мнению относительно целесообразности назначения аспирина пациентам, страдающим хронической ИБС. Согласно всем действующим рекомендациям – отечественным, американским, европейским – применение аспирина в качестве средства вторичной профилактики существенно снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Но не следует забывать, что мы живем в 2011 году, и, возможно, уже пришло время найти адекватную замену аспирину. Сможет ли клопи-

догрел стать альтернативой препарату, проверенному десятилетиями практики? Поискам ответа на этот вопрос было посвящено выступление старшего научного сотрудника НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, д.м.н. М.В. Ежова.

Еще в 1996 году были опубликованы результаты исследования CAPRIE, наглядно продемонстрировавшие преимущества клопидогрела перед аспирином в лечении больных с доказанным атеросклерозом. В этом исследовании была доказана эффективность и безопасность клопидогрела по сравнению с препаратами ацетилсалициловой кислоты. В группе пациентов, принимавших клопидогрел, риск развития сердечно-сосудистых осложнений оказался на 9% меньше, чем у больных, которым была назначена монотерапия аспирином. Данный эффект оказался статистически достоверным, и с 1998 года клопидогрел начал использоваться в клинической практике. Чуть позже, в 2001–2002 гг., была доказана эффективность применения клопидогрела в сочетании с аспирином для профилактики осложнений у пациентов с ОКС, перенесших чрескожные коронарные вмешательства: комбини-

рованная терапия клопидогрелом и аспирином приводила к снижению риска развития инфаркта миокарда и других тромботических осложнений (включая тромбоз стента).

Эффективность применения клопидогрела не вызывает сомнений у кардиологов как в нашей стране, так и за рубежом, например, в США данное средство устойчиво занимает – в своей фармакологической группе – второе место по продажам. Что касается клинических рекомендаций, которыми должны руководствоваться в своей работе практикующие врачи, то клопидогрел в них упоминается в качестве альтернативы аспирину, являющемуся препаратом первого выбора для профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Клопидогрел может назначаться при всех формах ИБС как в период стабильного течения заболевания, так и при обострениях.

В прошлом году были опубликованы данные широкомасштабного регистра REACH, в ходе которого ученые в течение четырех лет наблюдали за 65 тысячами различных категорий пациентов, у которых была проанализирована частота возникновения таких сердечно-сосудистых осложнений, как ин-

## Сателлитный симпозиум компании Actavis

фаркт миокарда, инсульт и кардиальная смерть. Согласно данным регистра REACH, риск повторения ишемического события в течение 1 года составляет 21%, затем он снижается до 17%. У пациентов со спокойным течением ИБС риск развития сердечно-сосудистых осложнений – около 12%, а у пациентов, обладающих большим количеством факторов риска, нуждающихся в первичной профилактике, он составляет 9%. В принципе эти данные не являются чем-то новым для кардиологов, они лишь подтверждают достоверность уже имеющейся информации.

Существуют также данные исследования CAPRIE, демонстрирующие частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов, получающих аспирин, по сравнению с больными, принимающими клопидогрел. Добавив к этим сведениям результаты метаанализа АТС, мы получим следующую картину: у каждого пятого пациента с высоким сердечно-сосудистым риском, не получающего антитромбоцитарной терапии, в течение трех лет разовьется либо инфаркт миокарда, либо инсульт, либо кардиальная смерть (рис. 2).

Применение аспирина снижало риск развития осложнений до 5,8 случаев в год, а клопидогрела – до 5,3.

Также в рамках исследования CAPRIE был проведен анализ эффективности приема клопидогрела в зависимости от особенностей течения заболевания. Выяснилось, что значимую пользу от монотерапии клопидогрелом получают больные, страдающие периферическим атеросклерозом, а также пациенты с сахарным диабетом. Но наиболее эффективным оказалось применение

клопидогрела у больных, имеющих в анамнезе аортокоронарное шунтирование. Это неудивительно, ведь данный препарат существенно снижает риск развития тромбоза, а у пациентов, перенесших коронарное вмешательство, шунты являются еще более уязвимым с точки зрения тромбообразования местом, нежели коронарные артерии. Частота сердечно-сосудистой смерти у таких больных на фоне приема клопидогрела снижалась на 43%.

Еще одним важным аспектом применения клопидогрела в клинической практике, на котором остановился в своем выступлении М.В. Ежов, стала безопасность данного препарата. По данным того же исследования CAPRIE, прием клопидогрела в два раза реже сопровождался развитием таких осложнений, как гастрит, язвенное поражение ЖКТ или желудочно-кишечное кровотечение.

Итак, существуют научные данные, подтверждающие, что при длительном применении клопидогрел не уступает аспирину ни в безопасности, ни в эффективности и даже превосходит его по этим показателям. В применении же к реалиям повседневной клинической практики это означает как минимум, что клопидогрел является единственной альтернативой для больных с непереносимостью аспирина. Пациентам, которые были выделены в рамках исследования CAPRIE в отдельные группы (например, больным сахарным диабетом или лицам, перенесшим аортокоронарное шунтирование), определено предпочтительно назначать клопидогрел. Не следует забывать и о такой проблеме, как резистентность к аспи-

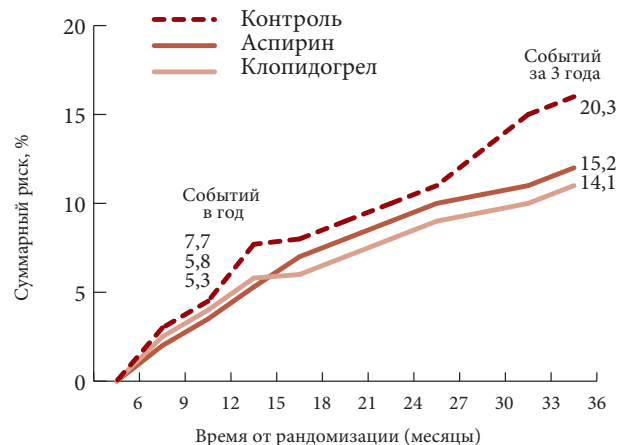


Рис. 2. CAPRIE: клопидогрел против аспирина (суммарный риск сердечной смерти, инфаркта миокарда и инсульта)

рину. По данным различных авторов, она составляет от 10 до 45%, в то время как для клопидогрела данный показатель не превышает 8–10%. Кроме того, клопидогрел в меньшей степени, нежели аспирин, взаимодействует с другими препаратами, а также с алкоголем. И наконец, в отличие от аспирина, клопидогрел не оказывает прямого раздражающего воздействия на слизистую желудка и на функцию тромбоцитов. При наличии неблагоприятного в отношении риска развития желудочно-кишечных кровотечений анамнеза пациентам, принимающим клопидогрел, могут быть назначены любые ингибиторы протонной помпы, за исключением омепразола – данный препарат снижает эффективность клопидогрела. Итак, существует лекарственное средство, сравнимое по эффективности с аспирином (который, в свою очередь, является препаратом первого выбора для профилактики

Таблица. Фармацевтическая эквивалентность генерического препарата Лопирел и оригинального клопидогрела

Компания-производитель	«Актавис»	«Санofi-Авентис»
Препарат	Лопирел	Оригинальный клопидогрел
Клопидогрела гидросульфат (эквивалент 75 мг клопидогрела основания)	+	+
Лактоза	+	+
Макрогол	+	+
Целлюлоза микрокристаллическая	+	+
Диоксид титана	+	+
Оксид железа красный	+	+
Порошок для покрывающей суспензии типа Opadry	+	+

Вывод: оба препарата содержат одинаковое действующее вещество, состав основных вспомогательных средств аналогичен.

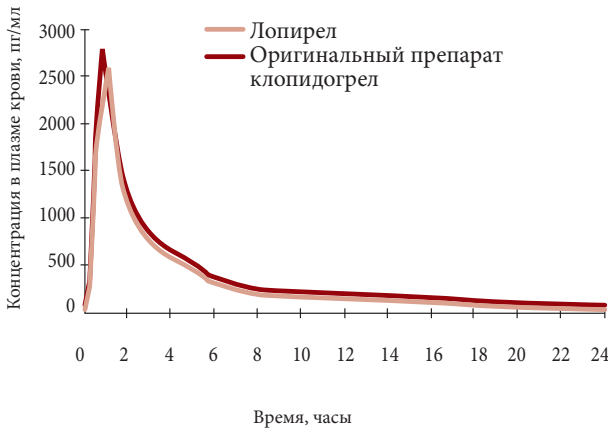


Рис. 3. Биологическая эквивалентность генерического препарата Лопирел и оригинального клопидогрела

сердечно-сосудистых осложнений) и даже в некоторой степени превосходящее его по эффективности и в значительной мере – по безопасности. Что же мешает кардиологам перевести всех или почти всех своих пациентов, нуждающихся в антиагрегантной терапии, с аспирина на клопидогрел? К сожалению, в случае с клопидогрелом, как и со всеми препаратами, предназначенными для постоянного приема, вопрос стоимости препарата зачастую оказывается ключевым моментом, определяющим приверженность пациента к терапии. При этом не следует забывать, что клопидогрел защищает пациента от серьезных сердечно-сосудистых осложнений. Имеются данные исследования, проведенного в США, согласно

которым у пациентов с установленными стентами, по каким-либо причинам прерывавших прием клопидогрела, на 31% чаще отмечали повторные инфаркты и кардиальную смерть.

Очевидно, что в стране с такой неоднозначной экономической ситуацией, как Россия, вопрос комплаенса при приеме дорогостоящих лекарственных средств напрямую зависит от той суммы, в которую обходится пациенту каждый месяц лечения. Возможно, единственным выходом в этом случае является замена оригинальных препаратов генерическими. К сожалению, далеко не все воспроизведенные лекарственные средства могут похвастаться химической, биологической и терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату. Так, согласно утвержденным FDA весьма лояльным требованиям к генерикам, наличие биоэквивалентности избавляет производителей воспроизведенного препарата от необходимости проводить клинические испытания. С одной стороны, это позволяет фармкомпаниям держать низкую отпускную цену, с другой – приводит к тому, что значительная часть имеющихся на рынке генерических препаратов не соответствует действующим международным стандартам.

Однако существуют и качественные генерики клопидогрела, например, средство Лопирел производства компании «Активис». Пациент, остановивший свой выбор именно на этом средстве,

получает европейское (Лопирел производится на Мальте) качество по вполне приемлемой цене – упаковка данного генерика в московских аптеках стоит около 600 рублей. При этом очень важно, что Лопирел соответствует оригинальному препарату на трех уровнях: он обладает фармацевтической, биологической и терапевтической эквивалентностью. В состав препарата Лопирел входит преимущественно левовращающий изомер, что соответствует требованиям американской фармакопеи, кроме того, немаловажно, что этот генерик полностью эквивалентен оригинальному препарату – не только активные действующие вещества, но и наполнители Лопирела полностью совпадают с составом оригинального препарата (таблица).

Лопирел совпадает с оригинальным клопидогрелом и по фармакокинетическим показателям (рис. 3).

Еще одним важным отличием Лопирела от многих других воспроизведенных препаратов является собственная доказательная база: было проведено исследование, доказавшее, что Лопирел сопоставим с оригинальным препаратом в отношении подавления агрегации тромбоцитов (рис. 4).

Что касается показаний к применению, то они у оригинального клопидогрела и у Лопирела также полностью совпадают, среди них и хроническая ИБС, и острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST и без такового, и профилактика тромбозов. Кроме того, Лопирел может использоваться в так называемой нагрузочной дозировке, составляющей 300 мг.

Завершая свое выступление, М.В. Ежов еще раз подчеркнул, что применение клопидогрела может стать хорошей альтернативой аспирину у различных категорий кардиологических больных, а применение вместо оригинального клопидогрела воспроизведенного препарата Лопирел является оправданным как с фармакоэкономической, так и с терапевтической точки зрения. ☺

Материал подготовила А. Лозовская

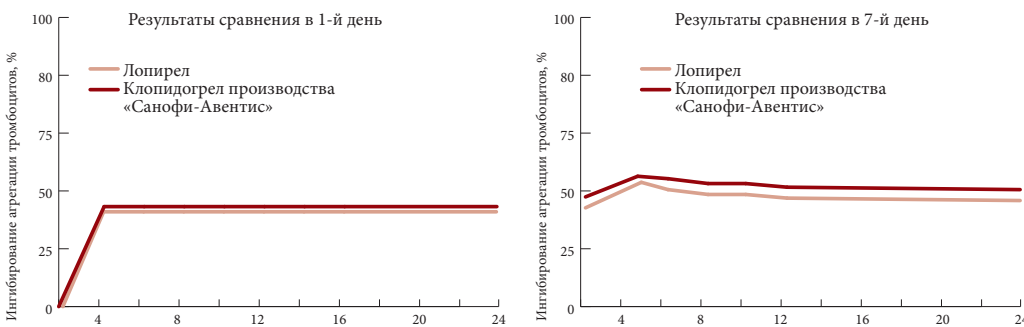


Рис. 4. Терапевтическая эквивалентность генерического препарата Лопирел и оригинального клопидогрела



# Угроза тромбоза? Поможет Лопирел



**ЛОПИРЕЛ –  
доступная качественная  
профилактика атеротромбоза**



## Национальная Премия в области кардиологии

# III торжественная церемония награждения лауреатов национальной Премии в области кардиологии «Пурпурное сердце»



*19 мая в московском Государственном музее А.С. Пушкина прошло торжественное награждение победителей III конкурса национальной Премии в области кардиологии «Пурпурное сердце», статус которой в этом году заметно повысился. Перед началом церемонии Президент России Дмитрий Медведев направил участникам мероприятия приветственную телеграмму, в которой выразил уверенность, что профессиональное мастерство лауреатов Премии, их стремление добиваться качественно новых результатов будут служить примером для коллег.*

**В** своей телеграмме Дмитрий Медведев отметил, что «в последние годы государство уделяет много внимания внедрению передовых методик профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний в рамках национального проекта «Здоровье» и целого ряда региональных программ. Ведется оснащение поликлиник и больниц современным оборудованием, повышается качество и доступность высоко-

## «Пурпурное сердце»

технологической медицинской помощи. Одной из важнейших задач является подготовка кадров для лечебных и научных учреждений страны, поддержка молодых врачей и ученых – авторов перспективных научных исследований и разработок».

Организаторы национальной Премии «Пурпурное сердце», придерживаясь курса государства в области здравоохранения, постоянно вносят вклад в развитие идеи поощрения профессионалов в сфере лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В этом году, к примеру, было введено новое направление – кардиохирургия, где были отмечены заслуги врачей данной специализации. Результатом этого стало повышение интереса к конкурсу со стороны сообщества кардиологов. Об этом в первую очередь говорит увеличение числа участников: в 2011 году в конкурсе участвовали 63 заявки, что в два раза больше, чем в прошлом году.

Также постоянно пополняется состав Экспертного совета, в этот раз в него вошли 52 ведущих российских кардиолога и кардиохирурга. Без их передового опыта и профессионализма невозможно было оценить работу номинантов и определить победителей. Лишь четырнадцати участникам конкурса строгое жюри поставило максимальные оценки. По традиции лауреаты получили именные дипломы и эксклюзивные именные наручные часы, ставшие символом Премии, являясь олицетворением фразы «Сердце бьется как часы».

Кроме того, лауреатам были вручены специальные призы от партнеров и спонсоров. Уделяя особое внимание молодым специалистам, Генеральный спонсор Премии – ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» вручил лауреату в подноминации «Будущее клинической кардиологии» сертификат на участие в Европейском конгрессе кардиологов, который пройдет в Париже в августе 2011 года. Победителю в подноминации «Будущее сердечно-сосудистой хирургии» спонсор

Премии компания MEDTRONIC подарила сертификат на приобретение хирургических инструментов.

**Рафаэль Гегамович Оганов, президент ВНОК и председатель Экспертного совета Премии:** «Мне приятно констатировать, что год от года Премия развивается и становится по-настоящему значимым событием в российской кардиологии. С каждым годом все труднее становится определить лауреатов. Все работы выполнены на высоком уровне и заслуживают наивысших оценок. Но правила конкурса непоколебимы, поэтому победитель в каждой подноминации может быть только один. И я надеюсь, что остальные конкурсанты не пожалеют потраченного времени, а, наоборот, будут стремиться к победе в 2012 году. Тем более что мы планируем расширить конкурс и ввести новые номинации».

В этом году лауреатами Премии стали 14 специалистов в области кардиологии:

**В номинации «Лучший кардиологический проект»** три лауреата:

В подноминации «Образовательный проект 2011 года» победил проект «Образовательная программа: цикл повышения квалификации «Клиническая кардиология с углубленным изучением и освоением методов функциональной диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы», г. Санкт-Петербург.

В подноминации «Научный проект 2011 года» победил проект «Российские регистры острых коронарных синдромов (Рекорд и Рекорд-2)» московской Лаборатории клинической кардиологии Научно-исследовательского института физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации.

В подноминации «Социальный проект 2011 года» победил проект «Женское сердце» секции «Метаболический синдром» Всероссийского научного общества кардиологов, г. Москва.

**В номинации «Лучшее медицинское учреждение года»** два лауреата:

В подноминации «Лечебно-профилактическое учреждение 2011» – Филиал научно-исследовательского института кардиологии Сибирского отделения РАМН «Тюменский кардиологический центр».

В подноминации «Образовательный центр 2011 года» – Научно-образовательный центр эндоваскулярной диагностики и лечения мультифокального атеросклероза г. Москвы.

**В номинации «Будущее кардиологии»** два лауреата:

В подноминации «Будущее клинической кардиологии» – Хрипун Алексей Валерьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №1 Ростовского государственного медицинского университета, директор областного сосудистого центра Ростовской областной кардиологической больницы.

В подноминации «Будущее сердечно-сосудистой хирургии» – Лукашенко Вадим Игоревич, очный аспирант кафедры факультетской хирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета.

**В номинации «Гордость кардиологии»** четыре лауреата:

В подноминации «Врач-кардиолог 2011 года» – Аронов Давид Меерович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории профилактики сочетанной патологии Федерального государственного учреждения «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ», г. Москва.

Поздняков Юрий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного кардиологического центра, заведующий кардиологическим отделением Муниципального учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница», г. Жуковский.



## Национальная Премия в области кардиологии



*Р.Г. Оганов,  
президент ВНОК  
и председатель  
Экспертного совета  
Премии*

В подноминации «Врач-терапевт 2011 года» – Лондон Евгений Моисеевич, заведующий терапевтическим отделением № 1 Консультативно-поликлинического отдела Государственного учреждения здравоохранения «Центр восстановительной медицины и реабилитации № 1» Ростовской области. В подноминации «Врач-кардиохирург 2011 года» – Белов Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, руководи-

тель отделения хирургии аорты и ее ветвей Российского научного центра хирургии имени академика Петровского, г. Москва.

**В номинации «Мэтр кардиологии»** решением президиума Экспертного совета лауреатом был назван Люсов Виктор Алексеевич, профессор, доктор медицинских наук, российский кардиолог, академик РАЕН, лауреат Государственной премии РФ, заслуженный деятель науки России.

В этом году была учреждена специальная премия «Спасение года», в которой участвуют врачи, работающие в экстренной кардиологии. Единодушным решением председателя Экспертного совета и председателя Попечительского совета Премии «Пурпурное сердце» Рафаэля Гегамовича Оганова и Кантора Чабы были выбраны два лауреата:

За высокий профессионализм в спасении жизни человека была награждена кардиобригада Станции скорой и неотложной медицинской помощи имени Пучкова департамента здравоохранения города Москвы. В составе бригады: Серов Владимир Павлович, Соколов Алексей Юрьевич, Шабалева Елена Николаевна, Левин Илья Александрович.

За успешный опыт в лечении больных с острым коронарным синдромом награду получил Ян Габинский, директор ГБУЗ Свердловской области «Научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи «Уральский институт кардиологии», город Екатеринбург.

**Кантор Чаба, председатель Попечительского совета Премии, генеральный директор российского представительства ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС»:** «Спасибо всем участникам конкурса. Ваш профессионализм в сфере лечения сердечно-сосудистых заболеваний вызывает самые искренние уважение и восхищение. Уверен, ваш вклад в развитие российской кардиологической отрасли поможет всем нам достичь высших целей данной Премии – остановить страшную статистику заболеваемости и смертности населения России от сердечно-сосудистых заболеваний и восстановить престиж профессии врача-кардиолога. Я поздравляю лауреатов с почетной победой, а номинантам желаю не останавливаться и двигаться вперед, спасая сотни человеческих жизней. Надеюсь, что в 2012 году будет еще больше участников».

*Источник:*

*PRESSTO Public Communications*

## О премии

Национальная премия в области кардиологии «Пурпурное сердце» была учреждена в 2008 году как первая общественная премия для лучших специалистов в области диагностики, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Ее наивысших целей – снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России и восстановления престижа профессии врач-кардиолог – учредители добиваются проведением ежегодного конкурса среди молодых врачей, ведущих специалистов в области кардиологии, медицинских учреждений, оценивая наиболее значимые достижения, перспективные проекты, выявляя наиболее успешно работающие медицинские и образовательные учреждения. Благодаря ресурсной и организационной поддержке Попечительского совета Премии победители получают новые возможности для дальнейшего профессионального развития, реализации своих проектов и идей. Первая церемония награждения лауреатов Премии состоялась в апреле 2009 года и собрала более 150 участников со всей России. Церемония награждения 2010 года стала более масштабной за счет увеличившегося количества участников – тогда статус номинанта получили участники, набравшие максимальное количество баллов в 7 федеральных округах РФ, которые вошли в сеть региональных отделений Экспертного совета Премии. В 2011 году введено новое направление – кардиохирургия. В планах на 2011–2012 гг. – дальнейшее увеличение количества номинаций и расширение сети региональных отделений Экспертного совета Премии.



# Первый генерик розувастатина в России – препарат Мертенил®

**В** симпозиуме «Современные статины под микроскопом: клинические достоинства и экономические преимущества в кардиопрофилактике (фокус на розувастатин)», посвященном появлению первого генерика розувастатина в России – препарата Мертенил® компании «Гедеон Рихтер» (Венгрия), с докладами выступили профессор М.Г. Бубнова, Д.М. Аронов, М.В. Журавлева.

По словам д.м.н., профессора ФГУ «ГНИЦ профилактической медицины МЗ и СР РФ», вице-президента Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, председателя рабочей группы по кардиопрофилактике ВНОК Марины Геннадьевны БУБНОВОЙ, выступившей в качестве сопредседателя на симпозиуме, применение статинов следует рассматривать как доминирующую терапевтическую стратегию в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Одним из путей повышения использования статинов в России является снижение их стоимости. Появление первого дженерика розувастатина в России – препарата Мертенил® – позволит существенно расширить возможности врача при назначении статинов для контроля уровня липидов крови и профилактических целей, а также, несомненно, будет способствовать повышению приверженности пациентов терапии.

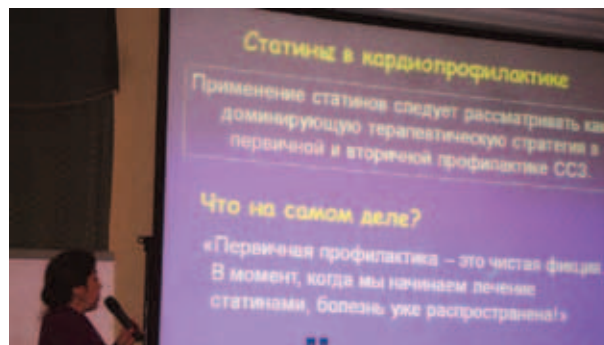
Мировой опыт свидетельствует о доказанной высокой эффективности статинов во вторичной профилактике. Так, со слов сопредседателя симпозиума, д.м.н., профессора ФГУ «ГНИЦ профилактической медицины МЗ и СР РФ», председателя секции

*15 февраля 2011 г. в рамках XII Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология 2011» прошел научный симпозиум «Современные статины под микроскопом: клинические достоинства и экономические преимущества в кардиопрофилактике (фокус на розувастатин)», посвященный появлению первого генерика розувастатина в России – препарата Мертенил® компании «Гедеон Рихтер» (Венгрия).*

«Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» Давида Мееровича АРОНОВА, применение розувастатина способствует не только максимальному снижению риска развития сердечно-сосудистых катастроф, но и регрессии атеросклероза. В ряде исследований была показана высокая эффективность даже начальной дозы розувастатина (5 мг/сут): снижение уровня ХС ЛПНП до 52%, общего ХС – на 30%, апоВ – на 33%, триглицеридов – на 16% и повышение уровня ХС ЛПВП на 8,2%.

Марина Владимировна ЖУРАВЛЕВА, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, рассказала о том, как можно уменьшить стоимость терапии, не снижая качества лечения, используя качественные дженерики, о фармакокинетических преимуществах розувастатина, низком потенциале лекарственных взаимодействий, а также доказанной биоэквивалентности Мертенила® оригинальному розувастатину. В заключение была показана возможность использования полного спектра дозировок Мертенила® – от 5 до 40 мг – для разных категорий пациентов. ☺

*Источник: представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Москве*





# Борьба с табаком – борьба за здоровье



*Разъяснение необходимости отказа от курения является неременной составляющей повседневной работы любого врача, которому приходится принимать пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. К сожалению, результаты этой санпросветработы часто оставляют желать лучшего, а при взгляде на людей, несколько месяцев назад перенесших инфаркт, а сегодня закуливающихся прямо на ступеньках поликлиники, у медиков нередко опускаются руки. Однако результаты опроса населения об отношении к мерам борьбы с табакокурением, проведенного Российской экономической школой, наглядно демонстрируют, что жители РФ в большинстве своем не только понимают, что курить вредно, но и поддерживают государственную политику по борьбе с курением.*

В апреле 2011 года в Москве состоялся круглый стол «Отношение населения России к мерам по борьбе с табакокурением», в котором приняли участие как сотрудники госструктур, так и представители неправительственных организаций. Предметом дискуссии стали не только принятые (или запланированные) государством меры, направленные на уменьшение потребления табака населением, но и отношение самих граждан РФ к ужесточению государственной политики в данной сфере.

### Сухим языком цифр

Открылось мероприятие докладом профессора Российской экономической школы, ведущего научного сотрудника Центра экономических и финансовых исследований и разработок (ЦЭФИР) И.А. Денисовой, ознакомившей собравшихся с результатами всероссийского опроса населения об отношении к мерам по борьбе с табакокурением, в котором приняли участие 1200 человек. Все они были опрошены интервьюерами компании «Ромир» в период со 2 по 17 декабря 2010 года, сейчас же результаты этой работы уже проанализированы и могут использоваться в качестве аргумента в пользу принятия новых законов, запрещающих курение в общественных местах или рекламу табачной продукции.

По словам И.А. Денисовой, участники проведенного опроса отбирались таким образом, чтобы исследование было максимально репрезентативным и отражало мнение различных групп населения, проживающих в разных округах Российской Федерации. В ходе работы был установлен ряд фактов, значимых с точки зрения общественного здоровья: например, выяснилось, что подавляющее большинство россиян (95%) считают, что курить сигареты вредно, а 72% (в том числе большинство курильщиков) утверждают, что табакокурение – это очень вредная привычка. Людям, никогда не сталкивавшимся (лично или в силу профессиональных интересов) с проблемой табакокурения, эти цифры могут показаться странными: в самом деле, как в стране, где около 40% населения являются ежедневными или практически ежедневными курильщиками, может быть так распространено негативное отношение к курению? В действительности же данные проведенного опроса лишь развенчивают миф о том, что табакокурение является свободным выбором взрослого человека. Это подтверждают и результаты проведенного в 2009 году

глобального опроса взрослого населения о вреде табака (GATS): согласно результатам этой работы, 32% российских курильщиков предпринимали попытки бросить курить в течение последних 12 месяцев, а около 60% курящих выразили желание бросить курить.

Разумеется, в такой ситуации одной из задач, стоящих перед государством, является создание таких условий, в которых как можно меньше граждан станут курильщиками, а у людей, однажды нашедших в себе силы избавиться от вредной привычки, не возникнет желания закурить снова. Добиться этого можно, в частности, полностью запретив рекламу табака и табачных изделий, ведь маркетинговые кампании табачных концернов вводят в заблуждение потенциальных и действительных потребителей табака, представляя курение безопасной и приятной частью «роскошной жизни». Кроме того, агрессивный маркетинг табачных концернов ослабляет эффективность антитабачных кампаний и других мероприятий в области здравоохранения. Получается, что значительная часть сил и средств, расходуемых государством на организацию профилактики табакокурения, фактически тратится впустую. Вполне возможно, что в обозримом будущем ситуация с рекламой табака и табачных изделий изменится, тем более что 86% респондентов, принявших участие во всероссийском опросе населения об отношении к мерам по борьбе с табакокурением, поддержали идею запрета на рекламу табачных изделий, а 63% выступили безоговорочно за запрет всех форм табачной рекламы.

Еще одним эффективным (к тому же полезным для бюджета) методом борьбы с табакокурением может стать повышение налогов на табачные изделия. Данную меру поддержали 69% опрошенных. Что же касается запрета на курение в общественных местах (как правило, именно этот пункт

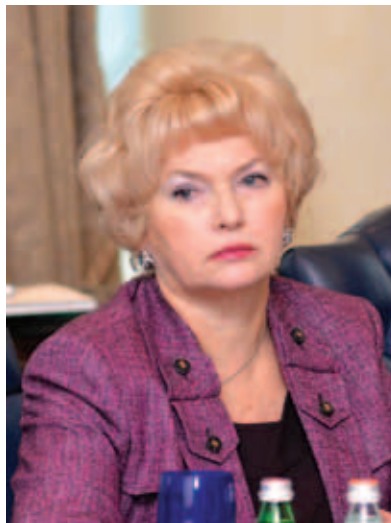


И.А. Денисова,  
профессор  
Российской  
экономической  
школы,  
в.н.с. ЦЭФИР

вызывает наибольшие разногласия: курильщики и производители табачных изделий постоянно апеллируют к праву владельца кафе или бара самостоятельно решать, разрешать ли курение в заведении), то полный запрет на курение в офисах, на предприятиях общественного питания и в других общественных местах в той или иной степени поддерживают 82% респондентов.

### «Обратитесь к врачу, чтобы бросить курить»

Конечно, социологический опрос – не референдум, и его результаты не могут с полным правом считаться выражением «народной



Л.Б. Нарусова,  
председатель  
Комиссии Совета  
Федерации по  
информационной  
политике



## Отношение населения России к мерам по борьбе с табакокурением

*И.В. Никитина,  
помощник  
министра  
здравоохранения  
и социального  
развития РФ*



*Н.Ф. Герасименко,  
первый  
заместитель  
председателя  
Комитета  
Госдумы РФ по  
охране здоровья*



*К.Д. Данишевский,  
президент  
Общества  
специалистов  
доказательной  
медицины*



воли». Однако данная работа выявила очень хорошие тенденции: граждане России не только понимают, что курить вредно, но и осознают, что для уменьшения количества курильщиков сегодня и в будущем необходимо изменение государственной политики в отношении табака и табачных изделий. Очевидно, что повышение стоимости пачки сигарет с 30 до 75–100 рублей на первых порах ударит по бюджету многих семей, но в долгосрочной перспективе эта мера позволит сэкономить значительные суммы на лечении.

Впрочем, как отметила председатель Комиссии Совета Федерации по информационной политике Л.Б. Нарусова, не совсем верно делать акцент только на экономической составляющей. Действительно, в стране, где ежегодно регистрируется 400 тысяч смертей, связанных с табакокурением, а смертность среди курильщиков в 3 раза превышает зарубежные показатели, во главе угла должна стоять проблема здоровья населения и ущерба здоровью, наносимого табаком.

В целом участники круглого стола много говорили о необходимости срочного принятия жестких мер по борьбе с курением, например, о полном запрете на рекламу табачных изделий в противовес законам, гласящим, что сигареты не должны рекламироваться в определенных местах (а значит, допускающих рекламу табачной продукции вообще). Кроме того, звучали мнения, что в России не должно быть никакого «переходного периода», на протяжении которого в общественных местах будут функционировать специальные курительные комнаты. Однако, как отметила помощник министра здравоохранения и социального развития РФ И.В. Никитина, переходный период нужен не табачному лобби, а самим курильщикам. За то время, пока будут действовать промежуточные ограничения на курение, население успеет в полной мере

осознать необходимость принятия более жестких мер по борьбе с табакокурением. Поддержал И.В. Никитину и первый заместитель председателя Комитета Госдумы РФ по охране здоровья Н.Ф. Герасименко, отметивший, что ни одна страна в мире не бросила курить одновременно, это просто невозможно. Более того, по мнению госпожи Герасименко, попытки осуществить мгновенный отказ от курения в масштабах государства могут лишь дискредитировать идею борьбы с табакокурением как таковую.

Завершило работу круглого стола выступление президента Общества специалистов доказательной медицины К.Д. Данишевского, по мнению которого торговля табаком в России должна быть признана нелегальной, как и торговля любым товаром, представляющим угрозу для жизни и здоровья потребителя. Кроме того, приобретение табака и табачных изделий, по словам господина Данишевского, в принципе не подпадает под сферу действия Гражданского кодекса, так как ни о какой автономии воли, являющейся непременным условием легитимности сделки, в случае с веществами, вызывающими зависимость, речь не идет.

Борьба с табакокурением в масштабах страны – сложный процесс, в который так или иначе будут вовлечены государственные структуры, табачные концерны, сами граждане и, разумеется, медики, ведь курильщикам, чтобы отказаться от привычной дозы никотина, порой необходима квалифицированная помощь. Уже сегодня на сигаретных пачках можно прочесть призыв: «Обратитесь к врачу, чтобы бросить курить». Будем надеяться, что со временем людей, послушавшихся этой рекомендации, станет только больше, а количество смертей, вызванных табакокурением, наоборот, снизится. ☺

*Подготовила А. Лозовская*

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Федеральное медико-биологическое агентство, Российская академия наук, Российская академия медицинских наук, Олимпийский комитет России, Паралимпийский комитет России, Российская ассоциация по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов (РАСМИРБИ), Российское респираторное общество, Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов, Союз педиатров России, Независимая Национальная антидопинговая организация «РУСАДА», Международная федерация спортивной медицины, Федерация Ассоциаций спортивной медицины стран СНГ и Балтии, при поддержке и участии Рабочей группы по спортивной медицине и антидопинговому обеспечению Совета при Президенте Российской Федерации по развитию физической культуры и спорта, спорта высших достижений, подготовке и проведению XXII Олимпийских зимних игр и XI Паралимпийских зимних игр 2014 в г. Сочи, XXVII Всемирной летней универсиады 2013 г. в г. Казани.

# I ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

с международным участием



## Медицина для спорта

19 - 20 сентября 2011 г.

Здание Правительства Москвы,  
ул. Новый Арбат, д. 36

проходит под лозунгом Международного Олимпийского комитета  
**«ЗДОРОВЬЕ СПОРТСМЕНА – ВЫСШАЯ ЦЕННОСТЬ»**,  
и посвящен новым подходам развития и совершенствования  
научной и практической спортивной медицины России

### ПРОГРАММА КОНГРЕССА

1. Фармакологическое и медицинское обеспечение спорта высших достижений
2. Реабилитация и восстановительное лечение
3. Диагностика
4. Питание
5. Обеспечение
6. Медицинская генетика и спортивная медицина
7. Психология

### В РАМКАХ КОНГРЕССА БУДУТ ПРОВЕДЕНЫ:

- **РАБОЧИЕ СОВЕЩАНИЯ** - руководителей врачебно-физкультурной службы страны,  
- профильных комиссий Экспертного Совета Минздравсоцразвития России по лечебной физкультуре и спортивной медицине, по медицинской реабилитации, по санаторно-курортному лечению,  
- заведующих кафедрами лечебной физкультуры и спортивной медицины медицинских и физкультурных вузов,
- **КРУГЛЫЕ СТОЛЫ** по вопросам терминологии, унификации и стандартизации спортивной медицины, создания электронного медицинского портала, профессионального спорта, индивидуализации спортивного питания и нутрицевтического сопровождения,
- **МАСТЕР-КЛАССЫ** «Неотложная помощь», «Спортивный массаж» и «Тейпирование в спорте».

На конгрессе «Медицина для спорта-2011» будут представлены последние мировые и отечественные разработки медицинского оборудования, фармакологической и нутрицевтической промышленности.

#### НАУЧНЫЙ ОРГАНИЗАТОР:

**РАСМИРБИ**  
Тел: (985)164-70-27, (916) 649-50-33  
Тел/факс: 8(499) 240-46-30  
E-mail: sportmed@inbox.ru,  
www.sportmed.ru

#### ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:

**ООО «ДИАЛОГ»**  
Тел/факс: 8(495) 631-73-83  
E-mail: dialog2008@inbox.ru,  
www.expodialog.ru



## Галина ФУРМЕНКО: «Высокотехнологичная медицинская помощь должна быть доступна каждому жителю области»

*В статистике заболеваемости населения Воронежской области сердечно-сосудистая патология составляет сегодня около 30%, а смертность от этих причин превышает 60% в структуре общей смертности. Такие показатели уже сами по себе говорят о необходимости модернизации кардиологической службы в системе здравоохранения региона. Именно этому направлению работы уделяет сейчас самое пристальное внимание главный кардиолог Воронежской области, доцент кафедры госпитальной терапии Воронежской государственной медицинской академии, к.м.н. Галина Ивановна ФУРМЕНКО. Впрочем, она считает, что сначала придется восстановить многое из того, от чего необдуманно поспешно отказались на финише двадцатого столетия.*



**Галина Ивановна, расскажите, пожалуйста, об истории становления кардиологической службы в Воронежской области.**

Основы кардиологической службы в Воронежской области были заложены еще в 30-е годы прошлого века. И уже с первых шагов наши кардиологи внесли заметный вклад в развитие этой важнейшей отрасли медицины. Именно в Воронеже в 1928 году Сергей Брюхоненко сконструировал прибор, названный автожектером, который считается первым в мире аппаратом искусственного кровообращения. За его создание автор был удостоен Ленинской премии – правда, присвоена она была ему посмертно. Позднее, в 60-е годы, здесь зарождались новейшие радиоэлектронные методы исследования сердечно-сосудистой системы, сегодня широко применяемые врачами в повседневной практике, – доплерография и ряд других. За разработку новых ультразвуковых методов диагностики в кардиологии и создание одного из первых ультразвуковых приборов воро-

нежские ученые были в 1968 году награждены Серебряными медалями ВДНХ.

**Можно считать, что воронежские кардиологи играли не последние роли в становлении высокотехнологичной медицинской помощи в нашей стране?**

Они действительно работали на передовом рубеже медицины, и в дальнейшем слово «впервые» не раз упоминалось рядом с именами воронежских врачей-новаторов. В Воронежской области разработан метод обработки медицинской информации на основе компьютерных технологий, что означало появление нового направления автоматизации процесса диагностики при изучении сердечно-сосудистых заболеваний; впервые была применена электрическая дефибрилляция сердца для восстановления сердечного ритма; открыт первый в России кардиоревматологический центр, а затем на базе Воронежской областной клинической больницы появился один из первых в стране дистанционно-диагностических центров с передачей ЭКГ на расстояние.

Первый съезд кардиологов России прошел именно в Воронеже в 1968 году. Это, кстати, подтверждает, насколько высок был в те годы авторитет наших специалистов в медицинском сообществе. Он был вполне заслуженный, потому что в Воронежской области создавалась эффективная система кардиологической помощи населению. Врачи-кардиологи были почти во всех ЦРБ области, и кардиологических коек в районах было достаточно, во многих ЦРБ были палаты интенсивной терапии для больных инфарктом миокарда. Активно проводилась работа по выявлению острой сердечно-сосудистой патологии. Передача электрокардиограмм на расстояние была налажена не только из районов в дистанционно-диагностический центр областной клинической больницы, некоторые ЦРБ также организовали передачу и расшифровку ЭКГ с фельдшерских пунктов. В самом Воронеже работали три кардиологические бригады скорой медицинской помощи. Однако количество сердечно-сосудистых заболеваний в области, как и в целом по РФ, постоянно увеличивалось, врачей-кардиологов не хватало, и было решено расширить звено участковых врачей, которые взяли на себя и оказание кардиологической помощи. Это несколько ослабило внимание к совершенствованию специализированной кардиологической службы.

**Надо полагать, это не лучшим образом отразилось на показателях сердечно-сосудистых заболеваний в области?**

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Воронежской области в течение долгого времени имела только одну тенденцию – к увеличению. Впрочем, такая же ситуация была и в целом по стране, поэтому необходимость восстановления кардиологической службы стала для всех очевидной. Была принята федеральная целевая программа, которая опреде-

лила мероприятия по совершенствованию медицинской помощи больным сосудистыми заболеваниями. Показательно, что когда в стране начали создавать первые одиннадцать региональных сосудистых центров, в их числе был и воронежский – область сочли готовой к этой работе. Был создан РСЦ в Воронежской областной клинической больнице № 1 и шесть первичных сосудистых центров на базе двух крупных многопрофильных больниц города Воронежа и в четырех ЦРБ. В прошлом году к ним добавился еще один – в МСЧ № 33 города Нововоронежа. Все они были оснащены реанимационным и диагностическим оборудованием, при этом соблюдалось условие: организаторы программы бесплатно поставляли в область технику, а регион брал на себя обязательства по обеспечению расходными материалами, что также требует довольно больших затрат. В развитие федеральной программы в Воронежской области в 2008 году была принята ведомственная целевая программа по снижению смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний мозга и инфаркта миокарда, а также областная целевая программа «Развитие высокотехнологичных видов медицинской помощи населению Воронежской области в 2008–2015 годах». Руководство департаментом здравоохранения и главный терапевт Галина Михайловна Мещерякова уделяют первостепенное внимание реализации этих программ, участвуют в решении всех возникающих проблем. Большую работу по формированию кардиологической структуры районов области выполняет руководство ВОКБ № 1 и поликлинический отдел областной больницы.

**Какие из мероприятий программы по снижению смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний мозга и инфаркта миокарда Вы считаете наиболее актуальными для Воронежской области?**

Важно, что была создана структура оказания помощи больным с острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (инсульт, инфаркт миокарда), которая включает в себя догоспитальное звено (скорая медицинская помощь), затем – организацию помощи кардиологическим больным в ЦРБ, городских больницах, в первичных сосудистых центрах и в региональном центре. В этой схеме каждый уровень выполняет свою определенную задачу. Догоспитальное звено обеспечивает своевременную диагностику, а в экстренных случаях оказывает и специализированную помощь больным с инфарктом миокарда, в том числе проведение догоспитального тромболизиса для растворения тромба в коронарной артерии. Большое внимание уделяется своевременной доставке больных в лечебное учреждение с возможностью высокотехнологичных методов лечения. Там пациент сразу поступает в рентгенооперационную, где проводится коронарография, а при наличии показаний – эндоваскулярное вмешательство с постановкой стента, в результате чего восстанавливается кровоток в пораженной артерии.

**Но ведь во многих ЦРБ наверняка нет еще необходимого оборудования и специалистов для выполнения таких сложных операций.**

В центральных районных больницах, где количество кардиологов и кардиологических коек в настоящее время недостаточно для осуществления кардиологической помощи в полном объеме, больные с инфарктом миокарда поступают в реанимационные отделения, и по прошествии нескольких дней при улучшении состояния больного переводят в общетерапевтическое отделение.

**Речь идет о помощи при инфарктах миокарда, а как предписано действовать медикам, если на месте диагностируется инсульт?**

Для больных с инсультом создана несколько иная структура. Все



*Операцию АКШ (аортокоронарное шунтирование) проводит заведующий кардиохирургическим отделением № 2, д.м.н., профессор Сергей Алексеевич Ковалев. Такая операция длится в среднем три-четыре часа и требует максимальной концентрации хирурга и его команды, включающей ассистентов, анестезиолога, перфузиониста и операционных сестер*

больные поступают в прикрепленный к каждому конкретному району области первичный сосудистый центр. Таким образом, больные с инсультом сосредоточены только в первичных сосудистых центрах или в региональном сосудистом центре.

**Эта схема реально работает?**

Да, сегодня благодаря этой программе у нас каждое медучреждение знает, какие мероприятия должны быть выполнены собственными силами в том или ином конкретном случае, куда и в какие сроки после этого необходимо передать больного для дальнейшего лечения, а может, его следует без

промедления доставить в одно из специализированных кардиологических подразделений. В этой цепочке прописаны все – от фельдшерско-акушерского пункта до регионального сосудистого центра при ВОКБ № 1. Сделано все, чтобы оказать своевременную помощь кардиологическому больному. К сожалению, сейчас по федеральному регистру мы видим, что больные зачастую поступают очень поздно. Нет, скорая помощь привозит их достаточно быстро, но во многих случаях оказывается, что пациент уже два дня дома с болями в сердце маялся, терпел, все ждал, что «само пройдет».

*Таблица. Динамика оказания высокотехнологичной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях в Воронежской области*

Метод лечения	Годы	
	2009	2010
Коронарная ангиография	1770	2452
Ангиопластика коронарных артерий	30	47
Стентирование коронарных артерий	339	478
Аортокоронарное шунтирование	293	284
Реконструктивные операции на брахиоцефальных артериях	61	70

Если мы выдвигаем претензии, что больные не слишком внимательны к своему здоровью и не спешат подключить к решению проблем специалистов, возникают два вопроса и к самим врачам. Первый – это профилактическая работа и второй – диспансеризация, которая пока, на мой взгляд, не дает ожидаемого эффекта.

Наша страна в свое время первой проводила всеобщую диспансеризацию. Было это в 1970–80-е годы. Инициатором и вдохновителем ее был Евгений Иванович Чазов, в тот период министр здравоохранения. Там, где диспансеризация действительно проводилась, результаты были. К сожалению, не во всех районах области эта работа была достаточно эффективной, так как не хватало оборудования и врачебных кадров. Какое-то время спустя мы приступили к так называемой «дополнительной диспансеризации». Это была диспансеризация работающего населения Воронежской области (18–55 лет). Вот у меня данные того периода. Здоровыми признаны лишь 17% осмотренных, еще 21% находились в зоне риска. Тех, кому требовалось дополнительное амбулаторное обследование, набралось 47%, из них патология была впервые выявлена почти у 40%, при этом практически у каждого был не один, а по два-три диагноза, и сердечно-сосудистые заболевания лидировали с результатом 29%, а среди них на первом месте (68%) была артериальная гипертония.

**Гипертонию вполне можно назвать и болезнью XXI века?**

Она не случайно была переведена в категорию социально значимых заболеваний. Существует Федеральный регистр больных артериальной гипертонией. По Воронежу в 2007 году среди зарегистрированных больных АГ у 62,7% были выявлены и другие факторы риска – высокий холестерин, повышенный уровень глюкозы, ожирение. Тех, у кого гипертония вызвала поражения органов (сердце, головной



## Воронежская область

мозг), среди гипертоников оказалось 92,5%. При этом многие, даже зная о своей болезни, не лечатся систематически, предписания врачей выполняют не более 40% больных артериальной гипертонией.

**В последнее время в аптеке все чаще можно видеть людей, покупающих тонометры. Правда, обычно это люди в возрасте за 60...** Это, конечно, очень хорошо. Тут сработала активная реклама здорового образа жизни. Только следить за давлением и работой сердца надо не после шестидесяти, а значительно раньше!

**Отмечаются ли какие-то региональные особенности в динамике сердечно-сосудистой патологии по Воронежской области?**

В Воронежской области смертность от сердечно-сосудистых заболеваний всегда была несколько выше по сравнению со многими другими регионами. Сказывается, конечно, возрастной состав населения – у нас много людей старшей возрастной группы. Все же в последнее время, начиная с 2008 года, мы видим некоторое снижение показателя смертности от болезней системы кровообращения. Так что усилия, предпринятые воронежскими кардиологами за последние годы, привели к переменам в лучшую сторону. У нас сейчас происходят очень серьезные изменения в кардиологической и неврологической службах. Они работают в тесном контакте, широко внедряют тромболитизис и самые передовые кардиохирургические и рентгеноэндоваскулярные методы лечения, включая аортокоронарное шунтирование, ангиопластику и стентирование каротидных артерий, эмболизацию внутримозговых аневризм и эндоваскулярную эмболизацию артериовенозной мальформации (см. табл.).

**На каких принципах формируется сегодня структура кардиологической службы в Воронежской области? Можно ли, на Ваш взгляд,**



*В региональном сосудистом центре ВОКБ № 1 бригада кардиохирургов всегда готова оказать экстренную помощь даже в самых сложных случаях*

**считать ее оптимальной и какие изменения могли бы ее улучшить?** Основной принцип у нас такой: необходимо сделать так, чтобы кардиологическая помощь, включая высокотехнологичную, оказалась доступной практически всем. К сожалению, кардиологов у нас не так много. Я уже говорила, что одно время был крен на развитие

службы участковых врачей и врачей общей практики, и в результате у нас несколько районов не имеют врачей-кардиологов, в ряде районов отсутствуют кардиологические койки. Сейчас мы разделили районы на четыре группы. Есть такие, в которых нет врачей-кардиологов и кардиологических коек, в связи с чем там могут оказывать только



*Малоинвазивную операцию чрескожной баллонной коронарной ангиопластики проводит заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, к.м.н. Павел Владиславович Сарычев*



*С оснащением ЛПУ разного уровня магнитно-резонансными томографами у врачей появился отличный инструмент точной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний*

плановую терапевтическую помощь, в том числе и кардиологическим больным. В сложных случаях пациента направляют на обследование и лечение в кардиодиспансер. В отдельную группу мы выделили районы, где кардиологическая служба была, но в связи с предшествующей реорганизацией ее не стало. Инфраструктура и люди, которые работали кардиологами, там остались, и мы на этой базе пытаемся возродить кардиологическое звено. Такие районы в приказе по департаменту здравоохранения четко обозначены, там довольно успешно идет работа: восстановили кардиологические отделения, увеличили штаты, выделили оборудование. Есть районы, где в ЦРБ имеются кардиологические койки в составе терапевтических отделений. Наконец, созданы первичные сосудистые центры в Павловске, Лисках, Россоши, Борисоглебске и Нововоронеже. Это полноценные кардиологические отделения со штатами и оборудованием.

**В чем суть вашей работы с районами сегодня?**

Если коротко: районы делают то, что могут. На что у них не хватает сил, делают кардиологический диспансер или региональный сосудистый центр. РСЦ больше работает на неотложную медицинскую помощь – острый коронарный синдром, инфаркт миокарда. Кардиологический же диспансер осуществляет плановую помощь – это отбор больных, которым необходима высокотехнологичная помощь, и их последующая диспансеризация. С 2010 года у нас внедрена система электронной регистратуры для всех районов области и города Воронежа, которая облегчает запись и направление пациентов в областной кардиодиспансер, сокращает время ожидания и расширяет доступность специализированной помощи населению. Эта работа была инициирована администрацией ВОКБ № 1 в рамках предоставления населению государственных и муниципальных услуг в электронном виде.

**Кардиология зачастую начинается с неотложной помощи...**

Неотложную помощь, естественно, должны оказывать все. Во

многих регионах, кстати, принят вариант, когда больных с инфарктом миокарда везут сразу в межрайонные отделения, как и больных с инсультом. Но пациенты с инсультом или с инфарктом – это разные больные. При инфаркте, как известно, существует опасность «внезапной смерти», поэтому с учетом довольно обширной территории Воронежской области, где в сельской местности иной раз и дорог-то приличных нет, такая транспортировка – далеко не лучший вариант. Мы пошли по другому пути. У нас эти больные поступают в реанимационное отделение – они есть практически в каждом ЛПУ. В ближайшее время планируется организовать на местах достаточное количество палат интенсивной терапии, а где это невозможно – палаты «сестринского ухода», соответствующим образом оборудованные. Тоже выход в критических ситуациях.

**Это все пока в отдаленной перспективе?**

Приказ департамента здравоохранения по оказанию неотложной помощи больным кардиологического профиля вышел, и мы к этой работе уже приступили. Во всех районах осваивают тромболитическую терапию. При инфаркте миокарда очень важно как можно быстрее восстановить кровоток. Тут только два пути: либо ввести вещество, которое растворяет тромб, либо сразу раскрыть артерию, поставить сосудистый эндопротез – стент. Если установить его в первые три часа после инфаркта – человек будет здоров. Чрескожное коронарное вмешательство, конечно, далеко не всем доступная операция, а вот тромболитизис можно делать везде, и у нас его выполняют практически во всех районах. Это достижение Воронежской области: не в каждом регионе этот метод освоен столь широко. У нас же количество тромболитизисов идет по нарастающей, врачи перестали бояться выполнять эту манипуляцию, хотя

для многих это психологически не так просто: ответственность очень большая.

**Пожалуй, принять такое решение в «полевых условиях» может не каждый: посоветоваться, получить поддержку не у кого...**

Да, и в связи с этим мы сейчас работаем над внедрением кардиотелеметрии. Пока решаем, какую систему выбрать. Мы постараемся оснастить необходимой аппаратурой первичное звено и бригады скорой медицинской помощи в некоторых населенных пунктах – вплоть до ФАПов. В результате даже фельдшер сможет от постели больного в режиме реального времени передать кардиограмму прямо в круглосуточный консультационно-диагностический центр при РСЦ и в первичные сосудистые центры, где немедленно подключатся специалисты и тут же по телефону дадут необходимую консультацию, что и в какой последовательности необходимо сделать на месте.

**Не приходится сомневаться, что специалисты РСЦ готовы к такой работе с новейшей аппаратурой и методиками. Но готовы ли к этому на низовых уровнях, где зачастую как раз и требуются экстренные мероприятия по спасению больного?**

Может быть, нам поможет прежний опыт. У нас уже была в свое время внедрена передача ЭКГ на расстояние, и у наших врачей это еще в памяти. Теперь мы строим эту систему на более высоком уровне. Изучаем практику других регионов, выбираем техническое решение – простое в обращении, но при этом достаточно эффективное. Конечно, каждый шаг вперед требует определенных усилий. Ведь сколько проблем было, когда мы начинали осваивать тромболитизис на догоспитальном этапе – силами скорой медицинской помощи. Поначалу туда выделяли самый безопасный, но дорогостоящий тромболитик. Сейчас-то люди привыкли и поняли, на-

сколько эффективно своевременное его проведение.

**Как поставлена профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в Воронежской области?**

У нас есть областной Центр медицинской профилактики. Он создан при департаменте здравоохранения и занимается первичной профилактикой. Для вторичной профилактики у нас открыты Центры здоровья, их тоже можно рассматривать и как центры первичной профилактики. Таких Центров здоровья в Воронеже создано семь. На их организацию область получила по нацпроекту семь миллионов рублей. Сейчас эти Центры здоровья работают в полную силу.

**Какие из современных методов диагностики сердечно-сосудистых заболеваний освоены и внедрены в практику воронежскими кардиологами? Достаточно ли аппаратное обеспечение диагностических исследований?**

Посути, все современные методы диагностики, доступные сегодня, у нас внедрены. В районах есть компьютерные томографы, а в ОКБ вообще установлена уникальная техника. Нет разве только аппаратуры для скинтиграфии сердца

(это радиоизотопное исследование), но на фоне той мощной диагностической базы, которой располагают наши врачи, много дополнительной информации эта методика не даст. Надо сказать, что хорошей аппаратуры никогда много не бывает, нам бы, конечно, хотелось, чтобы ее было больше.

**Как решаются проблемы выявления сердечно-сосудистой патологии на ранних стадиях заболевания?**

Тут основную роль играет кардиологический диспансер. В ближайшее время здесь планируется довести число посещений больных до 140 человек в сутки, организовать систематические выезды в районы области для оказания консультативной помощи на местах, включая организацию высокотехнологичных методов обследования. Помогает и ГУЗ «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр».

**Подготовка кардиологов – задача ответственная. Насколько успешно с ней справляются в Воронежской области?**

Кардиолог – это специальность уже вторая, а первая – терапевт. У нас кардиологов готовят через



*Заведующий Воронежским областным кардиологическим диспансером д.м.н. Роман Анатольевич Хохлов в кабинете кардиотелеметрии*



ординатуру или через первичную специализацию. Вообще обучать наших врачей всему новому мы стараемся все время. Есть цикл последипломного образования в Воронежской государственной медицинской академии, где кардиологов готовят на базе ВОКБ № 1, БСМП № 10 и горбольницы № 20. Регулярно организуем циклы повышения квалификации по различным разделам кардиологии. Кроме того, мы направляем многих наших врачей на учебу в федеральные кардиологические и кардиохирургические центры. На областном уровне у нас ежемесячно проводится по два семинара для врачей первичного звена – один по первичной и вторичной профилактике и второй – по острой коронарной патологии. В 2010 году было проведено тематическое усовершенствование по неотложной кардиологии для врачей-реаниматологов.

### **Достаточна ли обеспеченность стационаров лекарствами и как быстро вводятся в лечебную практику новые препараты?**

Все препараты, необходимые для оказания неотложной медицинской помощи, областная кардиология имеет в полном объеме. Тромболитики имеют все ЛПУ. Другое дело, что лекарство, которое есть в наличии, кому-то кажется лучше, кому-то – хуже, но это уже совсем другой вопрос.

### **Есть еще проблема долечивания кардиологических больных.**

Проблема долечивания – очень важная для нас проблема.

### **Казалось бы, в Воронежской области климатические и природные условия благоприятные для восстановления после сердечно-сосудистых заболеваний, даже профильный санаторий есть...**

Да, воронежский санаторий им. Горького – одна из старейших здравниц России. В 1978 году здесь открылось отделение для лиц, перенесших острый инфаркт миокарда, там было создано прекрасное от-

деление долечивания. Санаторий тогда стал базовым по кардиологическому профилю для ЦЧР. Чуть позже, уже в 2002 году, открыли отделение для долечивания больных с острым инфарктом – и тоже очень успешно работали. Сюда же поступали больные после операции аортокоронарного шунтирования. Все эти годы было так: перенес человек инфаркт миокарда, его лечили и через определенный срок отправляли на долечивание в санаторий им. Горького. Больному, если он работающий, эта путевка оплачивалась за счет средств соцстраха. К сожалению, с 2009 года ФОМС прекратил финансирование санаторного этапа реабилитации больных острым инфарктом миокарда и инсультом, а приобрести такие путевки за полную стоимость может далеко не каждый. Мы пытались как-то выйти из положения: для больных инсультом, например, открыли в Семилуках, Боброве и 16-й горбольнице Воронежа реабилитационные отделения. Конечно, это не санаторий, но все же лучше, чем ничего. Для больных с острым инфарктом миокарда сейчас во многих поликлиниках создается сеть реабилитационных кабинетов. Такие поликлиники, как МУЗ ГО г. Воронеж «Городская поликлиника № 7» вообще с 1980-х годов сохранили у себя реабилитационную службу. Очень активно сейчас работает по развитию подобных кабинетов 2-я и 4-я городские поликлиники – у них есть четкая программа, они внедряют новое оборудование. Вот таким путем мы пытаемся наладить реабилитационный период для кардиологических больных амбулаторно. К счастью, с начала 2011 года на правительственном уровне принято решение о восстановлении санаторного этапа реабилитации больных инфарктом миокарда и инсультом.

### **Как сегодня помогают развитию воронежской кардиологии клиническая база ВГМА и проводимые там научные исследования?**

Воронежская государственная медицинская академия оказывает не только существенную научно-методическую помощь, но и принимает непосредственное участие во всех мероприятиях кардиологической службы. На кафедре госпитальной терапии ВГМА в последнее время много занимаются созданием интеллектуальных медицинских информационных систем для помощи врачу с целью выбора наиболее рационального лечения важнейших терапевтических заболеваний, в том числе кардиологических больных. Профессор Эдуард Васильевич Минаков, который уже в течение многих лет возглавляет кафедру, долгое время активно занимался вопросами диспансеризации населения. В 2006 году он возглавил НИИ сердечно-сосудистой патологии ВГМА, занимающийся научными разработками и внедрением их в практическую кардиологию. Сейчас в академии по инициативе ректора ВГМА профессора Игоря Эдуардовича Есауленко реализуется программа «Здоровье – в каждый дом». По этой программе ежемесячно сотрудники академии, в том числе профессора, выезжают в различные районы области для консультативной работы, и собранные там данные затем обрабатываются, анализируются. Словом, академия сейчас занята не только «чистой наукой», но и прикладной, поскольку это на данный момент очень важно: как выделить среди населения группы риска, как организовать маршруты оказания кардиологической помощи – вот, с нашей точки зрения, самая актуальная задача сегодня.

### **Это и есть на сегодня приоритетные направления развития воронежской кардиологии?**

Нам сейчас необходимо структурировать организацию помощи кардиологическим больным, выстроить систему, чтобы она сделала высокотехнологичную помощь доступной для всех. ☺

*Беседовал С. Волошин*

Национальный  
конгресс

# ПЛАСТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ

Москва, МВЦ «Крокус Экспо»  
8-10 июня 2011 года

## Организаторы

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- Российская академия медицинских наук
- Российское общество пластических, реконструктивных и эстетических хирургов

## Основные темы научной программы:

- Организационно-правовые вопросы в области пластической хирургии (образование, стандарты лечения, регулирование предоставления специализированной медицинской помощи населению)
- Отдельные аспекты анестезиологии и реаниматологии в пластической хирургии
- Пластическая хирургия в гинекологии
- Дерматокосметология, методы лечения и реабилитации
- Пластическая хирургия в оториноларингологии
- Пластическая хирургия в офтальмохирургии
- Пластическая хирургия в травматологии и ортопедии
- Пластическая хирургия в эстетике
- Пластическая хирургия в неврологии
- Пластическая хирургия в комбустиологии
- Пластическая хирургия в онкологии
- Пластическая хирургия в педиатрии
- Пластическая хирургия в черепно-челюстно-лицевой хирургии
- Пластическая хирургия в урологии

Секретариат Конгресса  
117420, Москва, а/я 1  
телефон (495) 722-64-20  
электронная почта [mail@plastsur.ru](mailto:mail@plastsur.ru)  
сайт [www.plastsur.ru](http://www.plastsur.ru)

Оргкомитет выставки  
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57  
телефон (495) 722-64-20  
факс (495) 786-25-57  
электронная почта [mail@plastsur.ru](mailto:mail@plastsur.ru)



# Литература

И.В. КОСИЦЫНА, А.В. ГОЛУБЕВ, Т.М. УСКАЧ, С.Н. ТЕРЕЩЕНКО

Возможности применения левосимендана для лечения декомпенсированной сердечной недостаточности

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-ХСН) // Сердечная недостаточность. 2004; № 5 (1): 4–7.
2. Даниелян М.О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения). Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2003.
3. Моисеев В.С. Острая сердечная недостаточность. Новые возможности лечения с применением сенситизатора кальция левосимендана. М.: Фарма Пресс, 2004.
4. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2010; Т. 11, № 1 (57).
5. Пархисенко Ю.А., Булынин А.В., Кустовинов М.А., Степаненко А.В., Веревкин А.С. Механические системы вспомогательной поддержки кровообращения // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2006; № 2: 42–45.
6. Adams K.F., Fonarow G.C., Emerman C.L. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) // Am. Heart J. 2005; 149: 209–216.
7. Anttila S., Kivikko M. Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a one week continuous infusion of levosimendan to patients with heart failure. Groups 1 and 2. Internal report. Orion Pharma, 2000. Report № 300105835.
8. Bowman P., Haikala H., Paul R.J. Levosimendan, a calcium sensitizer in cardiac muscle, induces relaxation in coronary smooth muscle through calcium desensitization // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999; 288: 316–325.
9. Cavusoglu I., Tek M., Birdane A., Beyaz Tas A., Demirustu C., Unalir A., Gorenek B., Ata N. Comparison of levosimendan and dobutamine treatment in reducing N terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with acutely decompensated heart failure // Eur. J. Heart Fail. 2007; 6 (1): 97.
10. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial // Lancet. 1999; 353: 9–13.
11. Bergh C.-H., Andersson B., Dahlstro U., Forfang K., Kivikko M., Sarapohja T., Ullman B., Wikstro G. Intravenous levosimendan vs dobutamine in acute decompensated heart failure patients on beta-blockers // Eur. J. Heart Fail. 2010; 12: 404–410.
12. Cleland J.G., Coletta A.P., Nikitin N.P. et al. Clinical trials update from the American College of Cardiology: Darbepoetin alfa, ASTEROID, UNIVERSE, paediatric carvedilol, UNLOAD and ICELAND // Eur. J. Heart Fail. 2006; 8 (3): 326–329.
13. Edes I., Kiss E., Kitada Y. et al. Effects of levosimendan, a cardiotonic agent targeted to troponin C, on cardiac function and on phosphorylation and Ca<sup>2+</sup> sensitivity of cardiac myofibrils and sarcoplasmic reticulum in guinea pig heart // Circ. Res. 1995; 77: 107–113.
14. Ellison D.H. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure // Cardiology. 2001; 96: 132–1434.
15. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. 2008; 29: 2388–2442.
16. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. 2005; 26: 384–416.
17. Despas F., Trouillet C., Franchitto N., Labrunee M., Galinier M., Senard J.-M., Pathak A. Levosimendan improves hemodynamics functions without sympathetic activation in severe heart failure patients: Direct evidence from sympathetic neural recording // Acute Cardiac Care. 2009; Early Online: 1–6.
18. Follath F., Hinkka S., Jager D. et al. Dose-ranging and safety with intravenous levosimendan in low-output heart failure. Experience in 3 pilot studies and outline of the LIDO trial // Am. J. Cardiol. 1999; 83 (Suppl. I): (I)21–(I)25.
19. Follath F., Cleland J.G., Just H. et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial // Lancet. 2002; 360: 196–202.
20. Franco F., Gongalves F., Castro G. et al. Levosimendan is efficacious in acute heart failure independent of renal function // Eur. Heart J. 2003; 24 (suppl.): 403.
21. Haikala H., Nissinen E., Etemadzadeh E. et al. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1995; 25: 794–801.
22. Hasenfuss G., Pieske B., Castell M. et al. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium // Circulation. 1998; 98: 2141–2147.
23. Jonsson E.N., Anttila S., McFadyen L. et al. Population pharmacokinetics of levosimendan in patients with congestive heart failure // Br. J. Clin. Pharmacol. 2003; 55: 544–551.
24. Kaheinen P., Haikala H. Levosimendan and milrinone increase diastolic coronary flow through opening of the ATP-sensitive potassium channels by different mechanism of action // JACC. 1998; 31 (Suppl. C): 31C.
25. Kaheinen P., Pollesello P., Levijoki J., Haikala H. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2001; 37: 367–374.
26. Kitsou A.N., Kelepouris Panadiotis A., Karas S. Extent of myocardial scar: Does it affect improvement of neurohormonal activation after levosimendan infusion? // Eur. J. Heart Fail. 2007; 6 (1): 13.
27. Kivikko M., Anttila S., Eha J. et al. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer levosimendan and its metabolites during an extended infusion in patients with severe heart failure // J. Clin. Pharmacol. 2002; 42: 43–51.
28. Lancaster M.K., Cook S.J. The effects of [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> in guinea-pig isolated ventricular myocytes // Eur. J. Pharmacol. 1997; 339: 97–100.
29. Landoni G., Mizzi A., Biondi-Zoccai G., Bignami E., Prati P., Ajello V., Marino G., Guarracino F. Zangrillo Levosimendan reduces mortality



# Литература

- in critically ill patients. A meta-analysis of randomized controlled studies // *Minerva Anesthesiologica*. 2010; 76 (4): 276–286.
30. Lilleberg J., Nieminen M.S., Akkila J. et al. Effects of a new calcium sensitizer levosimendan on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting // *Eur. Heart J.* 1998; 19: 660–668.
  31. McLean A.S., Huang Sjnalos M., Ting I. Duration of the beneficial effects of levosimendan in decompensated heart failure as measured by echocardiographic indices and B-type natriuretic peptide // *Cardiovasc. Pharmacol.* 2005; 46 (6): 830–835.
  32. Mebazaa A., Nieminen M.S., Packer M. et al. Levosimendan vs Dobutamine for patients with acute decompensated heart failure. The SURVIVE Randomized Trial // *JAMA*. 2007; 297: 1883–1891.
  33. Nieminen M., Akkila J., Hasenfuss G. et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure // *JACC*. 2000; 36: 1903–1912.
  34. O'Callaghan P.A., Camm A.J. Treatment of arrhythmias in heart failure // *Eur. J. Heart Failure*. 1999; 1 (2): 133–137.
  35. Pentikainen P., Antila S., Hayaha M. et al. Pharmacokinetics of levosimendan in healthy volunteers and in patients with stable congestive heart failure. Internal report. Orion Pharmaceutica, 1994. Report № 300103.
  36. Sandell E-P, Aalto T., Antila S. et al. The effects of severe congestive heart failure on the pharmacokinetics of levosimendan // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 52 (Suppl.): 55.
  37. Slawsky M.T., Colucci W.S., Gottlieb S.S. et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure // *Circulation*. 2000; 102: 2222–2227.
  38. Sonntag S., Sundberg S., Lehtonen L.A., Kleber F.X. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia // *JACC*. 2004; 43: 2177–2182.
  39. Teerlink J.R., Delgado-Herrera L., Thakkar R., Huang B., Padley R.J. Clinical composite endpoint classification of REVIVE II corresponds to all-cause mortality risk // *Eur. J. Heart Fail.* 2007; 6 (1): 106.
  40. Ukkonen H., Saraste M., Akkila J. et al. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2000; 68: 522–531.
  41. Zemljic G., Bunc M., Yazdanbakhsh A.P., Vrtovec B. Levosimendan improves renal function in patients with advanced chronic heart failure awaiting cardiac transplantation // *J. Card. Fail.* 2007; 13 (6): 417–421.

И.В. ЖИРОВ

Место антагонистов рецепторов ангиотензина II в лечении хронической сердечной недостаточности: итоги программы CHARM

1. Cowie M.R., Mosterd A., Wood D.A. et al. The Epidemiology of heart failure // *Eur. Heart J.* 1997; 18: 208–225.
2. Urata H., Healy B., Stewart R.W. et al. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res.* 1990; 66: 883–90.
3. Kaschina E., Unger T. Angiotensin AT1/AT2 receptors: regulation, signalling and function. *Blood Pressure*. 2003; 12: 70–88.
4. Hornig B., Kohler C., Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation*. 1997; 95: 1115–8.
5. Eisenberg M., Gioia L. Angiotensin II Receptor Blockers in Congestive Heart Failure. *Card Rev* 2006; 14: 26–34.
6. McMurray J.J., Ostergren J., Swedberg K. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial // *Lancet*. 2003; 362: 767–771.
7. Granger C.B., McMurray J.J., Yusuf S. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial // *Lancet*. 2003; 362: 772–776.
8. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial // *Lancet*. 2003; 362: 777–781.
9. Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme // *Lancet*. 2003; 362: 759–766.
10. Mitchell G., Arnold J., Dunlap M. et al. Pulsatile hemodynamic effects of candesartan in patients with chronic heart failure: The CHARM Program // *Eur J Heart Failure*. 2006; 8: 191–197.
11. Granger B., Swedberg K., Ekman I. et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: doubleblind, randomised, controlled clinical trial // *Lancet*. 2005; 366: 2005–2011.
12. Solomon S., Anavekar N., Skali H. et al. Influence of Ejection Fraction on Cardiovascular Outcomes in a Broad Spectrum of Heart Failure Patients. *Circulation*. 2005; 112: 3738–3744.
13. O'Meara E., Clayton T., McEntegart M. et al. Clinical Correlates and Consequences of Anemia in a Broad Spectrum of Patients With Heart Failure: Results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation*. 2006; 113: 986–994.
14. Pitt B., Segal R., Martinez F. et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*. 1997; 349: 747–52.
15. Dickstein K., Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan // *Lancet*. 2002; 360: 752–60.
16. Pfeffer M., McMurray J., Velazquez E. et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both // *N Engl J Med*. 2003; 349: 1893–906.
17. Cohn J.N., Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure // *N Engl J Med*. 2001; 345: 1667–75.



# Литература

Н.А. ДЖАИАНИ

Позиции несиритида в терапии больных острой сердечной недостаточностью

1. *Fonarow G.C.* Epidemiology and risk stratification in acute heart failure // *Am. Heart. J.* 2008; 155(2): 200–7.
2. *Jessup M., Brozena S.* Heart Failure // *NEJM.* 2003; 348: 2007–18.
3. *Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M.* Heart Disease and Stroke Statistics-2009 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2009; 119: e21–e181.
4. *Konstam M.A.* Progress in heart failure management? Lessons from the real world. *Circulation.* 2000; 102: 1076–78.
5. *Khand A., Gemmel I., Clark A.L., Cleland J.G.* Is the prognosis of heart failure improving? // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 2284–86.
6. *Fonarow G.C. et al.* Risk Stratification for In-Hospital Mortality in Acutely Decompensated Heart Failure. Classification and Regression Tree Analysis // *JAMA.* 2005; 293: 572–580.
7. *Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M.* Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects // *Eur. J. Heart Failure.* 2004; 6: 261–8.
8. *Kirsch B.* Electron microscopy of the atrium of the heart // *Exp. Med. Surg.* 1956; 14: 99–111.
9. *Henry J.P., Gauer O.H., Reeves J.L.* Evidence of the atrial location of the receptors influencing urine flow // *Circulat. Res.* 1956; 4: 85–90.
10. *de Bold A.J., Borenstein H.B., Veress A.T., Sonnenberg H.* A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats // *Life Sci.* 1981; 28: 89–94.
11. *Kangawa K., Matsuo H.* Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic peptide polypeptide (alpha-hANP) // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1984; 118: 131–9.
12. *Tamura N., Ogawa Y., Yasoda A.* Two cardiac natriuretic peptide genes (atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide) are organized in tandem in the mouse and human genomes // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1996; 28: 1811–85.
13. *Sudoh T., Kangawa K., Minamino N., Matsuo H.* A new natriuretic peptide: in porcine brain // *Nature.* 1988; 332: 78–81.
14. *Sudoh T., Minamino N., Kangawa K., Matsuo H.* Brain natriuretic peptide-32: N-terminal six amino acid extended form of brain natriuretic peptide identified in porcine brain // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988; 155: 726–32.
15. *Dao Q., Krishnaswamy P., Kazanegra R. et al.* Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 379–85.
16. *McCullough P., Nowak R., McCord J. et al.* B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure. *Circulation.* 2002; 106: 416–20.
17. *Cheng V., Kazanegra R., Garcia A. et al.* A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 386–91.
18. *Dao Q., Krishnaswamy P., Kazanegra R. et al.* Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 379–85.
19. *Бугримова М.А., Савина Н.М., Ваниева О.С., Сидоренко Б.А.* Мозговой натрийуретический пептид как маркер и фактор прогноза при хронической сердечной недостаточности // *Кардиология.* 2006; №1: 51–57.
20. *Чазов Е.И., Елисеев О.М.* Натрийуретические пептиды и сердечно-сосудистые заболевания. Применение с лечебными целями. [www.servier.com](http://www.servier.com).
21. *James B.Y.* VMAC Committees. Intravenous Nesiritide vs Nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure // *JAMA.* 2002; 287: 1531–40.
22. *Colucci W.S., Elkayam U., Horton D.P. et al.* for the Nesiritide Study Group. Intravenous Nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2000; 343, 4: 246–53.
23. *Елисеев О.М.* Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний // *Терапевтический архив.* 2003; №9: 40–45.
24. *Lainchbury J.G., Nicolls M.* Bioactivity and interactions of adrenomedullin and brain natriuretic peptide in patient with heart failure. *Hypertension.* 1999; 34, 1: 70–75.
25. *Yancy C.W., Saltzberg M.T., Berkowitz R.L. et al.* Safety and Feasibility of Using serial infusions of nesiritide for heart failure in an outpatient setting (from the Fusion I trial) // *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 595–601.
26. *Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF).* Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2002; Mar 27, 287 (12): 1531–40.
27. *Silver M.A., Horton D.P., Ghali J.K., Elkayam U.* Effect of Nesiritide versus Dobutamine on short-term outcomes in the treatment of patient with acutely decompensated heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 798–803.
28. *Burger A.J., Horton D.P., LeJemtel T. et al.* Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: the PRECEDENT study // *Am. Heart. J.* 2002; 144: 1102–08.
29. *Abraham W.T., Adams K.F., Fonarow G.C. et al.* In-Hospital Mortality in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Requiring Intravenous Vasoactive Medications. An Analysis From the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; July 5, 46: 57–64.
30. *Peacock W.F., Emerman C.L.* Safety and efficacy of nesiritide in the treatment of decompensated heart failure in observation patients: the PROACTION trial (abstract) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 336A.
31. *Yancy C.W., Krum H., Massie B.M., Silver M.A., Stevenson L.W., Cheng M., Kim S.S., Evans R;* FUSION II Investigators. The Second Follow-up Serial Infusions of Nesiritide (FUSION





# Литература

- II) trial for advanced heart failure: study rationale and design // *Am. Heart. J.* 2007; 153 (4): 478–84.
32. Yancy C.W., Krum H., Massie B.M. et al. Safety and efficacy of outpatient nesiritide in patients with advanced heart failure. Results of the second follow-up serial infusions of nesiritide (FUSION II) trial. *Circ Heart Fail.* 2008; 1: 9–16.
  33. Luber J.M. The NAPA Investigators. Perioperative nesiritide use is associated with decreased 180-day mortality in heart failure patients undergoing cardiothoracic surgery // *J. Card. Fail.* 2006; 12 (6 Suppl): S73. Abstract 235.
  34. Grines S.L. Safety and Effectiveness of Dofetilide for Conversion of Atrial Fibrillation and Nesiritide for Acute Decompensation of Heart Failure. A Report from the Cardiovascular and Renal Advisory Panel of the Food and Drug Administration. *Circulation.* 2000; 101: e200.
  35. Sackner-Bernstein J.D., Kowalski M., Fox M., Aaronson K. Short-term Risk of Death After Treatment With Nesiritide for Decompensated Heart Failure. A Pooled Analysis of Randomized Controlled Trials // *JAMA.* 2005; 293: 1900–1905.
  36. Arora R.R., Venkatesh P.K., Molnar J. Short and long-term mortality with nesiritide // *Am. Heart. J.* 2006; 152(6): 1084–90.
  37. Witteles R.M., Kao D., Christopherson D. et al. Impact of nesiritide on renal function in patients with acute decompensated heart failure and pre-existing renal dysfunction a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (19): 1835–40.
  38. David J. Wang, MD; Thomas C. Dowling, PhD; Dean Meadows Nesiritide Does Not Improve Renal Function in Patients With Chronic Heart Failure and Worsening Serum Creatinine. *Circulation.* 2004; 110: 1620–25.
  39. Chow S.L., Peng J.T., Okamoto M.P., Heywood J.T. Effect of nesiritide infusion duration on renal function in acutely decompensated heart failure. *Ann Pharmacother.* 2007; 41(4): 556–61.
  40. Dorsch M.P., Rodgers J.E. Nesiritide: harmful or harmless? // *Pharmacotherapy.* 2006; 26(10): 1465–78.
  41. Hiestand B., Abraham W.T. Safety and efficacy of nesiritide for acute decompensated heart failure: recent literature and upcoming trials // *Curr. Cardiol. Rep.* 2007; 9(3): 182–6.
  42. Sackner-Bernstein J., Aaronson K.D. Nesiritide for acute decompensated heart failure: does the benefit justify the risk? // *Curr. Cardiol. Rep.* 2007; 9(3): 187–93.
  43. Gensch C. et al. Late-breaking clinical trials presented at the American Heart Association Congress in Chicago 2010 // *Clinical. Res. Cardiol.* Dec 23. [Epub ahead of print].
  44. A study testing the effectiveness of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. Available at: [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00475852](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00475852). Accessed January 2011.

И.В. ЖИРОВ, С.Н. ТЕРЕЩЕНКО

Место ингибиторов АПФ в лечении кардиоренального синдрома

1. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003; 108: 2154–2169.
2. Al Suwaidi J., Reddan D.N., Williams K. et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2002; 106: 974–980.
3. Best P.J., Lennon R., Ting H.H. et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions // *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 1113–1119.
4. Rao V., Weisel R.D., Buth K.J. et al. Coronary artery bypass grafting in patients with non-dialysis-dependent renal insufficiency. *Circulation.* 1997; 96(Suppl.): II 38–43; discussion II 44–45.
5. Gibson C.M., Pinto D.S., Murphy S.A. et al. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality // *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 1535–1543.
6. Dries D.L., Exner D.V., Domanski M.J., Greenberg B., Stevenson L.W. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction // *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 681–689.
7. Mahan N.G., Blackstone E.H., Francis G.S., Starling R.C. III, Young J.B., Lauer M.S. The prognostic value of estimated creatinine clearance alongside functional capacity in patients with chronic congestive heart failure // *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 1106–1113.
8. Hillege H.L., Girbes A.R., de Kam P.J., Boomsma F., de Zeeuw D., Charlesworth A., Hampton J.R., van Veldhuisen D.J. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000; 102: 203–210.
9. Krumholz H.M., Chen Y.T., Vaccarino V., Wang Y., Radford M.J., Bradford W.D., Horwitz R.I. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients or > 65 years of age with heart failure // *Am J Cardiol.* 2000; 85: 1110–1113.
10. Forman D.E., Butler J., Wang Y., Abraham W.T., O'Connor C.M., Gottlieb S.S., Loh E., Massie B.M., Rich M.W., Stevenson L.W., Young J.B., Krumholz H.M. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure // *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 61–67.
11. Gottlieb S.S., Abraham W., Butler J., Forman D.E., Loh E., Massie B.M., O'Connor C.M., Rich M.W., Stevenson L.W., Young J., Krumholz H.M. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure // *J Card Fail.* 2002; 8: 136–141.
12. Smith G.L., Vaccarino V., Kosiborod M., Lichtman J.H., Cheng S., Watnick S.G., Krumholz H.M. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail.* 2003; 9: 13–25.
13. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Egido J. Angiotensin III increases MCP-1 and activates NF-kappaB and AP-1 in cultured mesangial and mononuclear cells. *Kidney Int* 2000; 57: 2285–2298.



# Литература

14. Puelo M.E., Gonzalez W., Nicoletti A. et al. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor- $\kappa$ B activation induced by intracellular oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 645–651.
15. Braam B. Renal endothelial and macula densa NOS: integrated response to changes in extracellular fluid volume // *Am J Physiol.* 1999; 276(Pt 2): R1551–R1561.
16. Zou A.P., Li N., Cowley A.W. Jr. Production and actions of superoxide in the renal medulla // *Hypertension.* 2001; 37: 547–553.
17. Vallance P., Leone A., Calver A. et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure // *Lancet.* 1992; 339: 572–575.
18. Kielstein J.T., Bode-Boger S.M., Klein G. et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors and renal perfusion in patients with heart failure // *Eur J Clin Invest.* 2003; 33: 370–375.
19. Witko-Sarsat V., Friedlander M., Capeillere-Blandin C. et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int.* 1996; 49: 1304–1313.
20. Nguyen-Khoa T., Massy Z.A., Witko-Sarsat V. et al. Oxidized low-density lipoprotein induces macrophage respiratory burst via its protein moiety: A novel pathway in atherogenesis? *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 263: 804–809.
21. Kato M., Egashira K., Usui M. et al. Cardiac angiotensin II receptors are upregulated by long-term inhibition of nitric oxide synthesis in rats. *Circ Res.* 1998; 83: 743–751.
22. Zebreck J.S., Anderson J.L., Beddhu S. et al. Do associations with C-reactive protein and extent of coronary artery disease account for the increased cardiovascular risk of renal insufficiency? *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 57–63.
23. Converse R.L. Jr, Jacobsen T.N., Toto R.D. et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure // *N Engl J Med.* 1992; 327: 1912–1918.
24. Leineweber K., Heinroth-Hoffmann I., Ponicke K. et al. Cardiac beta-adrenoceptor desensitization due to increased beta-adrenoceptor kinase activity in chronic uremia // *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 117–124.
25. Bristow M.R., Ginsburg R., Minobe W. et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts // *N Engl J Med.* 1982; 307: 205–211.
26. Erami C., Zhang H., Ho J.G. et al. Alpha(1)-adrenoceptor stimulation directly induces growth of vascular wall in vivo // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002; 283: H1577–H1587.
27. Bleeke T., Zhang H., Madamanchi N. et al. Catecholamine-induced vascular wall growth is dependent on generation of reactive oxygen species. *Circ Res.* 2004; 94: 37–45.
28. Ратова Л.Г., Чазова И.Е. Нефропротективный эффект антигипертензивной терапии: исследование ИРИС // *Consilium Medicum.* 2004; Приложение, выпуск 2: 3–7.
29. Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т. Ингибиторы АПФ плюс низкие дозы тиазидных диуретиков: идеальная комбинация для лечения артериальной гипертензии // *Сердце.* 2004; 3: 99–103.
30. Mac Mahon S. Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration – Second cycle of analyses. Abstracts of the 13th meeting of hypertension. June 13–17, 2003; Milan, Italy.
31. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Медиа Медикал, 2000. 266 с.
32. Тюилле К., Мур Н. Регионарный кровоток при застойной сердечной недостаточности. М.: Медикография, 1995. С. 25–31.
33. Bauer J., Reams G. The angiotensin type I receptor antagonists. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 1361–1368.
34. Арутюнов Г.П., Чернявская Т.К., Лукичева Т.И. и др. Микроальбуминурия: клиническое значение и пути медикаментозной коррекции // *Клин. фарм. терапия.* 1999; №9 (3): 23–29.
35. Тареева И.Е., Кутырина И.М. Пути торможения прогрессирования хронической почечной недостаточности // *Клин. фарм. терапия.* 1999; №8 (5): 71–74.
36. Стуров Н.В. Ингибиторы АПФ: опыт наиболее значимых клинических исследований для клинической практики // *Трудный пациент.* 2006; 4(4): 48–54.

С.Н. ТЕРЕЩЕНКО, И.В. ЖИРОВ, Е. ХОСЕВА

Все ли бета-адреноблокаторы одинаково эффективны? Место карведилола в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

1. Ruffolo R., Gellai M., Hieble J. et al. The pharmacology of carvedilol // *Eur J Clin Pharmacol.* 1990; 38(Suppl 2): S82–S88.
2. Morgan T. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of carvedilol // *Clin Pharmacokinet.* 1994; 26 (5): 335–46.
3. Keating G., Jarvis B. *Carvedilol.* A review of its use in chronic heart failure // *Drugs.* 2003; 63 (16): 1697–741.
4. Kubo T., Azevedo E., Newton G. et al. Lack of evidence for peripheral alpha1-adrenoceptor blockade during long-term treatment of heart failure with carvedilol // *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38(5): 1463–69.
5. Gilbert E., Abraham W., Olsen S. et al. Comparative hemodynamic, left ventricular functional and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart // *Circulation.* 1996; 94(11): 2817–2825.
6. Packer M., Colucci W., Sackner-Bernstein J. et al. Double blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure: the PRECISE trial // *Circulation.* 1996; 94(11): 2793–2799.
7. Cohn J., Fowler M., Bristow M. et al. Safety and efficacy of carvedilol in severe heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group // *J Card Fail.* 1997; 3: 173–179.
8. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease // *Lancet.* 1997; 349: 375–80.



# Литература

9. *Krum H., Sackner-Bernstein J., Goldsmith R. et al.* Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure // *Circulation*. 1995; 92(6): 1499–1506.
10. *Doughty R., Whalley G., Walsh H. et al.* Effects of carvedilol on left ventricular remodeling in patients following acute myocardial infarction: the CAPRICORN echo substudy // *Circulation*. 2001; 104 (17 Suppl): 517.
11. *Ridha M., Makikallio T., Lopera G. et al.* Effects of carvedilol on heart rate dynamics in patients with congestive heart failure. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2002; 7(2): 133–138.
12. *Dandona P., Karne R., Ghanim H. et al.* Carvedilol inhibits reactive oxygen species generation by leukocytes and oxidative damage to aminoacids // *Circulation*. 2000; 101: 122–24.
13. *Maggi E., Marchesi E., Covini D. et al.* Protective effects of carvedilol, a vasodilating beta-adrenoceptor blocker, against in vivo low density lipoprotein oxidation in essential hypertension // *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996; 27(4): 532–538.
14. *Giugliano D., Acampora R., Marfella R. et al.* Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension: a randomized control trial // *Ann Intern Med*. 1997; 126(12): 955–959.
15. *Nakamura K., Kusano K., Nakamura Y. et al.* Carvedilol decreases elevated oxidative stress in human failing myocardium // *Circulation*. 2002; 105(24): 2867–71.
16. *Rossig L., Haendeler J., Mallat Z. et al.* Congestive heart failure induces endothelial cell apoptosis: protective role of carvedilol // *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36(7): 2081–89.
17. *Patel M., Chan P., Betteridge L.* Inhibition of human vascular smooth muscle cell proliferation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995; 25(4): 652–7.
18. *Heitmann M., Davidsen U., Stokholm K. et al.* Renal and cardiac function during alpha1-beta-blockade in congestive heart failure. *Scand J Clin Lab Invest*. 2002; 62(2): 97–104.
19. *Refsgaard J., Andreassen F., Goetzsche O.* Improvement of endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure during treatment with carvedilol // *Eur Heart J*. 1999; 20 Suppl: 375.
20. *de Boer R., Siebelink H., Tio R. et al.* Carvedilol increases plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with chronic heart failure // *Eur J Heart Fail*. 2001; 3: 343–349.
21. *Ohtsuka T., Hamada M., Saeki H. et al.* Comparison of effects of carvedilol versus metoprolol on cytokine levels in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Am J Cardiol*. 2002; 89(8): 996–9.
22. *Packer M., Bristow M., Cohn J. et al.* The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure // *N Engl J Med*. 1996; 334(21): 1349–55.
23. *Colucci W., Packer M., Bristow M. et al.* Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure // *Circulation*. 1996; 94: 2800–2806.
24. *Packer M., Colucci W., Sackner-Bernstein J. et al.* Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure: the PRECISE trial // *Circulation*. 1996; 94: 2793–2799.
25. *Poole-Wilson P., Swedberg K., Cleland J. et al.* Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial // *Lancet*. 2003; 362: 7–13.
26. *Packer M., Antonopolous G., Berlin J. et al.* Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of a meta-analysis // *Am Heart J*. 2001; 141: 899–907.
27. *Packer M., Coats A., Fowler M. et al.* Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure // *N Engl J Med*. 2001; 344(22): 1651–1658.
28. *Mohasci P., Fowler M., Krum H. et al.* Should physician avoid the use of beta-blockers in patients with heart failure who have diabetes? Results of the COPERNICUS study // *Circulation* 2001; 104 (Suppl. 2): 754.
29. *Krum H., Roecker E., Mohasci P. et al.* Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS study // *JAMA*. 2003; 289(6): 712–8.
30. *Angermann C., Costard-Jaeckle A., Deng M. et al.* Is carvedilol safe and efficacious in severe heart failure patients accepted for heart transplantation // *J Heart Lung Transplant*. 2001; 20(2): 250–251.
31. *Metra M., Nardi M., Giubbini R.* Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24(7): 1678–1687.
32. *Di Lenarda A., Sabbadini G., Salvatore L. et al.* Long-term effects of carvedilol in idiopathic dilated cardiomyopathy with persistent left ventricular dysfunction despite chronic metoprolol // *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33(7): 1926–1934.
33. *Piano M.* Alcoholic cardiomyopathy. Incidence, clinical characteristics and pathophysiology. *Chest*. 2002; 121: 1638–50.
34. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial // *Lancet*. 2001; 357: 1385–1390.
35. *McMurray J., Dargie H., Ford I. et al.* Carvedilol reduces supraventricular and ventricular arrhythmias after myocardial infarction: evidence from the CAPRICORN study // *Circulation*. 2001; 104 (Suppl. 2): 343.
36. *Senior R., Basu S., Kinsey C. et al.* Carvedilol prevents remodeling in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction // *Am Heart J*. 1999; 137(4): 646–652.
37. *Cleland J., Pennel D., Ray S. et al.* Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS): randomized controlled trial // *Lancet*. 2003; 362: 14–21.
38. *Dalle Mule J., Cleland J., Pennel D. et al.* Effect of carvedilol to correct interventricular dyssynchrony in patients with chronic heart failure due to ischemic left ventricular systolic dysfunction: results of the CHRISTMAS study. 52nd Annual Scientific Session of the American College of Cardiology; 2003 Mar 30 – Apr 2. Chicago (IL).
39. *Bergstroem A., Andersson B., Edner M. et al.* Carvedilol improves diastolic function in patients with diastolic heart failure. For the SWEDIC Investigators // *Circulation*. 2001; 104: 718.
40. *Remme W.* The Carvedilol and ACE-Inhibitor Remodelling Mild Heart Failure Evaluation Trial (CARMEN): rationale and design. CARMEN Steering Committee // *Cardiovasc Drugs Ther*. 2001; 15: 69–77.



# Литература

41. Doughty R., Rodgers A., Sharpe N. et al. Effects of beta-blockers therapy on mortality in patients with heart failure: a systematic overview of randomized controlled trials // *Eur Heart J.* 1997; 18(4): 560–5.
42. Lechat P., Packer M., Chalon S. et al. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled randomized trials // *Circulation.* 1998; 98: 1184–91.
43. Delea T., Vera-Llonch M., Richner R. et al. Cost effectiveness of carvedilol for heart failure // *Am J Cardiol.* 1999; 83: 890–6.
44. Stewart S., McMurray J., Hebborn A. et al. Carvedilol reduces the costs of medical care in severe heart failure: an economic analysis of the COPERNICUS study applied to the United Kingdom // *Eur Heart J.* 2002; 23 Suppl: 136.
45. Joglar J., Acosta A., Shusterman N. et al. Effect of carvedilol on survival and hemodynamics in patients with atrial fibrillation and left ventricular dysfunction: Retrospective analysis of the US Carvedilol Heart Failure Trials Program // *Am Heart J.* 2001; 142: 498–501.
46. Khand A., Rankin A., Martin W. et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? // *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 1944–51.
47. Kanoupakis E., Manios E., Mavkaris H. et al. Comparative effects of carvedilol and amiodarone on conversion and recurrence rates of persistent atrial fibrillation // *Am J Cardiol.* 2004; 94: 659–62.
48. Nagele H., Bohlmann M., Eck U. et al. Combination therapy with carvedilol and amiodarone in patients with severe heart failure // *Eur J Heart Fail.* 2000; 2: 71–79.
49. Katritsis D., Panagiotakos D., Karvouni E. et al. Comparison of effectiveness of carvedilol versus bisoprolol for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation // *Am J Cardiol.* 2003; 92: 1116–9.
50. Merritt J., Niebauer M., Tarakji K. et al. Comparison of effectiveness of carvedilol versus metoprolol or atenolol for atrial fibrillation appearing after coronary artery bypass grafting or cardiac valve operation // *Am J Cardiol.* 2003; 92: 735–6.
51. McMurray J., Kober L., Robertson M. et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction Results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial // *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 525–30.
52. Cice G., Tagliamonte E., Ferrara L. et al. Efficacy of carvedilol on complex ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy: Double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Eur Heart J.* 2000; 21: 1259–1264.
53. Senior R., Muller-Beckmann B., DasGupta P. et al. Effects of carvedilol on ventricular arrhythmias // *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992; 19(Suppl 1): S117–S121.
54. Jacob S., Rett K., Henriksen E. Antihypertensive therapy and sensitivity with insulin: should we revise the role of beta-blockers? // *Am J Hypertens.* 1998; 11: 1258–65.
55. Dornhorst A., Powell S., Pensky J. Aggravation by propranolol of hyperglycaemic effect of hydrochlorothiazide in type II diabetics without alteration of insulin secretion // *Lancet.* 1985; 1: 123–126.
56. Holzgreve H., Nakov R., Beck K. et al. Antihypertensive therapy with verapamil SR plus trandolapril versus atenolol plus chlorthalidone on glycemic control // *Am J Hypertens.* 2003; 16: 381–6.
57. Hansson L., Lindholm L., Ekbom T. et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study // *Lancet.* 1999; 354: 1751–56.
58. Khaw K., Wareham N., Luben R. et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk) // *BMJ.* 2001; 322: 15–18.
59. Bakris G., Fonseca V., Katholi R. et al. Metabolic Effects of Carvedilol vs Metoprolol in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. A Randomized Controlled Trial // *JAMA.* 2004; 292: 2227–36.
60. Hauf-Zachariou U., Widmann L., Zulsdorf B. et al. Double blind controlled study of efficacy carvedilol and captopril to lipid profile in patients with mild and moderate arterial hypertension and dyslipidemia // *Eur J Clin Pharmacol.* 1993; 45: 95–100.
61. Krum H., Ninio D., MacDonald P. Baseline predictors of tolerability to carvedilol in patients with chronic heart failure // *Heart.* 2000; 84: 615–619.
62. Krum H., Hill J., Fruhwald F. et al. Tolerability of beta-blockers in elderly patients with chronic heart failure: The COLA II study. [www.cipladoc.com/publications/Bscope/Bscope\\_Issue3.htm](http://www.cipladoc.com/publications/Bscope/Bscope_Issue3.htm)
63. Matsuda N., Endo Y., Uchida Y. et al. Plasma brain natriuretic peptide levels predict tolerance to carvedilol in patients with severe heart failure. *Circulation* 2000; 102 (18 Suppl 2); 627–628.
64. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Деев А.Д., Шальнова С.А. Сравнительное контролируемое исследование антигипертензивной эффективности и безопасности карведилолом у больных артериальной гипертензией и ожирением или сахарным диабетом 2 типа (по результатам многоцентрового исследования АККОРД) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2009; №3: 19–24.

Н.И. ГАПОНОВА, В.Л. БАРАТАШВИЛИ, В.Р. АБДРАХМАНОВ, Д.В. ФИЛИППОВ, С.Н. ТЕРЕЩЕНКО  
Применение проксодолола при гипертонических кризах в условиях скорой медицинской помощи

1. Южаков С.Д., Долгун О.В., Машковский М.Д. и др. Проксодолол – новый бета-альфа-адреноблокатор // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 1994; 3: 30–33.
2. Леонова М.В., Ерофеева С.Б., Манешина О.А. Комбинированный альфа-бета-адреноблокатор проксодолол в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // *Атмосфера. Кардиология.* 2008; 3: 26–32.



# Литература

3. Захаревич О.А., Леонова М.В., Шишкина Т.И. и др. Применение нового отечественного бета-адреноблокатора проксодолола для купирования гипертонических кризов // Клиническая фармакология и терапия. 1999; 8(1): 95–96.
4. Леонова М.В. Место нового отечественного альфа-бета-адреноблокатора проксодолола в лечении гипертонического криза // Российский кардиологический журнал. 2002; 5: 66–68.
5. Руксин В.В. Экстренная помощь при артериальной гипертензии. М. МЕДпресс-информ, 2009. 48 с.
6. Терещенко С.Н., Абдрахманов В.Р., Гапонова Н.И. и др. Открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата АЛЬБЕТОР® и эналаприлат у больных с неосложненным гипертоническим кризом (АЛЬБАТРОС) // Системные гипертензии, 2010; 4: 38–41.
7. Tikhonoff V., Zhang H., Richart T. et al. Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke // Lancet Neurol. 2009; 8: 938–948.
8. Leira R., Millan M., Diez-Tejedor E. et al. Age Determines the Effects of Blood Pressure Lowering During the Acute Phase of Ischemic Stroke: The TICA Study // Hypertension, 2009; 54: 769–774.
9. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST) // Lancet. 1997; 349: 1569–1581.
10. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Мусеев В.С. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. М. ГЭОТАР-Медиа, 2009. 864 с.

## Н.А. ДЖАИАНИ

Выбор бета-адреноблокатора у больных хронической сердечной недостаточностью с сопутствующей патологией

1. Konstam M.A. Progress in heart failure management? Lessons from the real world // Circulation. 2000; 102: 1076–1078.
2. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // Europ Heart J. 2008; 29: 2388–2442.
3. Keating G.M., Jarvis B. Carvedilol. Review of its use in chronic heart failure // Drugs. 2003; 63: 1698–1740.
4. MERIT-HF Study Group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF) // Lancet. 1999; 353: 2001–2007.
5. Hjalmarson A. et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure. The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // JAMA. 2000 March 8; 283: 1295–1302.
6. CIBIS\_II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS\_II): a randomized trial // Lancet. 1999; 353: 9.
7. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J.S. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // Europ. Heart J. 2005; 26 (3): 215–225.
8. Ghio S., Magrini G., Serio A. Effect of nebivolol in elderly heart failure with and without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy // Europ. Heart J. 2006; 27 (5): 562–568.
9. Jessup M., Abraham W.T., Casey D.E. et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. 2009; 119: 1977–2016.
10. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2010; Т. 11, № 1 (57).
11. Le Jemtel T.H., Padeletti M., Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 49: 171–80.
12. Salpeter S., Ormiston T., Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Oct 19; (4): CD003566.
13. Остроумова О.Д., Батутина А.М. Выбор безопасного бета-блокатора у больных с сопутствующими хроническими заболеваниями легких // РМЖ. 2003; Т. 11, № 9: 548–551.
14. Терещенко С.Н., Павликова Е.П., Сивков В.И., Мусеев В.С. Применение селективного бета-адреноблокатора бисопролола у больных острым инфарктом миокарда и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом // Кардиология. 2000; 9: 42–44.
15. Lichtman J.H., Krumholz H.M., Wang Y. Risk and Predictors of Stroke After Myocardial Infarction Among the Elderly: Results From the Cooperative Cardiovascular Project Circulation. 2002; № 3: 1082–1087.
16. Chatterjee S.S. The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1986; № 8: 74–77.
17. Кукуес В.Г., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Эффективность и безопасность различных бета-блокаторов у пациентов с изолированной систолической гипертензией и сопутствующими сахарным диабетом и обструктивными болезнями легких // Тер. Архив. 2003; 75 (8): 43–47.
18. Jabbour A. Differences Between Beta-Blockers in Patients With Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Journal of the American College of Cardiology. 2010; 5: 1780–1787.
19. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39 // BMJ. 1998; № 317: 713–720.
20. Nodari S., Metra M., Dei Cas A., Dei Cas L. Efficacy and tolerability of the long-term administration of carvedilol in patients with chronic heart failure with and without concomitant diabetes mellitus // Eur. J. Heart Fail. 2003; 5: 803–809.
21. Tse W.Y., Kendall M. Is there a role for beta-blockers in hypertensive diabetic patients? // Diabet. Med. 1994; 11: 137–144.
22. Janka H.U., Ziegler A.G., Disselhoff G., Mehnert H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1



# Литература

- in noninsulin-dependent diabetics // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1986; 8: 96–99.
23. *Heinemann I., Heise T., Ampudia J. et al.* Four week administration of an ACE inhibitor and a cardioselective beta-blocker in healthy volunteers: no influence on insulin sensitivity // *Europ. Heart J.* 1995; 25: 595–600.
  24. *Kjekhus J.K., Gilpin E., Cali G. et al.* Diabetic patients and beta-blockers after myocardial infarction // *Eur. Heart J.* 1990; 11: 43–50.
  25. *Forman D.E., Gutierrez Bernal J.L., Wei J.I.* Management of acute myocardial infarction in the very elderly // *Am. J. Med.* 1992; 93: 315–326.
  26. *Chen J., Marciniac T.A., Radford M.J. et al.* Beta-blocker therapy for secondary prevention of myocardial infarction in elderly diabetic patients // *JACC.* 1999; 34: 1388–1394.
  27. *Лупанов В.П.* Вторичная профилактика ишемической болезни сердца: место бета-блокаторов // *CONSILIUM MEDICUM UKRAINA.* 2010; Т. 4, № 2: 19–23.
  28. *Fogary R., Zoppi A., Tettamanti F. et al.* Beta-blocker effects on plasma lipids in antihypertensive therapy: importance of the duration of treatment and lipid status before treatment // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990; 16(Suppl 5): S76–S80.
  29. *Frithz G., Weiner L.* Effects of bisoprolol on blood pressure, serum lipids and HDL-cholesterol in essential hypertension // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1987; 32: 77–80.
  30. *Broekman C.P., Haensel S.M., Van de Ven L.L., Slob A.K.* Bisoprolol and hypertension: effects on sexual functioning in men // *J. Sex. Marital Ther.* 1992; 29: 325–331.
  31. *Верткин А.Л., Лоран О.Б., Тополянский А.В., Носовицкий П.Б., Жиленко В.В.* Эректильная дисфункция у кардиологических и терапевтических пациентов // *РМЖ.* 2002; Т. 10, № 28: 1308–1313.
  32. *Кондратенко А.А.* Применение бисопролола на этапах развития сердечно-сосудистого континуума // *Медицина сегодня.* 2008; 8 (242): 7–10.

Т.М. УСКАЧ, С.Н. ТЕРЕЩЕНКО

Анемия при хронической сердечной недостаточности: прогностическое значение, причины, возможности лечения

1. *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: 1775–80.
2. *Komajda M.* Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics // *J Card Fail.* 2004; 10: S1–4.
3. *Anand I.S.* Pathogenesis of anemia in cardiorenal disease. *Rev Cardiovasc Med.* 2005; 6 Suppl 3: S13–21.
4. *Tang Y.D., Katz S.D.* Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options // *Circulation.* 2006; 113: 2454–61.
5. *Anand I., McMurray J.J., Whitmore J. et al.* Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure // *Circulation.* 2004; 110: 149–154.
6. *Go A.S., Yang J., Ackerson L.M. et al.* Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) study // *Circulation.* 2006; 113: 2713–2723.
7. *Tang W.H.W., Tong W., Jain A. et al.* Evaluation and Long-Term Prognosis of New-Onset, Transient, and Persistent Anemia in Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure // *J Am Coll Cardiol.* February 5, 2008; 51: 569–76.
8. *Anand I.S., Kuskowski M.A., Rector T.S. et al.* Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT // *Circulation.* 2005; 23: 1121–7.
9. *Mozaffarian D., Nye R., Levy W.C.* Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE) // *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1933–1939.
10. *Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W.* Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure // *Circulation.* 2003 Jan 21; 107(2): 223–5.
11. *O'Meara E., Clayton T., McEntegart M. et al.* Clinical Correlates and Consequences of Anemia in a Broad Spectrum of Patients With Heart Failure Results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program // *Circulation.* 2006; 113: 986–994.
12. *Hessel F. Groenveld, James L. Januzzi, Kevin Damman et al.* Anemia and Mortality in Heart Failure Patients A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Am Coll Cardiol.*, 2008; 52: 818–827.
13. *Kosiborod M., Curtis J.P., Wang Y. et al.* Anemia and outcomes in patients with heart failure: a study from the National Heart Care Project // *Arch Intern Med.* 2005; 165: 2237–2244.
14. *Grigorian Shamagian L., Varela R.A., Garcia-Acuna J.M., Mazon R.P., Virgos L.A., Gonzalez-Juanatey J.R.* Anaemia is associated with higher mortality among patients with heart failure with preserved systolic function *Heart.* 2006; 92: 780–784.
15. *William G.* Anemia in Heart Failure .Time to Rethink Its Etiology and Treatment? // *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 2490–2492.
16. *Androne A.S., Katz S.D., Lund L. et al.* Hemodilution is common in patients with advanced heart failure // *Circulation.* 2003; 107: 226–229.
17. *Osada N., Omiya K., Suzuki K. et al.* Mild anemia as an indicator of functional impairment and worsened functional capacity in patients with chronic heart failure // *Eur Heart J.* 2003; 24 (abstr. suppl): 182.
18. *Anand I.S., Chuch S.S.* Mechanisms and management of renal dysfunction in heart failure // *Curr. Opin. Cardiol.* 1997; 12: 251–258.



# Литература

19. Sandhu A., Soman S., Hudson M., Besarab A. Managing anemia in patients with chronic heart failure: what do we know? *Vascular Health and Risk Management*. 2010; 6: 237–252.
20. Cromie N., Lee C., Struthers A.D. Anemia in chronic heart failure: what is the frequency in the UK and its underlying causes? // *Heart*. 2002; 87: 377–378.
21. Witte K.K., Desilva R., Chattopadhyay S. et al. Are hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency // *Clin. Chem*. 2002; 48: 1066–1076.
22. Schwengel R., Gottlieb S., Fisher M. Protein-energy malnutrition in patients with ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy and congestive heart failure // *Am. J. Cardiol*. 1994; 73: 908–910.
23. King D., Smith M., Chapman T. et al. Fat malabsorption in elderly patients with cardiac cachexia // *Age and Ageing*. 1996; 25: 144–149.
24. Weil J., Colin J., Langman M. et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding // *BMJ*. 1995; 310: 827–830.
25. Silagy C., McNeil J., Donnan G. et al. Adverse effects of low-dose aspirin in a healthy elderly population // *Clin. Pharmacol. Ther*. 1993; 54: 84–89.
26. Eschbach J.W., Egrie J.C., Downing M.R. et al. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin // *N Engl J Med*. 1987; 316: 73–8.
27. Opasich C., Cazzola M., Scelsi L. et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure // *Eur Heart J*. 2005; 26: 2232–2237.
28. Herrera-Garza E.H., Stetson S.J., Cubillos-Garzon A. et al. Tumor necrosis factor. A mediator of disease progression in the failing human heart. *Chest*. 1999; 115: 1170–1174.
29. Iversen P.O., Woldbaek P.R., Tonnessen T. et al. Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002; 282: R166–R172.
30. Torre-Amione G., Bozkurt B., Deswal A. et al. An overview of tumor necrosis factor alpha and the failing human heart // *Curr. Opin. Cardiol*. 1999; 14: 206–210.
31. Rauchhaus M., Doehner W., Francis D.P. et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure // *Circulation*. 2000; 102: 3060–3067.
32. Cowie M.R., Mosterd A., Wood D.A. et al. The epidemiology of heart failure // *Eur Heart J*. 1997; 18: 208–225.
33. Chatterjee B., Nydegger U.E., Mohacsi P. Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE-inhibitors or AT(1) antagonists // *Eur J Heart Fail*. 2000; 2(4): 393–398.
34. Bolger A.P., Doehler W., Sharma R. et al. Anaemia in chronic heart failure: the relationship to inflammatory cytokine expression and prognostic importance // *Circulation*. 2002; 106(Suppl): II570–II571.
35. Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M. et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST) // *Circulation*. 2001; 103: 2055–2059.
36. Brucks S., Little W.C., Chao T. et al. Relation of anemia to diastolic heart failure and the effect on outcome // *Am J Cardiol*. 2004; 15: 1055–7.
37. Ishani A., Weinhandl E., Zhao Z. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005; 45(3): 391–399.
38. Van Veldhuse D.J., Dickstein K., Cohen-Solal A. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing-regimens of darbepoetin-alfa on hemoglobin response and symptoms in patients with heart failure and anemia // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2006; 47(Suppl. A): 61A.
39. Bauer C., Kurtz A. Oxygen sensing in the kidney and its relation to erythropoietin production // *Annu Rev Physiol*. 1989; 51: 845–856.
40. Donnelly S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter // *Am J Kidney Dis*. 2001; 38: 415–425.
41. Volpi M., Tritto C., Testa U. et al. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic, and hormonal profiles // *Am J Cardiol*. 1994; 74: 473.
42. Pham I., Andrivet P., Sediame S. et al. Increased erythropoietin synthesis in patients with COLD or left heart failure is related to alterations in renal haemodynamics // *Eur J Clin Invest*. 2001; 31: 103–109.
43. Nanas J.N., Matsouka C., Karageorgopoulos D. et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure // *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 2485–2489.
44. Напалков Д.А., Панферов А.С., Воронкина А.В., Авдеева Т.И., Белоусов С.Р., Сулимов В.А. Распространенность и структура анемий у пациентов с ХСН в терапевтическом стационаре // *Кардиология*. 2009; 4: 37–39.
45. Wexler D., Silverberg D.S., Sheps D., Iaina A. The importance of correction of anemia with erythropoietin and intravenous iron in severe resistant congestive heart failure // *Eur. J. Heart. Fail*. 2003; 5(Suppl. 2): 225–230.
46. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // *Eur Heart J*. 2008; 29: 2388–2442.
47. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations // *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 1737–44.
48. Ponikowski P., Anker S.D., Szachniewicz J. et al. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 753–62.
49. Comin-Cole J., Ruiz, Rizzo M. et al. Influence on neurohormonal activation and outcome of correction of mild anemia with intravenous iron and erythropoietin in patients with chronic heart failure and cardio-renal-anemia syndrome // *Eur. Heart J*. 2007; 28(Abstr. Suppl.): 269.
50. Okhonko D.O., Marley S.B., Crosato M. et al. Anaemia of indeterminate origin in patients with chronic heart failure is a consequence of immune-orchestrated suppression of



# Литература

- erythropoiesis and erythropoietin resistance. *Eur. Heart J.* 2007; 28(Abstr. Suppl.): 269.
51. Korea K., Parissis J.T., Panou F. *et al.* Effects of darbepoetin-alpha on immune activation and quality of life in patients with chronic heart failure and anemia // *Eur. Heart J.* 2007; 28(Abstr. Suppl.): 269.
52. Manolis A.S., Tzeis S., Triantafyllou K. *et al.* Erythropoietin in heart failure and other cardiovascular diseases: hematopoietic and pleiotropic effects. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* 2005; 5(5): 355–375.
53. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M., Tchebiner J.Z., Sheps D., Keren G., Schwartz D., Baruch R., Yachnin T., Shaked M., Schwartz I., Steinbruch S., Iaina A. The effect of correction of anemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron // *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 141–6.
54. Van Veldhuisen D.J., McMurray J.J.V. Are erythropoietin stimulating proteins safe and efficacious in heart failure? Why we need an adequately powered randomized outcome trial // *Eur. J. Heart Fail.* 2007; 9(2): 110–112.
55. Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. *et al.* Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2085–2098.
56. Drüeke T.B., Locatelli F., Clyne N. *et al.* Normalization of haemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia // *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2071–2084.
57. Jalal K., Ghali I., Anand S. *et al.* Study of Anemia in Heart Failure Trial (STAMINA-HeFT) // *Circulation.* 2008; 117: 526–35.
58. Macdougall I., Tucker B., Thompson J. *et al.* A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int.*, 1996; 50: 1694–1699.
59. Maschino G. Erythropoietin and systemic hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 1995; 10, Suppl 2: 74–9.
60. Mancini D.M., Katz S.D., Lang C.C., LaManca J., Hudaihed A., Androne A.S. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure // *Circulation.* 2003; 107: 294–9.
61. Silverberg D.S., Iaina A., Peer G. *et al.* Intravenous iron supplementation for the treatment of the anemia of moderate to severe chronic renal failure patients not receiving dialysis // *Am J Kidney Dis.* 1996; 27: 234–8.
62. van der Meer P., Voors A.A., Lipsic E., Smilde T.D.J., van Gilst W.H., van Veldhuisen D.J. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure // *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 63–67.
63. Martini A., Ravelli A., Di Fuccia G., Rosti V., Cazzola M., Barosi G. Intravenous iron therapy for severe anemia in systemic-onset juvenile chronic arthritis // *Lancet.* 1994; 344: 1052–4.
64. Bolger A.P., Bartlett F.R., Penston H.S. *et al.* Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure // *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 1225–7.
65. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease // *N Engl J Med.* 2005; 352: 1011–23.
66. Toblli J.E., Lombrana A., Duarte P., Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency // *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 1657–1665.
67. Clark A.L., Poole-Wilson P.A., Coats A.J. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery // *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28: 1092–1102.
68. Massie B.M., Conway M., Rajagopalan B. *et al.* Skeletal muscle metabolism during exercise under ischemic conditions in congestive heart failure: evidence for abnormalities unrelated to blood flow // *Circulation.* 1988; 78: 320–326.
69. Davies K.J., Maguire J.J., Brooks G.A., Dallman P.R., Packer L. Musclemitochondrial bioenergetics, oxygen supply, and work capacity during dietary iron deficiency and repletion // *Am J Physiol.* 1982; 242: E418–27.
70. Maguire J.J., Davies K.J., Dallman P.R., Packer L. Effects of dietary iron deficiency of iron-sulfur proteins and bioenergetic functions of skeletal muscle mitochondria. *Biochim Biophys Acta.* 1982; 679: 210–20.
71. Ohira Y., Edgerton V.R., Gardner G.W., Senewiratne B., Barnard R.J., Simpson D.R. Work capacity, heart rate and blood lactate responses to iron treatment // *Br J Haematol.* 1979; 41: 365–72.
72. Davies C.T., Chukweumeka A.C., Van Haaren J.P. Iron-deficiency anaemia: its effect on maximum aerobic power and responses to exercise in African males aged 17–40 years // *Clin Sci.* 1973; 44: 555–62.
73. Zhu Y.I., Haas J.D. Altered metabolic response of iron-depleted nonanemic women during a 15-km time trial // *J Appl Physiol.* 1998; 84: 1768–75.
74. Brownlie T., Utermohlen V., Hinton P.S., Haas J.D. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women // *Am J Clin Nutr.* 2004; 79: 437–43.
75. Verdon F., Burnand B., Stubi C.L. *et al.* Iron supplementation for unexplained fatigue in nonanaemic women: double blind randomized placebo controlled trial // *Br Med J.* 2003; 326: 1124.
76. Okonko D.O., Grzeslo A., Witkowski T. *et al.* Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial // *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 103–112.
77. Usmanov R.I., Zueva E.B., Silverberg D.S., Shaked M. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency // *J Nephrol.* 2008; 21: 236–242.
78. Anker S.D., Colet J.C., Filippatos G. *et al.* Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency // *N Engl J Med.* 2009; 361: 2436–2448.
79. Мельник М.В., Шилов А.М., Ким И.П., Ретивых О.Н., Сарычева А.А. Хроническая сердечная недостаточность и железодефицитная анемия // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2007; №1: 9–14.
80. Cavill I. Intravenous iron as adjuvant therapy: a two-edged sword? // *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18 (Suppl 8): 24–28.



# КНИЖНЫЙ МАГАЗИН



ТОЛЬКО НОВИНКИ!

ТОЛЬКО ЛУЧШЕЕ!

ТОЛЬКО У НАС!

Мы выбрали для вас самые популярные книги по кардиологии.

Не тратьте время на поиск книг в магазинах своего города, воспользуйтесь нашим предложением или, **СКОРО**, виртуальным магазином на сайте [www.webmed.ru](http://www.webmed.ru)

Приобрести книгу у нас быстро и просто – позвоните по телефону (495) 234-07-34 доб. 195, 190 или отправьте бланк заказа по факсу: (495) 234-07-34 доб. 194 или по электронной почте: [medbooks@webmed.ru](mailto:medbooks@webmed.ru)

## ДОСТАВКА

курьером (для Москвы)  
курьером (для регионов, данная услуга предоставлена EMS-Почта России)  
почтой (для регионов)

## ОПЛАТА

наличными курьеру (для Москвы)  
наличными курьеру (для регионов)  
предоплата (оплата квитанции в любом отделении Сбербанка России)

Стоимость доставки рассчитывается индивидуально в зависимости от веса книги и региона

• Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа •

Платательщик:

юридическое лицо

физическое лицо

Выберите способ оплаты:

наличными (для Москвы)

наличными (для регионов)

предоплата

ФИО/ Полное название организации

ФИО и должность руководителя для оформления договора

*(заполняется юр. лицами)*

ИНН/КПП (заполняется юр. лицами)

Почтовый адрес для доставки с индексом

Телефон, факс (с кодом города)

Адрес электронной почты (e-mail)

Заказ

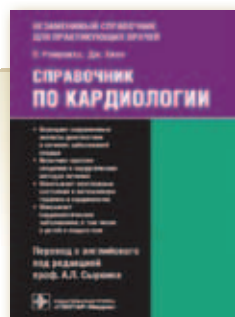


**Болезни сердца и сосудов: Руководство Европейского общества кардиологов**

Под ред. А.Дж. Кэмм, Т.Ф. Люшера, П.В. Серриуса. Перевод с англ. / Под ред. Е.В. Шляхто.  
ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1480 с., переплет

Представляемая вашему вниманию книга – всемирно известное руководство, созданное Европейским обществом кардиологов. Издание является настольной книгой врачей кардиологов и терапевтов, на русском языке издается впервые. В руководстве содержится как базовый материал по всем разделам кардиологии, так и подробная информация о профилактике, диагностике, лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, необходимая специалистам. Издание дополнено онлайн-версией с удобной системой чтения в электронном виде и поиска.

Цена: 4340 рублей  
(без учета доставки)



**Справочник по кардиологии**

Рамракха П., Хилл Дж.  
Перевод с англ. / Под ред. А.Л. Сыркина.  
ГЭОТАР-Медиа, 2011. 592 с., обложка

Справочник посвящен основным заболеваниям сердца. В книге в ясной и доступной форме представлены современные взгляды на этиологию, патогенез, клиническое течение и лечение наиболее серьезных патологий сердца. В отдельных главах содержится полезная информация о различных диагностических тестах, ведении беременных с заболеваниями сердца. Приводимые схемы лечения основаны на новейших рекомендациях, являются общепризнанными и не содержат спорных методик.

Цена: 560 рублей  
(без учета доставки)



**Руководство по нарушениям ритма сердца**

Под ред. Е.И. Чазова, С.П. Голицына.  
ГЭОТАР-Медиа, 2010. 416 с., переплет

В руководстве обобщены современные данные о патогенезе, диагностике, лечении (фармакологическом, инвазивном, хирургическом и др.), основанные на результатах отечественных и зарубежных исследований, а также на опыте авторов.

Цена: 630 рублей  
(без учета доставки)



**Нагрузочные ЭКГ-тесты: 10 шагов к практике**

Аксельрод А.С., Чомахидзе П.Ш., Сыркин А.Л.  
МЕДпресс-информ, 2011. 208 с., переплет

В монографии представлен большой практический опыт проведения нагрузочных тестов с демонстрацией реальных возможностей и ограничений метода.

Цена: 462 рублей  
(без учета доставки)



**Холтеровское мониторирование: ЭКГ-возможности, трудности, ошибки 2-е изд.**

Аксельрод А.С.  
МИА, 2010. 192 с., переплет

В книге представлен большой практический опыт использования методики холтеровского мониторирования ЭКГ, наглядно показаны широкие возможности и типичные ограничения метода. Авторы показали наиболее часто встречающиеся ошибки при интерпретации холтеровской регистрации и проанализировали причины их возникновения. Отдельные главы книги посвящены также нормальным показателям холтеровского мониторирования и принципам оформления заключения.

Цена: 490 рублей  
(без учета доставки)



**Лекарства в практике кардиолога**

Опи Л.Х., Герш Б.Дж.  
МЕДпресс-информ, 2010. 784 с., переплет

В издании рассматриваются основные принципы современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Представлена всесторонняя и самая современная информация о медикаментозных средствах, применяемых в кардиологии традиционно и появившихся в распоряжении врачей в последнее время. Анализируются результаты крупнейших клинических испытаний лекарственных средств, в том числе сравнения их с иными методами лечения. Представленная информация поможет врачу сделать обоснованный выбор терапии в конкретной клинической ситуации.

Цена: 1050 рублей  
(без учета доставки)



Российская неделя здравоохранения



# ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

# 5-9 декабря 2011

Центральный выставочный комплекс  
«Экспоцентр»,  
Москва, Россия

[www.zdravo-expo.ru](http://www.zdravo-expo.ru) [www.zdravo-expo.ru](http://www.zdravo-expo.ru) [www.zdravo-expo.ru](http://www.zdravo-expo.ru) [www.zdravo-expo.ru](http://www.zdravo-expo.ru) [www.zdravo-expo.ru](http://www.zdravo-expo.ru)

Организатор:



При поддержке:

- Министерства здравоохранения и социального развития РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Российской академии медицинских наук
- Общественной палаты РФ

Выставка проводится под патронатом:

- Торгово-промышленной палаты РФ
- Правительства Москвы



## 1 таблетка в день для лечения АГ, ИБС и ХСН

- Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН
- Высокая степень безопасности применения у больных с СД, дислипидемиями, нетяжёлыми облитерирующими заболеваниями сосудов
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжёлой почечной и печёночной недостаточностью
- Улучшает некоторые параметры сексуальной функции у пациентов с АГ<sup>1-2</sup>

## Конкор® Кор – специальная форма для лечения ХСН



1. Вёрткин Ф.Л. «Клиническая эффективность и влияние бета-адреноблокаторов на копулятивную функцию у больных артериальной гипертензией». Кардиология, 2004. 2. Ко D.T., Hebert P.R., Coffey C.S. et al. «b-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction». JAMA 2002, 288: 351–7.

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, [www.bisoprolol.ru](http://www.bisoprolol.ru), [www.nycomed.ru](http://www.nycomed.ru). Рег. уд. МЗ РФ П № 012963/01. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению.