

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

1
2012

*кардиология
и ангиология*

Тема номера

Сердечно-сосудистые заболевания
и метаболический синдром

Препараты в лечении атерогенной дислипидемии

Эффективность моксонидина у больных с АГ и МС

Цитопротективная терапия менопаузальных расстройств

Обзор

Применение бисопролола у пациентов
кардиологического профиля

Клиническая эффективность

Двойная антиагрегантная терапия: стратегия и тактика

Дабигатрана этексилат в лечении пациентов
с фибрилляцией предсердий

Медицинский форум

Практика терапевта: особенности ведения больных
с выраженной коморбидностью



В потоке
ЖИЗНИ

ПЛАГРИЛ®

КЛОПИДОГРЕЛА ГИДРОСУЛЬФАТ

- Безопасная профилактика инфаркта миокарда на каждый день

- Генерический клопидогрел, одобренный Комитетом по контролю над лекарственными средствами и продуктами питания США (FDA US)*



Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»

115035, Москва, Овчинниковская наб. д. 20 стр.1; тел.: (495) 795 3939, 783 2901; факс: (495) 795 3908; www.drreddys.ru

Reg. № ЛСР-005821/09, 17.07.09. Реклама. Информация для врачей и медицинских работников

* <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCMO71436.pdf>



Департамент здравоохранения г. Москвы



Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины



Российское Общество Кардиосоматической Реабилитации и Вторичной Профилактики (РосОКР)



Национальное Общество Кардиоваскулярная Профилактика и Реабилитация



Всероссийское научное общество кардиологов

Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России»

совместно с Профильной комиссией Минздравсоцразвития России
по профилактической медицине

ГНИЦ профилактической медицины,

Петроверигский пер., д. 10 (проезд: ст. метро «Китай-город», «Лубянка»)

www.gnicpm.ru

17-18
мая 2012 г.
г. Москва

Научная программа конференции:

ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ

- ♥ СИМПОЗИУМ Национального научного Общества Кардиоваскулярная Профилактика и Реабилитация «Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике»
- ♥ СИМПОЗИУМ Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики «Перспектива развития кардиологической реабилитации в России»

СИМПОЗИУМЫ:

- ♥ Эпидемиология хронических неинфекционных заболеваний
- ♥ Формирование здорового образа жизни
- ♥ Профилактика факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в практике терапевтов и кардиологов
- ♥ Программы профилактики хронических неинфекционных заболеваний
- ♥ Профилактика сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний среди студенческой молодежи
- ♥ Профилактика сахарного диабета
- ♥ Актуальные вопросы медикаментозной профилактики сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний
- ♥ Реальные возможности первичной медикаментозной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний
- ♥ Актуальные вопросы сердечно-сосудистой патологии и пути ее коррекции
- ♥ Профилактика и ранняя диагностика остеопороза — еще один шаг к здоровью нации
- ♥ Атерогенные дислипидемии как фактор риска заболеваний, связанных с атеросклерозом
- ♥ Атеротромбоз: от актуальных проблем к практическим решениям

КРУГЛЫЙ СТОЛ «Рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний начиная с детского возраста»

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

Оргкомитет:

Ответственный секретарь – **Метельская Виктория Алексеевна**
(495) 628-94-17, 625-02-50
vmetelskaya@gnicpm.ru

По вопросам бронирования гостиницы просьба обращаться:
Анна Тарасенко
(495) 660-06-95 (доб. 140), +7 (926) 777 51 95;
tarasenko@hottel.ru, anna4142@yandex.ru

или

Владимир Борисович Красницкий (Оргкомитет)
(495) 627-03-03

Технический организатор:



По вопросам участия в конференции просьба обращаться:
Наталья Титова
(495) 234-07-34 (доб. 119), +7 (903) 763-62-52;
interconf@webmed.ru

Информационные спонсоры:

ВЕСТНИК
СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

ФАРМАКОТЕРАПИЯ
кардиология и ангиология

Поликлиника
профессиональный журнал для специалистов
в области общей врачебной практики



CONSILIUM
MEDICUM



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

Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы»

24-25 октября • 2012 • Самара

Основные направления работы съезда:

1. Фундаментальные исследования в кардиологии
2. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистой патологии, распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний
3. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
4. Артериальная гипертония. Сердце и мозг – органы-мишени артериальной гипертонии. Антигипертензивная терапия при цереброваскулярных заболеваниях
5. Метаболический синдром
6. Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
7. Острый коронарный синдром
8. Тромбоэмболия легочной артерии
9. Хроническая сердечная недостаточность
10. Нарушения ритма сердца (медикаментозное и немедикаментозное лечение)
11. Интервенционная кардиология
12. Высокотехнологичная медицинская помощь в кардиологии
13. Детская кардиология и кардиохирургия
14. Нейрокардиогенные синкопальные состояния. Ортостатическая гипотония. Проблема вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии
15. Санаторно-курортная реабилитация больных с сердечно-сосудистой патологией
16. Совершенствование организации кардиологической службы в первичном звене здравоохранения
17. Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей (неврологи, эндокринологи, пульмонологи и др.)

Требования к оформлению тезисов:

- тезисы должны быть представлены не позднее 1 июля 2012 года
- объем тезисов – до 1 машинописной страницы
- шрифт Times New Roman Cyr, размер 12 пт, через 1,5 интервала
- первый абзац: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилия и инициалы авторов без указания научных степеней и титулов, с новой строки – учреждение, город
- в содержании должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы
- тезисы принимаются ТОЛЬКО по электронной почте: samara.cardio2012@yandex.ru вместе с заполненной «Регистрационной формой участника»
- решение о публикации тезисов будет приниматься после предварительной экспертизы

Контактные данные для получения более подробной информации:
443070 Самара, ул. Аэродромная 43
Самарский областной клинический кардиологический диспансер
Тел. 8-(846)- 373-70-69; 373-70-62; 373-70-82;
Факс 8-(846)-373-70-02; 373-70-82
samara.cardio2012@yandex.ru, www.cardio63.ru

Технический организатор
ООО «Медфорум»
Наталья Титова
+7 (495) 234-07-34, доб. 119
+7 (903) 763 62 52
interconf@webmed.ru



Эффективная
фармакотерапия.
Кардиология
и ангиология. 1/2012

Генеральный директор
издательского дома
Группы компаний «Медфорум»
А. СИНИЧКИН
(sinmed@mail.ru)

Руководитель проекта
Н. МАРКОТЕНКО
(nikitina1404@yandex.ru)

Научный редактор номера
Д.В. ДУПЛЯКОВ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

О.В. АВЕРКОВ, М.Г. БУБНОВА,
А.С. ГАЛЯВИЧ, С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ,
Д.В. ДУПЛЯКОВ, В.С. ЗОДИОНЧЕНКО,
Ж.Д. КОБАЛАВА, Г.В. МАТЮШКИН,
В.Б. МЫЧКА, Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ,
С.В. НЕДОГОДА, О.Д. ОСТРОУМОВА,
Е.П. ПАНЧЕНКО, В.И. ПОДЗОЛКОВ,
Ж.М. СИЗОВА, В.В. СКИБИТСКИЙ,
Р.И. СТРЮК, А.И. ЧЕСНИКОВА,
И.И. ЧУКАЕВА

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Шеф-редактор
О. ПАРПАРА

Медицинский редактор
Л. ГОЛОВИНА

Журналисты
С. ЕВСТАФЬЕВА,
А. ЛОЗОВСКАЯ,
И. СМИРНОВ

Дизайнер
Т. АФОНЬКИН

Корректор
Е. САМОЙЛОВА

Подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

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

Медицинские новости

4

Тема номера: сердечно-сосудистые заболевания и метаболический синдром

Е.Л. БУЕВЕРОВА, О.М. ДРАПКИНА, И.Р. ПОПОВА, В.Т. ИВАШКИН
Особенности липидного профиля при метаболическом синдроме

6

И.В. ПОПОВА, Т.В. ПАВЛОВА, Д.В. ДУПЛЯКОВ
Место Физиотенза в долгосрочной и экстренной терапии пациентов
с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом

14

В.Б. МЫЧКА, С.Н. ТОЛСТОВ
Метаболическая (цитопротективная) терапия менопаузальных расстройств

18

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

С.В. ГАРЬКИНА, Д.В. ДУПЛЯКОВ, Т.В. ПАВЛОВА
Проблемы применения антитромбоцитарной терапии в кардиологии

24

Д.В. ДУПЛЯКОВ, Т.В. ПАВЛОВА
Новые возможности в профилактике инсульта у пациентов
с фибрилляцией предсердий

28

Клиническая эффективность

Е.А. СУРКОВА, Д.В. ДУПЛЯКОВ
Бисопролол: области применения в современной кардиологии

32

Клиническая практика

Д.В. ДУПЛЯКОВ
Возможности диагностики вазоспастической стенокардии

38

Д.В. ДУПЛЯКОВ, Е.Р. ПЕРУНОВА, Н.В. ЛАПШИНА
Значительное укорочение интервала QT (приобретенный синдром
укороченного интервала QT) после проведения транссторакальной кардиоверсии
у пациента с гемодинамически нестабильной желудочковой тахикардией
вследствие острого коронарного синдрома

40

Медицинский форум

VI Национальный конгресс терапевтов
Симпозиум компании «Берлин-Хеми / Менарини Фарма ГмбХ»
Больной с выраженной коморбидностью. Стратегия и тактика терапевта

42

Литература

53

**«АКРИХИН» расширяет кардиопортфолио**

В продуктовой портфеле одной из ведущих российских фармкомпаний «АКРИХИН» появился новый препарат для лечения сердечно-сосудистых заболеваний – Метозок (метопролола сукцинат). Препарат является собственной разработкой Центра научных исследований и разработок компании «АКРИХИН». На российском рынке это первый дженерик метопролола сукцината, созданный по технологии, примененной в изготовлении оригинального препарата. Препарат входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

По данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ, сегодня смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в России занимает ведущее место среди других причин и составляет 57%. Следуя стратегии вывода современных эффективных препаратов, наиболее востребованных российским здравоохранением, «АКРИХИН» расширяет кардиологическое направление новым препаратом Метозок, входящим в Перечень ЖНВЛП и предназначенным для лечения таких сердечно-сосудистых заболеваний, как артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца и др.

Метозок – это селективный бета-адреноблокатор, созданный по технологии, обеспечивающей постоянный уровень концентрации препарата в крови. Благодаря этому пациент должен принимать препарат только один раз

в сутки, в отличие от других дженериков метопролола, применяемых по схожим показаниям 2 раза в сутки.

Метозок представлен в трех дозировках для перорального применения (25 мг, 50 мг, 100 мг), что позволит врачу назначить пациенту наиболее подходящую дозу для лечения. Кроме того, цена Метозока на 25–30% ниже стоимости оригинального препарата. Удобство применения и ценовая доступность – значимые факторы для пациентов, страдающих кардиологическими заболеваниями и вынужденных получать лекарственную терапию постоянно.

Кардиологическое направление для компании «АКРИХИН» – одно из наиболее значимых. Портфель кардиопрепаратов состоит из 15 продуктов, 9 из которых являются собственными разработками Центра научных исследований «АКРИХИН».

Источник:
пресс-релиз компании «АКРИХИН»

Брилинта (тикагрелор) включена в рекомендации АССР

АССР обновила последнюю версию своих рекомендаций по результатам исследования PLATO, включив рекомендацию по применению перорального антитромбоцитарного препарата Брилинта (тикагрелор) в комбинации с низкими дозами аспирина у больных с ОКС.

Американская коллегия торакальных специалистов (АССР) внесла изменения в свои Рекомендации по антитромботической терапии и профилактике тромбоза, рекомендовав применение перорального антитромбоцитарного препарата Брилинта (тикагрелор) в таблетках в сочетании с низкими дозами аспирина у больных с острым коронарным синдромом. Напомним, что препарат Брилинта к этому времени уже был включен в 7 других рекомендаций по лечению ССЗ, разработанных ведущими медицинскими организациями по всему миру: в 2 сборника рекомендаций в ЕС, в 4 – в США и 1 – в Канаде. Рекомендации по терапии препаратом Брилинта и его одобрение для рыночного применения основаны на анализе клинической программы исследования тикагрелора, включая результаты исследования PLATO.

Источник:
пресс-релиз компании «АстраЗенека»

Статины снижают риск депрессии у пациентов с ССЗ

В «Журнале клинической психиатрии» (Journal of Clinical Psychiatry) опубликованы результаты 6-летнего исследования ученых из Медицинского центра для ветеранов в Сан-Франциско, США. Показано, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на фоне терапии статинами риск депрессии ниже, чем у пациентов с теми же заболеваниями, не принимающих статины.

В исследовании, проведенном профессором медицины Калифорнийского университета доктором Мэри ВУЛИ и ее коллегами, участвовали 965 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). За 6 лет наблюдений депрессия развилась у 18,5% пациентов в группе терапии статинами и у 28% пациентов, не получавших

лечение статинами. Таким образом, на фоне терапии статинами вероятность депрессии была на 38% ниже, чем в контрольной группе. С течением времени различие между двумя группами увеличивалось: у пациентов, принимавших статины, вероятность депрессии снижалась, а в контрольной группе – повышалась.

«Полученные нами результаты могут указывать на то, что статины обладают долговременным противодепрессивным эффектом, вероятно, благодаря своему ангиопротективному действию, предотвращающему развитие атеросклероза сосудов головного мозга», – комментирует доктор М. Вули. Данные исследования позволили также заключить, что статины оказывают положительное влияние на эндотелий сосудов.

Если противодепрессивный эффект статинов найдёт подтверждение в дальнейших исследованиях, препараты этой группы можно будет использовать для лечения депрессии у пациентов с ССЗ.

Источник: www.cardiosite.ru

План региональных научно-практических конференций Группы компаний «Медфорум» в апреле 2012 года

Заболевания нервной системы (СКФО)	Детские неврологи, психиатры, психологи	29–30 марта	Ставрополь
Актуальные вопросы гастроэнтерологии и эндоскопии в рамках Терапевтического конгресса по ПФО	Гастроэнтерологи, эндоскописты, терапевты, хирурги, врачи КЛД, ВОП, педиатры	11–12 апреля	Самара
Актуальные вопросы эндокринологии в рамках Терапевтического конгресса по ПФО	Эндокринологи, нефрологи, неврологи, терапевты, ВОП, педиатры	11–12 апреля	Самара
Актуальные вопросы инфектологии	Инфекционисты, КЛД, эпидемиологи, иммунологи, акушеры-гинекологи, терапевты, педиатры	12 апреля	Волгоград
Актуальные вопросы акушерства и гинекологии	Акушеры-гинекологи, терапевты, маммологи, ВОП	12 апреля	Пермь
Актуальные вопросы кардиологии	Кардиологи, терапевты, ВОП	19 апреля	Саратов
Актуальные вопросы женского здоровья	Гинекологи, эндокринологи, терапевты, ВОП, ревматологи, сексологи	20 апреля	Санкт-Петербург
Актуальные вопросы эндокринологии	Эндокринологи, нефрологи, неврологи, педиатры, терапевты, ВОП	21 апреля	Челябинск
Актуальные вопросы дерматовенерологии, трихологии и косметологии	Дерматовенерологи, косметологи, урологи, гинекологи	27 апреля	Калининград

МЕДФОРУМ

Подробную информацию о конференциях можно получить в отделе региональных конференций компании «Медфорум» по телефону: (495) 234-07-34, 8 (916) 654-77-47; e-mail: smed@webmed.ru

FDA присвоило Ксарелто® (ривароксабан) компании Bayer статус приоритетного препарата при рассмотрении заявки на регистрацию

Компания Bayer совместно со своим партнером Janssen Research & Development, L.L.C. объявила о том, что Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) присвоило препарату Ксарелто® (ривароксабан) статус приоритетного при рассмотрении новой заявки на регистрацию нового препарата, поданной 29 декабря 2011 г. Пероральный антикоагулянт Ксарелто® (ривароксабан) применяется в комбинации со стандартной антитромбоцитарной терапией для снижения риска сердечно-сосудистых событий у больных с острым коронарным синдромом (ОКС).

Напомним, что FDA присваивает статус приоритетных при рассмотрении регистрации тем лекарственным средствам, которые являются достижениями в области здравоохранения или обеспечивают возможность медикаментозной терапии в тех областях, где не существует адекватного лечения. В соответствии с Законом о взимании сборов при подаче заявок на рассмотрение в FDA (PDUFA), управление рассмотрит досье препарата в течение шести, а не стандартных десяти месяцев с момента подачи заявки.

«Присвоение ривароксабану статуса приоритетного при рассмотрении заявки FDA является важным этапом на пути

препарата к американским пациентам с острым коронарным синдромом», – комментирует доктор Кемаль МАЛИК, член исполнительного комитета Bayer HealthCare и руководитель центрального отдела разработок.

Подача заявки на регистрацию Ксарелто® по данному показанию обосновывалась данными базового международного исследования III фазы ATLAS ACS II TIMI 51. Результаты этого исследования, представленные на научной конференции Американской кардиологической ассоциации в 2011 г. и опубликованные в журнале New England Journal of Medicine, демонстрируют, что применение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации

со стандартной антитромбоцитарной терапией статистически значимо снижало частоту достижения основной конечной точки эффективности, включавшей комбинацию таких событий, как смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда или инсульт, у больных с недавно перенесенным ОКС по сравнению с пациентами, которые получали только стандартную антитромбоцитарную терапию. Кроме того, прием ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании со стандартной антитромбоцитарной терапией статистически значимо уменьшал частоту смерти вследствие всех причин более чем на 30% по сравнению с применением только стандартной антитромбоцитарной терапии.

Исследование также показало, что прием ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации со стандартной антитромбоцитарной терапией характеризовался более высокой частотой развития массивных кровотечений, не связанных с проведением аортокоронарного шунтирования, однако не увеличивал риск развития фатальных кровотечений по сравнению с применением только стандартной терапии.

Источник: пресс-релиз компании Bayer HealthCare



Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова,
Клиника
пропедевтики
внутренних
болезней,
гастроэнтерологии
и гепатологии
им. В.Х. Василенко

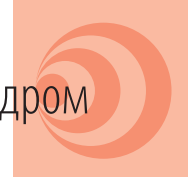
Особенности липидного профиля при метаболическом синдроме

К.м.н. Е.Л. БУЕВЕРОВА, д.м.н., проф. О.М. ДРАПКИНА, И.Р. ПОПОВА,
д.м.н., проф., академик РАМН В.Т. ИВАШКИН

В статье описаны возможности воздействия на атерогенную дислипидемию у больных с метаболическим синдромом. Метаболический синдром (МС) играет значимую роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые занимают лидирующие позиции среди причин смерти людей трудоспособного возраста. Среди больных с МС риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 3–4 раза выше, смертность от ИБС в 3 раза выше, риск развития ишемического инсульта в 2 раза выше по сравнению с пациентами без метаболических нарушений. Атерогенная дислипидемия представляет собой не только модифицируемый фактор риска развития и прогрессирования атеросклероза, но и одно из основных звеньев «порочного круга» МС. В этой связи главной «мишенью» в комплексе мер, направленных на максимальное снижение риска развития ССЗ и их осложнений у больных с МС, представляется дислипидемия. Известно, что только достижение целевых уровней липидов наряду с коррекцией всех компонентов МС может гарантировать снижение сердечно-сосудистого риска. В настоящее время в арсенале врача-интерниста достаточно широкий спектр гиполипидемических средств. В статье рассматриваются немедикаментозные и медикаментозные подходы к лечению нарушений липидного обмена. Перспективным представляется применение комбинированной липидкорректирующей терапии. Своевременное выявление МС имеет большое клиническое и прогностическое значение, поскольку данное состояние при адекватной терапии потенциально обратимо. Одной из важнейших задач в лечении атерогенной дислипидемии в рамках МС служит достижение целевых уровней липидов путем изменения образа жизни и применения гиполипидемической терапии.

Еще в прошлом столетии известные клиницисты объединяли повышение артериального давления (АД), избыточную массу тела, повышение уровня глюкозы и нарушения липидного обмена в звенья одной цепи, предполагая, что в основе всех этих нарушений лежит единый процесс. Каждая его составляющая представляет собой, по сути, модифицируемый фактор риска развития атеросклероза, а наличие тесной патогенетической связи между ними послужило основанием для выделения их в самостоятельный синдром – метаболический. Компоненты метаболического синдрома (МС) по своей клинической масштабности уже давно вышли за рамки понятия «синдром», однако до сих пор не найдена формулировка нозологии, способная объединить все его составляющие.

В последние годы МС стал предметом дискуссий среди врачей многих специальностей: кардиологов, эндокринологов, гастроэнтерологов, гинекологов и др. Повышенное внимание к данной проблеме обусловлено прежде всего нарастающей распространенностью МС. За последние 15 лет было проведено более 20 эпидемиологических исследований, посвященных распространенности МС. Мета-анализ широкомасштабных исследований показал, что в популяции взрослого населения МС выявляется от 10% в Китае до 24% в США.



Эксперты ВОЗ назвали МС пандемией XXI века. По их прогнозам, в ближайшие 25 лет произойдет увеличение темпов роста МС на 50% [1, 2].

Одним из важных аргументов изучения МС служит его атерогенный потенциал. Согласно данным скандинавского исследования KINH (Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study) продолжительностью 11 лет, среди больных с МС риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) оказался в 3–4 раза выше, а смертность от ИБС – в 3 раза выше по сравнению с пациентами без метаболических нарушений [3]. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) было показано, что у лиц с МС случаи развития ишемического инсульта были в 2 раза чаще по сравнению с контрольной группой [4]. Таким образом, актуальность проблемы обусловлена прежде всего тем, что МС играет значимую роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые занимают лидирующие позиции среди причин смерти людей трудоспособного возраста [5, 6, 7, 8]. Своевременное выявление МС имеет большое клиническое и прогностическое значение, поскольку данное состояние при адекватной терапии потенциально обратимо.

Нарушения липидного обмена служат важной причиной развития атеросклероза и его клинических осложнений. Тем не менее дислипидемия, представляя собой одно из основных звеньев «порочного круга» МС, является модифицируемым фактором риска. В этой связи именно атерогенная дислипидемия – это главная «мишень» в комплексе мер, направленных на максимальное снижение риска развития ССЗ и их осложнений у больных с МС. Целью проводимой терапии должно быть достижение целевых уровней липидов наряду с коррекцией всех компонентов МС, что может гарантировать снижение сердечно-сосудистого риска. Оптимальные значения липидных параметров, которые были приняты секцией атеросклероза ВНОК

Таблица 1. Оптимальные значения липидных параметров плазмы для больных с документированным атеросклерозом, лиц высокого и очень высокого риска осложнений атеросклероза, пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Липидные параметры	ммоль/л	мг/дл
ОХС	< 4,5 желательно < 4,0	< 175 желательно < 155
ХС ЛПНП	< 2,0	< 80
ХС ЛПВП	> 1,0 (муж.) > 1,2 (жен.)	> 40 (муж.) > 45 (жен.)
ТГ	< 1,7	< 150

ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды.

в соответствии с Европейскими рекомендациями по профилактике ССЗ, представлены в таблице 1 [9]. Первым шагом в лечении нарушений липидного обмена должны быть немедикаментозные методы: диета, физическая нагрузка, отказ от курения и алкоголя. Изменение образа жизни благотворно влияет на липидный спектр: на каждый 1 кг уменьшения массы тела концентрация общего холестерина (ОХС) уменьшается на 0,05 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – на 0,02 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) – на 0,015 ммоль/л, а уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) повышается на 0,009 ммоль/л [10]. Снижение веса на 5,6 кг уменьшает на 58% риск дальнейшего прогрессирования нарушений углеводного обмена – развитие сахарного диабета 2 типа у больных с нарушением толерантности к глюкозе [11, 12, 13]. Основная цель диеты при дислипидемии – снижение уровня атерогенных липидов в крови при сохранении физиологической полноценности пищевого рациона. В настоящее время существует огромное количество диетических рекомендаций. Многие пациенты под словом «диета» подразумевают голодание и стремятся как можно быстрее сбросить лишний вес данным способом. Основным аргументом противников снижения массы тела путем голодания служит рикошетный набор веса, наступающий после окончания голодания. Однако не стоит за-

бывать и о том, что последнее может усугублять течение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных с МС [14]. Основные принципы диетотерапии при наличии атерогенной дислипидемии у больных с МС включают:

- общий энергетический расклад принимаемой пищи с учетом рекомендаций, представленных ниже: белки – 15%, жиры – 30%, сложные углеводы – 55% общей калорийности;
- количество жира (включая растительные жиры), содержащегося во всех потребляемых в течение суток продуктов, < 30%, доля насыщенных жиров < 7%;
- поступление холестерина с пищей в сутки < 200 мг;
- разнообразные свежие продукты и овощи более 400 г/сут;
- мясные продукты с высоким содержанием жира целесообразно заменять бобовыми, рыбой, птицей;
- молоко и молочные продукты с низким содержанием жира и соли (кефир, сыр, йогурт) – ежедневно;
- углеводы 55% (преимущественное употребление сложных углеводов, содержащихся в овощах, фруктах, цельнозерновых);
- сахар < 10%;
- соль 2–5 г/день;
- омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты 1–2% – содержатся в жирной морской рыбе (лосось, тунец, скумбрия) – не реже 2 раз в неделю;

кардиология и ангиология



- добавление в пищевой рацион растительных станолов (не менее 3 г в день), которые благодаря уменьшению абсорбции холестерина позволяют снизить уровень ОХС в плазме крови на 10%, а в сочетании с диетой – на 15% [15];
- клетчатка более 25 г/сут; прием дополнительных 14 г клетчатки ассоциируется с 10%-ным снижением общей калорийности и потерей веса на 1,9 кг за 4 месяца [16, 17, 18, 19, 20].

Следует помнить, что даже строгое соблюдение диеты, которое, безусловно, необходимо, позволяет снизить уровень ОХС не более чем на 10%.

Залогом успеха немедикаментозных мер служат регулярные дозированные физические нагрузки с периодичностью не менее 30–45 мин 4–5 раз в неделю. Увеличение физической активности является высокоэффективным методом лечения абдоминального ожирения (АО), нарушений липидного обмена, способствует значительному уменьшению инсулинорезистентности (ИР) [18, 21, 22, 23]. Основную часть физической активности должны составлять аэробные нагрузки (кардиотренировки: ходьба, плавание, велосипед, спортивные танцы, лыжи, занятия на тренажерах «бегающая дорожка» и др.), поскольку

особенностью главной мышцы организма – сердца – является постоянный полностью аэробный обмен. Положительный эффект аэробных физических нагрузок состоит в повышении функциональных резервов сердечно-сосудистой и дыхательной систем, в нормализации АД и массы тела, улучшении углеводного обмена, увеличении ЛПВП и снижении ЛПНП и ТГ [24, 25].

В настоящее время вред курения. Курение в 3,5 раза повышает риск развития инсульта, приводит к прогрессированию атеросклероза. Доказано, что курение является независимым фактором риска развития и прогрессирования ССЗ, а также фактором риска внезапной смерти [26, 27]. Так, выкуривание одной сигареты вызывает повышение АД на 8–10 мм рт. ст. минимум на 15 минут. Кроме того, курение снижает эффективность антигипертензивной терапии. В зарубежной литературе имеются данные, подтверждающие отрицательное воздействие курения на липидный спектр, степень АО, степень ИР, что в целом демонстрирует более тяжелое течение болезни у курящих в сравнении с некурящими больными с МС [28, 29]. Установлен вред не только активного, но и пассивного курения, поэтому отказ или сокращение курения должны быть неотъемлемой мерой профилактики и лечения больных с МС.

Как известно, употребление алкоголя в безопасных для здоровья дозах (не более 30 г чистого алкоголя в сутки для мужчин и 20 г для женщин) способствует уменьшению смертности от ССЗ преимущественно за счет повышения уровня ХС ЛПВП. Злоупотребление алкоголем у больных с МС, помимо общеизвестного вреда, способно оказать выраженное отрицательное действие: во-первых, усугубить течение НАЖБП; во-вторых, может спровоцировать миопатию или рабдомиолиз у пациентов, принимающих статины. Именно поэтому таким больным целесообразно рекомендовать отказ даже от умеренных доз алкоголя [16].

При недостаточной эффективности немедикаментозных мер, а также у лиц с высоким и очень высоким риском смертельного исхода от ССЗ необходимо начинать медикаментозную терапию. За последние 20 лет арсенал липидкорректирующих средств увеличился и в наши дни представлен следующими классами препаратов:

- ингибиторы гидроксиметил-глутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) (статины);
- производные фиброевой кислоты (фибраты);
- ингибитор абсорбции ХС в кишечнике (эзетимиб);
- секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы);
- никотиновая кислота (ниацин);
- омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3-ПНЖК).

Во всем мире «золотым стандартом» лечения атерогенной дислипидемии считается высокоэффективный класс препаратов, полностью подавляющий ГМГ-КоА-редуктазу, – *статины* [30]. Основным механизмом действия статинов является в умеренном снижении содержания ОХС в клетках печени за счет обратимого подавления ключевого фермента синтеза холестерина – ГМГ-КоА-редуктазы, что приводит к увеличению количества рецепторов для ЛПНП и повышению выведения их из кровотока. В зависимости от дозы и химической структуры статины снижают уровень ОХС на 22–48% и ХС ЛПНП на 27–60%. В зависимости от исходной концентрации ТГ снижаются на 10–30%, тогда как уровень ХС ЛПВП увеличивается на 6–12%. Наряду с гиполипидемическим действием статины обладают плеiotропными эффектами. В экспериментальных исследованиях было показано, что статины способствуют стабилизации атеросклеротической бляшки за счет уменьшения объема липидного ядра, укрепления ее оболочки и улучшения локальной функции эндотелия. Существует мнение, что плеiotропные эффекты статинов наступают при снижении ХС ЛПНП на 25% [31, 32].

Во всем мире «золотым стандартом» лечения атерогенной дислипидемии считаются статины. Основным механизмом действия статинов является в умеренном снижении содержания ОХС в клетках печени за счет обратимого подавления ключевого фермента синтеза холестерина – ГМГ-КоА-редуктазы, что приводит к увеличению количества рецепторов для ЛПНП и повышению выведения их из кровотока.



Многочисленные клинические исследования (4S, CARE, PROSPER, LIPID, WOSCOPS, AF CAPS/TexCAPS, HPS, CARDS, AVERT, MIRACL, REVERSAL и др.) доказали высокую эффективность статинов при атерогенной дислипидемии в аспекте снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений, в том числе снижения риска преждевременной смерти у больных с клиническими проявлениями атеросклероза [9, 33].

Результаты эпохального исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) в значительной мере способствовали развитию препаратов статинов как класса. Это было первое длительное плацебоконтролируемое исследование с использованием симвастина 20–40 мг/сут, в котором участвовали 4444 человека с ИБС. В этой работе впервые изучалось влияние лечения симвастином на сердечно-сосудистую и общую смертность. Исследуемая популяция – больные ИБС после инфаркта миокарда в анамнезе, в возрасте 35–70 лет, с исходным уровнем ОХС 213–309 мг/дл. Снижение уровня ХС ЛПНП за 5 лет наблюдения составило 36%, что привело к снижению общей смертности на 30% ($p = 0,0003$). Возможность существенно снижать сердечно-сосудистую смертность (по результатам исследования, на 42%) развеяла сомнения в необходимости гиполипидемической терапии у больных ИБС с целью профилактики ее осложнений и ответило на многие вопросы о безопасности такого лечения [34].

Крупнейшее исследование последнего времени – HPS (Heart Protection Study), в котором участвовали 20 536 пациентов (50% больных принимали симвастин, 50% – плацебо). По основным результатам HPS, прием симвастина в дозе 40 мг/сут в течение 5 лет позволил достоверно снизить сердечно-сосудистую смертность на 17%, частоту любого большого сердечно-сосудистого осложнения на 24% ($p < 0,0001$) и общую смертность на 13% ($p = 0,0003$). Среди сердечно-сосудистых причин смерти наи-

большая польза от лечения симвастином была получена при снижении комбинированной конечной точки (риск первого нефатального инфаркта и внезапной смерти) на 27% ($p < 0,0001$). Терапия симвастином оказала существенное влияние на частоту фатального и нефатального инсульта независимо от этиологии (-25%) и необходимость операций реваскуляризации (-24%). Впервые было показано, что снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л связано со снижением общей смертности как в первичной, так и во вторичной профилактике ИБС и эта польза не зависит от пола, возраста, исходных значений липидов и степени снижения ХС ЛПНП. Впервые в проспективном исследовании была убедительно показана клиническая польза применения симвастина у больных с АГ, СД 2 типа и экстракоронарным атеросклерозом [35, 36].

На липидный профиль благоприятно влияют и *фибраты* – агонисты подкласса ядерных рецепторов – ППАР-альфа, внутриклеточных компонентов, содержащих набор ферментов, активация которых интенсифицирует процессы в ядре клетки, регулирующие синтез апобелков, окисление жирных кислот. Реализация этих механизмов активизирует печеночную липопротеидлипазу, ферменты, регулирующие гидролиз хиломикрон, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП). Фибраты снижают уровни ТГ на 30–50%, ХС ЛПНП на 10–15% и повышают концентрацию ХС ЛПВП на 10–20% [37]. Дериваты фиброевой кислоты достаточно хорошо изучены в контролируемых клинических исследованиях. В исследовании WHO Cooperative Trial on Primary Prevention 10 627 мужчин в возрасте 30–59 лет без признаков ИБС были рандомизированы на прием клофибрата 1,6 г в день или плацебо в течение 5 лет. Снижение уровня ОХС в плазме крови в группе больных, получавших клофибрат, составило 8%, что со-

На липидный профиль благоприятно влияют и фибраты – агонисты подкласса ядерных рецепторов – ППАР-альфа, внутриклеточных компонентов, содержащих набор ферментов, активация которых интенсифицирует процессы в ядре клетки, регулирующие синтез апобелков, окисление жирных кислот.

провождалось достоверным снижением количества нефатальных инфарктов на 25% ($p < 0,05$) [38].

В исследовании по первичной профилактике HNS (Helsinki Heart Study) был использован другой фибрат – гемфиброзил, – который был назначен в суточной дозе 1200 мг мужчинам в возрасте 40–55 лет с различными типами дислипидемий [39]. Количество инфарктов миокарда в группе гемфиброзила снизилось на 35% ($p < 0,02$); общая смертность в группах была одинаковой.

В исследовании по вторичной профилактике VA-HIT (Veterans Affairs High-density lipoprotein cholesterol Intervention Trial) проверяли гипотезу, что повышение уровня ХС ЛПВП и снижение ТГ приведут к снижению коронарных событий у мужчин с документированной ИБС и низким уровнем ХС ЛПВП [40]. В исследовании был включен 2531 пациент со средним уровнем ХС ЛПВП 0,8 ммоль/л, который получал гемфиброзил 1200 мг в сутки или плацебо в течение 5 лет. Первичными конечными точками в VA-HIT были количество нефатальных инфарктов миокарда (ИМ) и сердечно-сосудистая смертность. Уровень ТГ в ходе исследования был снижен на 31%, ОХС – на 4%, уровень ХС ЛПВП достоверно увеличился на 6%, концентрация ХС ЛПНП достоверно не изменилась. К концу исследования отмечено достоверное снижение количества сердечно-сосудистых смертей, не-



Ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиб) – новый класс гиполипидемических средств. Основным местом действия препарата является ворсинчатый эпителий тонкой кишки: глюкуронид эзетимиба, локализуясь на поверхности энтероцита, блокирует специфический белок Ньюмана-Пика 1.

фатальных ИМ и инсультов (комбинированная конечная точка) на 24% ($p < 0,001$).

Результаты многоцентрового рандомизированного исследования FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering Diabetes Study) по применению фенофибрата у больных СД 2 типа в течение 5 лет показали, что препарат уменьшает число микрососудистых осложнений. В частности, было зарегистрировано достоверное снижение необходимости лазерной терапии на 30%, нетравматических ампутаций нижних конечностей на 38% и снижение прогрессирования альбуминурии в группе лечения фенофибратом [41]. Согласно основным результатам исследования, при лечении фенофибратом не было достигнуто достоверного снижения нефатального ИМ и сердечно-сосудистой смертности (относительный риск 11%, $p = 0,16$). Однако с учетом активного назначения статинов в обеих группах в ходе исследования при вторичном анализе было установлено достоверное снижение общего количества кардиоваскулярных событий на 15% ($p = 0,01$).

Ингибитор абсорбции ХС в кишечнике (эзетимиб) – новый класс гиполипидемических средств. Основным местом действия препарата является ворсинчатый эпителий тонкой кишки: глюкуронид эзетимиба, локализуясь на поверхности энтероцита, блокирует специфический белок Ньюмана-

Пика 1 (данный белок способствует транспорту холестерина из просвета кишки). Предварительные результаты исследований, проведенных в России и за рубежом, показывают, что при монотерапии эзетимиб в дозе 10 мг/сут снижает уровень ХС ЛПНП на 17–19%, повышает содержание ХС ЛПВП на 1,5%. Однако основная сфера применения эзетимиба – комбинированная терапия с невысокими дозами различных статинов [42]. Исследование Двух Столиц, проведенное в нашей стране, показало, что добавление эзетимиба в дозе 10 мг/сут к любому из статинов дает дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на 20–30% по сравнению с монотерапией статинами [16, 43].

Недавно завершены исследования ENHANCE и SEAS, изучавшие комбинацию эзетимиба и симвастатина. В исследовании ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia enhances atherosclerosis regression) у 720 больных с семейной гиперхолестеринемией сравнивали два режима гиполипидемической терапии: симвастатин 80 мг (монотерапия) против комбинации эзетимиба 10 мг с симвастатином 80 мг. К концу исследования достоверной разницы по толщине комплекса интима-медиа между исследуемыми группами получено не было. Однако отмечено достоверно большее снижение уровня ХС ЛПНП в группе больных, получавших комбинацию препаратов, в связи с чем в январе 2009 г. Food and Drug Administration (FDA, USA) опубликовало официальное заявление по анализу безопасности данного исследования. В настоящее время продолжается исследование IMPROVE-IT, изучающее комбинацию симвастатина и эзетимиба в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

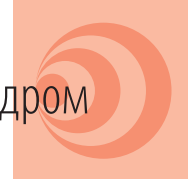
В исследовании SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) основной гипотезой работы было изучение влияния комбинированной терапии (эзетимиб 10 мг и симвастатин 40 мг) по сравнению с плацебо на количество больших

коронарных событий в течение 4 лет у 1873 больных с аортальным стенозом. Комбинация эзетимиба и симвастатина позволила добиться снижения уровня ХС ЛПНП на 61% (абсолютное снижение на 2 ммоль) [9].

К настоящему времени имеются лишь единичные данные по эффективности и безопасности эзетимиба в комбинации с фибратами. Необходимы дальнейшие клинические исследования эзетимиба и вариантов его комбинации с другими препаратами, нормализующими липидный обмен.

Секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы) используются в качестве гиполипидемических средств уже более 30 лет. Ионообменные смолы – сложные полимерные соединения – связывают желчные кислоты, содержащие холестерин, в просвете тонкой кишки и усиливают их экскрецию с фекалиями. В результате развивается дефицит холестерина, для компенсации которого увеличивается количество мембранных рецепторов к ЛПНП, обеспечивающих дополнительный клиренс ХС ЛПНП из плазмы крови. Представителями смол являются холестерамины, колестипол и колесвелама. Эти препараты показаны больным с гиперлипидемией IIa типа. В настоящее время проходит клиническое исследование CHIPS (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke) с применением колесвелама в комбинированной терапии со статинами или эзетимибом [16]. Секвестранты желчных кислот в России в настоящее время не зарегистрированы.

Никотиновая кислота (ниацин) относится к витаминам группы В, однако в высоких дозах (3–5 г/сут) она обладает гиполипидемическим действием. Никотиновая кислота снижает синтез ЛПОНП в печени и частично блокирует высвобождение жирных кислот из жировой ткани, создавая их дефицит в плазме. В длительном исследовании CDP (Coronary Drug Project) было показано, что только в группе больных, принимавших никотиновую кислоту, в от-



даленном периоде смертность от всех причин была на 11% ниже по сравнению с группой плацебо (исследование проходило в тот период, когда статины еще не вошли в клиническую практику). Никотиновая кислота увеличивает ЛПВП на 20–30%, снижает уровень ТГ на 40–50% и ЛПНП на 20–30% и считается эффективным препаратом для повышения уровня ЛПВП [44]. Рандомизированное исследование HATS (HDL – Atherosclerosis Treatment Study) показало эффективность комбинации терапии ниацином замедленного высвобождения 2–4 г с симвастатином 10–20 мг в сутки в течение 3 лет в снижении риска смерти, инфаркта миокарда, инсульта или необходимости в операциях реваскуляризации. В настоящее время никотиновая кислота не нашла широкого применения в медицине ввиду многих противопоказаний и предостережений. Пациентам с МС, а также страдающим СД 2 типа назначение ниацина нежелательно. Следует отметить, что на сегодняшний день убедительных данных о применении комбинации статинов с никотиновой кислотой недостаточно для того, чтобы рекомендовать ее в клинической практике.

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3-ПНЖК) в больших дозах (2–4 г/сут) применяют для лечения Ib–V фенотипов гиперлипидемии. В настоящее время в России зарегистрирован препарат Омакор, состоящий из высокоочищенных и высококонцентрированных омега-3-ПНЖК (около 90%). В 1997 г. были опубликованы результаты исследования, свидетельствующие о том, что Омакор в дозе 2–4 г/сут снижает уровень ТГ в крови на 45% ($p < 0,0001$). В 1999 г. результаты многоцентрового исследования GISSI – Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarcto miocardico – Prevenzione) показали положительное влияние высокоочищенных омега-3-ПНЖК на клинические исходы у больных, перенесших ИМ. Оказалось, что применение высокоочищенных

омега-3-ПНЖК в дозе 1000 мг/сут в сочетании со стандартной терапией достоверно снижает концентрацию ТГ на 4,6%, общую смертность на 21% и риск внезапной смерти на 45% у постинфарктных пациентов по сравнению с группой контроля [45].

В 2008 г. завершилось рандомизированное плацебоконтролируемое исследование GISSI – HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza neH, Insufficienza Cardiaca – Heart Failure Study) у больных с сердечной недостаточностью, которые получали 1 г омега-3-ПНЖК ($n = 3494$) или плацебо ($n = 3481$) в дополнение к стандартной терапии в течение 3,9 лет. По результатам этого исследования было отмечено достоверное снижение общей смертности на 9% в группе пациентов, принимающих Омакор [9]. Необходимы дальнейшие исследования эффективности омега-3-ПНЖК, а пока пациентам следует рекомендовать употреблять 2–3 раза в неделю рыбу северных морей (скумбрия, тунец, лосось, палтус и т.д.).

Как видно, терапевтические возможности в борьбе с нарушениями липидного обмена у больных с МС достаточно широки. Конечно, самым назначаемым гиполипидемическим классом препаратов служат статины. Однако несмотря на большое количество крупных клинических исследований, доказавших высокую эффективность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, сохраняется тенденция отсутствия адекватного лечения и профилактики ССЗ. Среди множества возможных причин недостаточно использования статинов основными служат следующие: переоценка риска побочных эффектов и осложнений терапии статинами, формальное отношение врачей и больных к профилактике и лечению нарушений липидного обмена, а также недооценка эффективности использования статинов как средств профилактики и лечения атеросклероза и других ССЗ.

В настоящее время внимание исследователей привлекает новое направление в лечении атероген-

ной дислипидемии у больных с НАЖБП при МС – использование комбинации статинов и урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). С одной стороны, назначение УДХК является патогенетически обоснованным при НАЖБП благодаря ее цитопротективному, иммуномодулирующему и антиапоптотическому механизмам действия [46, 47, 48]. Известно, что применение УДХК при НАЖБП в дозе 10–15 мг/кг в сутки длительностью 6 месяцев и более оказывает положительное влияние на биохимические показатели, ведет к снижению активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ и уменьшению выраженности стеатоза и воспаления по данным гистологического исследования печени [49, 50]. После нормализации уровня АСТ, АЛТ на фоне приема УДХК больному можно назначать статины.

С другой стороны, гипохолестеринемический механизм действия УДХК можно использовать в лечении дислипидемии у данной категории больных. В литературе имеются данные о том, что эффективность комбинации малых доз статинов и УДХК выше, чем использование удвоенной дозы статинов. В испанском исследовании при комбинации терапии симвастатином 20 мг/сут и УДХК 300 мг/сут в течение 4 месяцев, по сравнению с монотерапией симвастатином 40 мг/сут, было достигнуто более выраженное снижение уровня ЛПНП ($p = 0,0034$). Аналогичный результат был получен в этом же исследовании в группе больных, принимавших аторвастатин в дозе

В настоящее время внимание исследователей привлекает новое направление в лечении атерогенной дислипидемии у больных с НАЖБП при метаболическом синдроме – использование комбинации статинов и урсодезоксихолевой кислоты.



20 мг/сут и УДХК 300 мг/сут в течение 4 месяцев, по сравнению с монотерапией аторвастатином 40 мг/сут ($p = 0,0037$) [51].

На базе кафедры пропедевтики внутренних болезней и клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко (заведующий кафедрой и директор клиники – академик РАМН, профессор В.Т. Ивашкин) под руководством профессора О.М. Драпкиной была выполнена диссертационная работа, посвященная изучению нарушений липидного обмена у больных с метаболическим синдромом, а также оценке эффективности и безопасности липидкорректирующей терапии. 77 пациентов с МС, учитывая цели и задачи проводимого исследования, после лабораторно-инструментального обследования были рандомизированы в 3 группы лечения:

- 1-я – группа больных с дислипидемией, получавшая УДХК в дозе 1250 мг в сутки ($n = 22$);
- 2-я – группа больных с дислипидемией, получавшая симва- статин 40–60 мг в сутки ($n = 27$);
- 3-я – группа больных с дислипидемией и повышенным уровнем печеночных трансаминаз, получавшая симва- статин и УДХК ($n = 28$).

Результаты этой работы продемонстрировали возможность назначать статины у больных с повышенным уровнем сывороточных трансаминаз в рамках НАЖБП при МС после курса УДХК, а самое главное, высокую эффективность комбинированной терапии атерогенной дислипидемии статинами и УДХК у больных с выраженным абдоминальным ожирением. При проведении сравнительного анализа влияния симва- статина, УДХК и их комбинации на липидный обмен статистически значимые изменения были обнаружены для следующих показателей липидного спектра: 1) уровень ОХС: при лечении комбинацией препаратов уже через 3 месяца выявлено достоверно большее снижение в сравнении с группой больных,

получавших симва- статин ($p < 0,05$); 2) уровень ТГ: при лечении комбинацией препаратов через 6 месяцев выявлено достоверно большее снижение в сравнении с группой больных, получавших УДХК ($p < 0,05$); 3) уровень ЛПНП: при лечении комбинацией препаратов через 3 месяца выявлено достоверно большее снижение в сравнении с группой больных, получавших симва- статин ($p < 0,05$) [52]. Таким образом, комбинация статина и УДХК оправдана в лечении атерогенной дислипидемии у больных с МС.

тического лечения применяются препараты, улучшающие инсулиночувствительность тканей, – инсулиносенситайзеры. Одним из препаратов выбора фармакотерапии МС является метформин, относящийся к группе бигуанидов. Основное действие метформина направлено на преодоление ИР на всех уровнях: в печени, в скелетной мускулатуре, в жировой ткани [55, 56]. Клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность метформина, в том числе и в отношении дислипидемии: он улучшает по-

Добиться успеха в лечении метаболического синдрома возможно, только воздействуя на все его патогенетические звенья: абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию. Но только достижение целевых уровней липидов наряду с коррекцией других факторов может гарантировать значимое снижение сердечно-сосудистого риска.

Добиться значимого успеха в лечении МС возможно, только воздействуя на все его патогенетические звенья: АО, ИР, АГ. Интересно, что многие из препаратов, направленных на коррекцию основных компонентов МС, благотворно влияют и на липидный обмен. Так, эффективный для лечения ожирения ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина – сибутрамин – продемонстрировал себя с положительной стороны во многих клинических исследованиях [53]. В 2004 г. на XIII Европейском конгрессе по ожирению (Прага, Чешская республика, 26 мая 2004 г.) были представлены данные о благоприятном влиянии препарата на липидный профиль [54]. Однако необходимо дальнейшее изучение влияния лекарственных средств для снижения массы тела на весь комплекс нарушений при МС.

Поскольку ключевую связующую роль между компонентами МС играет ИР, в качестве патогене-

казатели липидного спектра (снижает ЛПНП, ЛПОНП, повышает ЛПВП). Уменьшение ИР на фоне применения метформина обуславливает эффективность его применения при НАЖБП, улучшая клинико-лабораторные и гистологические показатели [57]. Своевременная диагностика МС и правильное ведение пациента с использованием немедикаментозных и медикаментозных средств, направленных на все звенья патогенеза, позволяют продлить жизнь и значительно улучшить ее качество. Но только достижение целевых уровней липидов наряду с коррекцией других факторов может гарантировать значимое снижение сердечно-сосудистого риска. Сегодня в арсенале врача имеется широкий спектр средств, улучшающих липидный обмен. Снижение высокого атерогенного потенциала МС позволит предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений. ☺

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ: ОТ А.Л. МЯСНИКОВА ДО НАШИХ ДНЕЙ

6 июня 2012 г.

12.00–13.30	Легочная гипертензия: грани проблемы Председатели: Наконечников С.Н., Мартынюк Т.В., Ерёгин С.Я. Конференц-зал 2-го корпуса
12.00–12.15	Наконечников С.Н. Современные представления о патогенезе ЛГ
12.15–12.35	Мартынюк Т.В. ЛГ: мнение кардиолога
12.30–12.50	Царёва Н.А. ЛГ: мнение пульмонолога
12.50–13.10	Мершин К.В. ЛГ: мнение хирурга
13.10–13.30	Галявич А.С. Опыт лечения больных с легочной гипертензией в Татарстане
12.00–13.30	«На свете счастья нет, но есть покой и воля!» (А.С. Пушкин) Заседание дискуссионного клуба: «Счастье есть! Кто рискнет бросить вызов Гению?» Председатели: Остроумова О.Д., Захаров В.В., Строкин А.А. Конференц-зал 9-го корпуса
12.00–12.20	Захаров В.В. «Счастье – это хорошее здоровье и плохая память» (Когнитивные функции и качество жизни)
12.20–12.40	Недогода С.В. «Ум, несомненно, первое условие для счастья» (Антигипертензивные препараты и когнитивные функции)
12.40–13.00	Дадашева М.Н. «Полного счастья нет с тревогой; полное счастье спокойно, как море во время летней тишины...» (Когнитивные функции и тревожные расстройства)
13.00–13.20	Левин О.С. «Счастье – это когда тебя поднимают» (Ортостатическая гипотония и когнитивные функции)
13.20–13.30	Дискуссия
12.00–13.30	Профилактика и реабилитация у больных с АГ Председатели: Бойцов С.А., Шальнова С.А., Банщиков Г.Т. Конференц-зал 5-го корпуса
12.00–12.15	Шальнова С.А. Эпидемиология АГ
12.15–12.35	Чазова И.Е. Немедикаментозная профилактика АГ
12.35–12.55	Бойцов С.А. Медикаментозная профилактика АГ
12.55–13.10	Шалыгин Л.Д. Реабилитация больных АГ
13.10–13.30	Карпов Ю.А. АГ: фокус на органопroteкцию
13.30–14.30	Перерыв. Обед
	Секционные заседания
14.30–16.00	Проблемы метаболического синдрома Председатели: Подзолков В.И., Медведева И.В., Недогода С.В. Большой конференц-зал 1-го корпуса
14.30–14.50	Медведева И.В. Немедикаментозные подходы к лечению метаболического синдрома

Место проведения: Москва, Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ

Адрес: 121552, 3-я Черепковская улица, дом 15а

Контактная информация: тел.: 8 (495) 414-62-70, факс: 8 (495) 414-62-14, 8 (499) 149-08-51

www.cardioweb.ru, congress@cardioweb.ru



¹ ГУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», г. Самара

² ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава», г. Самара

Место Физиотенза в долгосрочной и экстренной терапии пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом

И.В. ПОПОВА¹, д.м.н. Т.В. ПАВЛОВА², д.м.н. Д.В. ДУПЛЯКОВ^{1,2}

В статье обсуждается вопрос выбора оптимального препарата для лечения пациентов с метаболическим синдромом (МС) и артериальной гипертензией (АГ). Доказано, что для долгосрочной комбинированной терапии АГ у пациентов с МС, а также для оказания неотложной помощи/самопомощи пациентам с выраженным и умеренным повышением артериального давления на фоне высокой симпатoadреналовой активности может быть рекомендован Физиотенз. Установлено благоприятное влияние моксонидина на показатели МС – снижение массы тела и уменьшение окружности талии.

Артериальная гипертония (АГ) занимает одно из лидирующих мест в структуре общей заболеваемости и смертности населения. К настоящему времени установлено, что высокое артериальное давление (АД) часто сочетается с ожирением, резистентностью к инсулину и дислипидемией. Кластеризация этих нарушений послужила основой для разработки концепции метаболического синдрома (МС), для которого характерен высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета.

По мнению ВОЗ, «мы сталкиваемся с новой пандемией XXI века, охватывающей индустриально развитые страны. Это может оказаться демографической катастрофой для развивающихся

стран. Распространенность метаболического синдрома в два раза превышает распространенность сахарного диабета, и в ближайшие 25 лет ожидается, что количество людей с метаболическим синдромом возрастет на 50%» [1].

Около 50% населения России и других стран Европы имеют избыточную массу тела (МТ), 30% – ожирение. Последнее определяется как обменно-алиментарное хроническое заболевание, проявляющееся избыточным развитием жировой ткани и прогрессирующее при естественном течении [2]. Избыточная МТ/ожирение формируют комплекс вторичных факторов риска ССЗ, увеличивают риск развития АГ в 3 раза, ишемической болезни сердца (ИБС) – в 2 раза. По данным исследования ARIC (the Atherosclerosis Risk in

Communities Study), АГ в наибольшей степени повышает риск ССЗ при наличии других компонентов метаболического синдрома [3]. Согласно рекомендациям ВНОК (2009), выделяют следующие критерии диагностики МС:

- центральный (висцеральный или абдоминальный) тип ожирения – окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин;
- повышение уровня триглицеридов ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л);
- снижение уровня ЛПВП < 1 ммоль/л (мужчины), $< 1,2$ ммоль/л (женщины);
- артериальная гипертензия (АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. или нормальное АД, контролируемое гипотензивными препаратами);
- повышение уровня глюкозы плазмы ≥ 100 мг/дл.

Наличие у пациента основного критерия – центрального ожирения – и двух любых дополнительных критериев является основанием для диагностирования у него МС, сердечно-сосудистый риск при этом всегда оценивается как высокий или очень высокий [4].

Снижение повышенного АД у пациентов с МС – ключевой компонент в уменьшении суммарного сердечно-сосудистого риска. По данным исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), жесткий контроль АД (менее 150/85 мм рт. ст.) приводил к достоверному снижению частоты фатального и нефатального инсульта на 44%,



а также к недостоверному снижению частоты инфаркта миокарда на 21% [5].

Наличие у пациентов с АГ сопутствующего МС ассоциируется с большей частотой неадекватного контроля давления [6]. По данным исследования Global Cardiometabolic Risk Profile in Patients with hypertension disease (GOOD), контроль АД отмечался лишь у 33% пациентов [7]. Одной из возможных причин неадекватного контроля АД может являться использование нескольких препаратов, что приводит к потенцированию их побочных эффектов и снижению приверженности лечению [8].

При выборе наиболее оптимальной фармакотерапии пациенту с МС и АГ необходимо учитывать, в первую очередь, патофизиологические особенности возникновения и прогрессирования АГ в конкретной клинической ситуации.

Одним из объяснений зависимости между высоким АД и другими сопутствующими компонентами МС является то, что все эти компоненты в определенной степени связаны с гиперактивностью симпатической нервной системы (СНС) [8].

Гиперактивность СНС может быть ответом на психологический стресс и гиперкалорийную диету, что часто встречается в индустриально развитых странах. Повышенная активность СНС может вызывать повышение уровня глюкозы крови, нарушение чувствительности к инсулину, стимуляция глюконеогенеза в печени, высвобождение свободных жирных кислот из адипоцитов, снижение кровотока в скелетных мышцах, подавление секреции инсулина. Гиперактивность СНС в сочетании со сниженной парасимпатической активностью приводит к состоянию ранней, или гиперкинетической, гипертонии, которая протекает с высокими значениями частоты сердечных сокращений (ЧСС). Тахикардия, в свою очередь, связана с высоким сердечно-сосудистым риском и смертностью. Эта серия связей создает еще один путь, по которо-

му повышенная симпатическая активность может увеличивать риск сердечно-сосудистых осложнений. Другой важный компонент, ответственный за развитие АГ у пациентов с МС, – снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемия. Увеличение объемов адипоцитов и инфильтрация жировой ткани макрофагами приводят к высвобождению провоспалительных цитокинов и способствуют развитию резистентности к инсулину. Инсулинорезистентность является основным посредником проявлений МС [9]. Абдоминальное ожирение (АО) играет основную роль в развитии метаболических нарушений у данной категории пациентов. В настоящее время известно более 50 различных цитокинов (адипокинов), участвующих в развитии таких патологических процессов, как резистентность тканей к инсулину, дисфункция эндотелия, атеросклероз, хроническое воспаление [10]. Наиболее изученный гормон жировой ткани, участвующий в регуляции пищевого поведения и энергообмена, – лептин. АО характеризуется повышенной концентрацией лептина в крови и нарушением обратной связи между гиперлептинемией и повышенным аппетитом – лептинорезистентностью. Лептин участвует в регуляции тонуса СНС и АД [11].

Среди всего арсенала лекарственных препаратов, применяющихся в настоящее время в лечении пациентов с МС и АГ, следует отдавать предпочтение препаратам, обладающим следующими характеристиками:

- эффективность;
- метаболическая нейтральность (не оказывающие негативного влияния на уровень холестерина плазмы и глюкозы);
- способность повышать чувствительность периферических тканей к действию инсулина;
- хорошая переносимость.

Таким образом, выбор препарата для стартовой и долгосрочной комбинированной терапии АГ у пациентов с МС представляет собой актуальную клиническую задачу.

Учитывая вышеперечисленные критерии, селективный агонист имидазолиновых рецепторов – моксонидин (Физиотенз, Abbott Products), воздействующий на ростральные вентролатеральные ядра головного мозга, – занимает важное место в лечении пациентов с избыточной массой тела и АГ, причем назначение этого препарата патофизиологически оправдано. Моксонидин угнетает сосудодвигательный центр, снижает симпатические влияния на сердце и сосуды, общее периферическое сосудистое сопротивление и АД. Известно, что моксонидин наряду с антигипертензивным действием может приводить к повышению чувствительности периферических тканей к действию инсулина, улучшать показатели липидного обмена, снижать уровень лептина сыворотки крови [12, 13, 14].

В работе A.F. Sanjuliani и соавт. (2006) представлены результаты рандомизированного, параллельного открытого исследования, в котором сравнивались эффекты моксонидина и антагониста кальция амлодипина у 40 лиц с ожирением в возрасте 27–63 лет [15] (АД в положении сидя в диапазоне 140–180/90–120 мм рт. ст., ИМТ > 30 кг/м). Пациенты были рандомизированы на две группы. Больные первой группы получали моксонидин 0,2–0,4 мг/сут, второй – амлодипин 10 мг/сут в течение 24 недель. Оба препарата в одинаковой степени снижали АД. При этом только терапия моксонидином приводила к снижению уровней адреналина (-22,5%, $p < 0,005$) и норадреналина (-20,4%, $p < 0,01$) в плазме крови, к снижению уровней инсулина в плазме (-45,6%, $p < 0,05$) и лептина в плазме (-16,9%, $p < 0,05$) по сравнению с уровнем до лечения. Авторы пришли к заключению, что моксонидин уменьшает активность симпатической нервной системы, улучшает резистентность тканей к инсулину и снижает плазменные уровни лептина.

В исследовании CAMUS приняли участие 772 врача (врачи общей практики, терапевты, эндокринологи), которыми были обследованы 4005 пациентов с эссенциаль-



ной артериальной гипертензией, избыточной массой тела/ожирением и/или МС. Средний рост составил 170 см, масса тела 86 кг (ИМТ = 30,5 кг/м²). После первого визита пациенты в течение 8 недель получали моксонидин. После 8 недель лечения у пациентов было зарегистрировано снижение массы тела в среднем на 1,4 кг, при этом наиболее выраженное снижение было отмечено у больных с ожирением – до 4 кг [16].

Новое многоцентровое международное исследование MERSY подтвердило высокую эффективность и безопасность моксонидина при назначении пациентам с АГ и МС. Комбинированную терапию на момент включения получали 60% пациентов. Основная причина включения пациентов в исследование – неэффективность имеющейся терапии (86% случаев). Результатом исследования стало достоверное снижение АД до целевых показателей к третьему визиту. Дополнительно был установлен благоприятный эффект лечения моксонидином в снижении веса (уменьшение в среднем на 3,6 кг и окружности талии на 3,4 см) [17]. Таким образом, моксонидин может применяться в составе долгосрочной комбинированной терапии АГ у пациентов с МС.

Литература
→ С. 54–55

NB

Селективный агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин (Физиотенз, Abbott Products), воздействующий на ростральные вентролатеральные ядра головного мозга, занимает важное место в лечении пациентов с избыточной массой тела и артериальной гипертензией.

Моксонидин угнетает сосудодвигательный центр, снижает симпатические влияния на сердце и сосуды, общее периферическое сосудистое сопротивление и артериальное давление.

Моксонидин наряду с антигипертензивным действием может приводить к повышению чувствительности периферических тканей к действию инсулина, улучшать показатели липидного обмена, снижать уровень лептина сыворотки крови.

Какова роль моксонидина (Физиотенза) в экстренной терапии повышенного АД у пациентов с МС?

В большинстве стран к неотложным состояниям, связанным с повышением артериального давления, относят гипертонические кризы (ГК). Считают, что ГК развиваются примерно у 1% пациентов с артериальной гипертензией [18, 19]. Следует подчеркнуть, что понятие «гипертонический криз» не вполне четко очерчено клинически и не включено в Международную классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем, Десятого пересмотра (МКБ-10) [20]. Российские национальные рекомендации содержат следующее определение ГК: «Гипертонический криз – это остро возникшее выраженное повышение артериального давления, сопровождающееся клиническими симптомами, требующее немедленного контролируемого его снижения с целью предупреждения или ограничения поражения органов-мишеней» [21]. Аналогичное определение содержится руководства по артериальной гипертензии США (JNC VII, 2003) [22].

Несмотря на появление эффективных антигипертензивных средств, частота ГК имеет тенденцию к увеличению. По данным Национального центра статистики в области здравоохранения (NCHS), в США частота экстренной госпитализации, связанной с критическими состояниями при артериальной гипертензии, с 1983 по 1990 г. возросла с 23 000 до 73 000 в год, то есть более чем в 3 раза. В Российской Федерации за три года число вызовов скорой медицинской помощи по поводу ГК увеличилось в 1,5 раза и составило до 20% всех выездов [23].

При неотложных состояниях, связанных с острым повышением артериального давления, особенно важную роль играет выбор правильного тактического решения. Оказывая неотложную помощь при острой АГ, следует решить две основные задачи:

- снизить артериальное давление не только эффективно, но и безопасно;

- предупредить или устранить осложнения, связанные с острым повышением артериального давления.

Основное правило оказания неотложной помощи больным с артериальной гипертензией заключается в плавном снижении АД, так как в большинстве случаев быстрое и значительное снижение артериального давления более опасно, чем его повышение.

Для того чтобы неотложная медицинская помощь при остром повышении артериального давления была не только эффективной, но и безопасной, необходима оценка тяжести и остроты клинической ситуации в целом. Неотложные состояния, непосредственно угрожающие жизни, встречаются в 6,7% случаев, без угрозы для жизни – в 93,3% наблюдений [24].

По данным исследования В.В. Руксина, у пациентов среднего возраста не угрожающие жизни ГК наиболее часто протекают с высокой симпатoadrenalовой активностью (ЧСС более 85 уд/мин). Подход к выбору таблетированного антигипертензивного препарата в случае оказания неотложной помощи пациенту с АГ должен быть дифференцированным и определяться конкретной клинической ситуацией: уровнем симпатoadrenalовой активности и АД. Так, препараты клонидин и моксонидин (Физиотенз, Abbott Products) эффективны у пациентов при умеренном и выраженном повышении АД, сопровождающемся высокой симпатoadrenalовой активностью [24].

В связи с меньшим количеством нежелательных явлений моксонидина по сравнению с клонидином [25, 26] и отсутствием первого препарата в списке учетных/контролируемых лекарственных средств моксонидин может быть рекомендован для неотложного оказания помощи/самопомощи пациентам с выраженным и умеренным повышением АД на фоне высокой симпатoadrenalовой активности. Моксонидин оказывает благоприятные метаболические эффекты у больных с МС, в связи с чем его применение является предпочтительным у данной группы пациентов. ☺



ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ АД¹⁻³ У ТУЧНЫХ ПАЦИЕНТОВ

В отличие от других классов:

- действует патогенетически
- снижает избыточный вес¹⁻³,
снижает аппетит
- улучшает чувствительность
тканей к инсулину⁴⁻⁵



1. Abellan J et al/ Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients. *Kidney Int* 2005; 67 (suppl 93): S20-S24

2. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens*. 2004 Sep; 18 (9): 669-75

3. Sanjuliani A.F. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients. *J Clin Basic Cardiol* 2004; 7: 19-25

4. Lithell H. Moxonidine improves insulin resistance in obese, insulin resistant hypertensive patients, 17th ISH, Amsterdam, June 7, 1998

5. Инструкция по препарату ФизิโอТЕНЗ

Регистрационное удостоверение П № 015691/01 от 16.01.2009



ОПТИМАЛЬНАЯ ДОЗИРОВКА
0,4 мг в сутки

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ФИЗИОТЕНЗ®

Регистрационный номер: П №015691/01-160109. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. **Фармакологическое действие:** моxonидин селективно стимулирует имидазолин-чувствительные рецепторы, принимающие участие в тонической и рефлекторной регуляции симпатической нервной системы. Стимуляция имидазолиновых рецепторов снижает периферическую симпатическую активность и артериальное давление (АД). Моксонидин отличается от других симпатолитических гипотензивных средств более низким уровнем к α_1 -адренорецепторам, что объясняет меньшую вероятность развития седативного эффекта и сухости во рту. Прием моxonидина приводит к снижению системного сосудистого сопротивления и АД. Гипотензивный эффект моxonидина подтвержден в двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных исследованиях. Моксонидин улучшает на 21% индекс чувствительности к инсулину (в сравнении с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулинрезистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии. **Показание к применению:** артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; синдром слабости синусового узла, выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя менее 50 уд./мин). Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы. В связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности не рекомендуется назначение моxonидина лицам до 18 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи. В большинстве случаев начальная доза ФизิโอТЕНЗ® составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. **Побочное действие:** со стороны центральной нервной системы: Часто (1-10%): головная боль, головокружение, сонливость. Нечасто (<1%): бессонница. Со стороны сердечно-сосудистой системы: Редко (<0,1%): чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия. Со стороны желудочно-кишечного тракта: Часто (1-10%): сухость во рту. Нечасто (<1%): тошнота. Со стороны кожи: Редко (<0,1%): сухость во рту, зуд. Очень редко (<0,01%): ангионевротический отек. Общие: Часто (1-10%): астеня. Наиболее частые побочные эффекты у пациентов, принимающих моxonидин: сухость во рту, головная боль, головокружение, астеня и сонливость. Эти симптомы часто уменьшаются по прошествии первых недель терапии. **Передозировка:** Имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода, когда одновременно применялись дозы до 19,6 мг. **Симптомы:** головная боль, седативный эффект, сонливость, выраженное снижение АД, головокружение, усталость, астеня, брадикардия, сухость во рту, рвота и боль в эпигастральной области. Потенциально возможны также кратковременное повышение АД, тахикардия, гипергликемия. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация для специалистов.

 **Abbott**
A Promise for Life

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5.
Тел.: (495) 411-69-11. Факс: (495) 411-69-10.
www.abbott-products.ru



¹ Институт
клинической
кардиологии
им. А.Л. Мясникова
ФГБУ РКНПК
Минздравсоцразвития
РФ, Москва

² ГОУ ВПО
«Саратовский
государственный
медицинский
институт»
Минздравсоцразвития
РФ, Саратов

Метаболическая (цитопротективная) терапия менопаузальных расстройств

Д.м.н., проф. В.Б. МЫЧКА¹, к.м.н. С.Н. ТОЛСТОВ²

В статье описываются возможности отечественного метаболического препарата Милдронат в коррекции системных метаболических нарушений у женщин с климактерическими расстройствами и менопаузальным метаболическим синдромом.

Показано, что включение Милдроната в схемы лечения климактерического синдрома у женщин, не получающих заместительную гормональную терапию, способствует существенному уменьшению психовегетативных расстройств, компенсирует энергодефицит и повышает адаптационный потенциал. Доказано кардиопротективное, антиангинальное, антигипоксическое, ангиопротективное действие Милдроната у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

На сегодняшний день существует несколько подходов к выбору средств для коррекции системных нарушений у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом (МС). Несомненный приоритет принадлежит заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Однако именно этот метод лечения вызывает среди ученых наибольшее число разногласий, к тому же его можно применять не у всех женщин. В реальной практике перед врачом встает сложная задача выбо-

ра препаратов, которые могли бы не только положительно влиять на различные проявления климактерических расстройств, но и как минимум не усугублять имеющиеся метаболические нарушения.

Милдронат в коррекции системных метаболических нарушений у женщин с менопаузальным МС

Новым направлением коррекции системных метаболических нарушений у женщин с климак-

терическими расстройствами и менопаузальным МС может стать использование отечественного препарата Милдронат.

Милдронат является структурным аналогом гамма-бутиробетаина (ГББ), предшественника карнитина. При его приеме в организме увеличивается концентрация ГББ и уменьшается количество карнитина. Именно карнитин является тем транспортным средством, с помощью которого длинноцепочечные жирные кислоты поставляются в митохондрии. Преимущество Милдроната заключается в том, что препарат опосредованно тормозит бета-окисление свободных жирных кислот в митохондриях, препятствуя их транспорту. При этом при приеме Милдроната в митохондриях не возрастает концентрация недоокисленных, промежуточных продуктов метаболизма жирных кислот, которые при активации свободнорадикальных процессов служат источником образования токсических липопероксидов.

Милдронат активизирует оба наиболее важных фермента цикла аэробного окисления глюкозы:

- гексокиназу, вовлекающую в процесс окисления не только глюкозу, но и другие гексозы;



■ пируватдегидрогеназу, которая вовлекает образовавшийся из сахаров пируват в цикл Кребса, тем самым предотвращая образование лактата (ацидоз).

При понижении концентрации карнитина в цитозоле снижается и скорость транспорта жирных кислот в митохондрии, что, в свою очередь, способствует восстановлению транспорта АТФ в цитозоль. Повышение концентрации жирных кислот в цитозоле является своеобразным сигналом клетке о том, что окисление жирных кислот по каким-то причинам невозможно. На такой сигнал организм отвечает включением механизмов окисления глюкозы [1].

Таким образом, Милдронат оказывает влияние на энергетический метаболизм, связанное с переключением клеток миокарда с окисления жирных кислот на кислородосберегающее окисление глюкозы [2].

Неблагоприятные атерогенные сдвиги в липидном спектре крови, возникающие в организме женщины в связи с утратой защитной роли женских половых гормонов, делают обоснованным использование Милдроната с целью коррекции данных нарушений.

Некоторые исследователи показали, что на фоне приема Милдроната происходит снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), повышается связывание ЛПНП с рецепторами аполипротеина В-100 (apoB100) [3].

У женщин в пери- и постменопаузе нарушается баланс вазоактивных медиаторов, при этом повышается выработка эндотелием вазоконстрикторов и снижается секреция вазодилаторов, особенно оксида азота, что приводит к нарушению вазорегулирующей функции эндотелия сосудов, снижению резерва дилатации микроциркуляторного русла.

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) и снижение выработки эндотелием оксида азота у женщин в перименопаузе усугубляет инсулиноре-



ГББ – гамма-бутиробетанин; ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов; СЖК – свободные жирные кислоты.

Рис. 1. Механизм действия Милдроната

зистентность (ИР), являющуюся следствием как дефицита эстрогенов, так и МС. Повышенное количество свободных жирных кислот при висцеральном ожирении приводит к дислипидемии, прогрессированию ИР и гипергликемии. Гипергликемия, в свою очередь, вызывает повышенное образование свободных радикалов, то есть оксидативный стресс. В развитии ЭД у женщин с МС огромную роль играют процессы свободнорадикального окисления. При этом свободные радикалы связываются с липидами и молекулами оксида азота (NO), что приводит к образованию субстрата атеросклеротической бляшки и потере защитных антиатеросклеротических свойств NO [4].

В этой связи Милдронат может служить препаратом выбора, поскольку, с одной стороны, он модулирует выработку оксида азота сосудистой стенкой, не вызывая эффекта обкрадывания, с другой стороны, уменьшает оксидативный стресс и окисление липидов,

уменьшая тем самым проявления ЭД (рис. 1).

Наряду с активацией митохондриального аэробного окисления глюкозы Милдронат подавляет синтез карнитина и способствует накоплению гамма-бутиробетанина, концентрация которого возрастает в десятки раз. Оказалось, что этот процесс играет не менее важную роль в механизме действия Милдроната, чем собственно торможение бета-окисления, так как гамма-бутиробетанин структурно схож с ацетилхолином. Повышение концентрации гамма-бутиробетанина в плазме крови влечет за собой активацию ацетилхолиновых рецепторов в эндотелии кровеносных сосудов, что стимулирует синтез оксида азота и способствует увеличению эндотелий-зависимой вазодилатации. Эти же механизмы участвуют в подавлении агрегационной активности тромбоцитов [5]. Известно, что NO препятствует агрегации тромбоцитов. Такое воздействие на свер-

кардиология и ангиология



тывающую систему, естественно, наблюдается и при применении Милдроната. И, наконец, именно повышенной концентрацией NO объясняется наблюдаемое в клинике увеличение эластичности эритроцитов при курсовом введении Милдроната больным ишемической болезнью сердца. В совокупности эти эффекты и обуславливают положительное влияние Милдроната на микроциркуляцию и при лечении больных с нарушениями кровообращения в мозге. Однако NO ответственен и за некоторые побочные эффекты Милдроната. Так, не рекомендуется назначать Милдронат на ночь, так как при этом повышается сексуальная активность больного. В связи с притоком кислорода в мозг у некоторых больных при этом нарушается сон.

Милдронат является структурным аналогом гамма-бутиробетина (ГББ), предшественника карнитина. При его приеме в организме увеличивается концентрация ГББ и уменьшается количество карнитина.

Подчеркнем, что ингибирование ГББ-гидроксилазы Милдронатом является обратимым: препарат не блокирует этот фермент, а попросту занимает каталитический центр ГББ-гидроксилазы, препятствуя тем самым превращению ГББ в карнитин. Если применять Милдронат на фоне физической нагрузки один раз в сутки, наблюдается эффект последствия: при снижении концентрации Милдроната (например, у спортсменов после тренировки) накопившийся ГББ тут же превращается в карнитин, и в митохондриях поставляются жирные кислоты, которые способны производить энергии во время восстановительного периода у спортсменов, а запасы гликогена в это время интенсивно восстанавливаются (реакция гиперкомпенсации).

При отсутствии нагрузки также имеет место фармакологический тренинг миокарда – адаптация клеток к снижению потока жирных кислот и активация альтернативного пути производства АТФ – окисления глюкозы. Именно поэтому действие Милдроната оказывает на организм человека эффект прекондicionирования (precondition), который, как известно, предупреждает инциденты инфаркта в условиях ишемизации миокарда.

Таким образом, при пиковых нагрузках и ишемии на фоне применения Милдроната имеет место включение кислородосберегающего окисления глюкозы, а в период восстановления при нормальном уровне кислорода – усиление процесса окисления жирных кислот. Учитывая механизмы формирования артериальной гипертензии (АГ) у женщин в перименопаузе, препараты, ингибирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), являются основными средствами в силу их доказанной метаболической нейтральности и мощной органопротекции. В некоторых исследованиях было показано, что применение Милдроната у больных АГ в сочетании с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) способствовало усилению гипотензивного эффекта последнего, снижению показателей нагрузки давлением, нормализации суточного профиля артериального давления (АД) в большей степени, чем монотерапия иАПФ.

За последние несколько лет в отечественной литературе появилось много публикаций, посвященных вопросу менопаузальных расстройств. В большинстве своем они представлены анализом крупных зарубежных исследований, которые были выполнены с участием женщин разной этнической принадлежности, с различным социальным статусом, что делает невозможным экстраполирование данных, полученных при обследовании лиц, проживающих в другой стране, на российских женщин (по причине различий в условиях существования, образовательном

и социальном статусе). В этой связи несомненный интерес представляет исследование У.В. Зимовиной, проведенное на российской популяции женщин [6].

В работе У.В. Зимовиной (2007) проведено изучение особенностей вегетативного регулирования у женщин в период ранней постменопаузы с физиологическим и патологическим ее течением, а также изучено влияние различных видов терапии климактерического синдрома на состояние вегетативной нервной системы.

Изучение структуры и выраженности вегетативных нарушений проводили с помощью анкетирования; оценка вегетативного тонуса, реактивности и обеспечения физической деятельности проводилась в состоянии покоя и при выполнении экспериментально-клинических проб на основании спектрального и временного анализа вариабельности сердечного ритма методом кардиоинтервалографии.

Несмотря на возрастающий интерес к изучению вариабельности ритма сердца (ВРС), как показателя, характеризующего состояние вегетативной нервной системы, публикации, посвященные ВРС у женщин в климактерическом периоде, немногочисленны.

В исследовании было показано, что период ранней постменопаузы характеризуется напряжением механизмов адаптации и формированием энергодефицитного состояния, проявляющегося снижением рефлекторной вегетативной регуляции и усилением гуморально-метаболического влияния на сердечный ритм.

У женщин с физиологическим течением климактерия сохраняется нормальный уровень вегетативного обеспечения деятельности.

Развитие климактерического синдрома (КС) характеризуется психовегетативной дезадаптацией, маркерами которой являются относительная гиперсимпатикотония в покое, значительное снижение вегетативной реактивности и эрготропная ареактивность при обеспечении физической деятельности, а также психоэмоциональ-



ные нарушения в виде высокой личностной и ситуативной тревожности, эмоциональной нестабильности, выраженных депрессивных расстройств и ухудшения показателей самочувствия, активности, настроения. Заместительная гормональная терапия эффективно устраняет симптомы патологического климакса, однако не компенсирует полностью явления энергодифицита.

Автор исследования делает вывод о том, что у женщин, не получающих ЗГТ, включение в терапию КС нейротропных и метаболических препаратов (Милдронат) способствует значительному уменьшению психовегетативных расстройств, компенсирует явление энергодифицита и повышает адаптационный потенциал (табл. 1). Ранее уже были получены положительные результаты применения Милдроната при климактерической миокардиодистрофии – невоспалительном поражении миокарда, связанном с дефицитом эстрогенов и характеризующемся нарушением обменных процессов, приводящих к скрытому или явному нарушению функции миокарда. Таким образом, широкая распространенность и многообразие различных менопаузальных проявлений у женщин переходного периода диктуют необходимость комплексной терапии этих нарушений.

Эффективность Милдроната в комплексной терапии ССЗ

Возможности клинического применения Милдроната сравнительно широко изучались в странах бывшего СССР. Особенно широко эти исследования проводились в ведущих клиниках России и Украины, а также Латвии. Были проведены исследования эффективности Милдроната в качестве антиишемического средства при стенокардии, сердечной недостаточности, нарушениях кровообращения мозга или глаз. Было показано, что препарат может применяться при хроническом алкоголизме. Широко изучен опыт применения Милдроната у спортсменов и военных.

Таблица 1. Динамика модифицированного менопаузального индекса (ММИ) после негормональной терапии

Симптомы	Количество баллов, М ± m		Парный t-критерий
	до лечения	после лечения	
Нейровегетативные	22,6 ± 1,69	14,6 ± 1,53	3,48*
Метаболические	4,8 ± 0,56	4,1 ± 0,44	1,08
Психоэмоциональные	9,2 ± 0,53	5,4 ± 0,45	5,6*
ММИ, суммарный	36,8 ± 2,5	24,2 ± 2,17	3,81*

* p < 0,05.

Показаниями к применению Милдроната в клинике сердечно-сосудистых заболеваний являются:

- хроническая ишемическая болезнь сердца;
- стабильная стенокардия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- дисгормональная кардиомиопатия;
- дистрофии миокарда;
- острые и хронические ишемические нарушения мозгового кровообращения.

В рамках многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого параллельного рандомизированного исследования изучены клиническая эффективность и безопасность Милдроната в сравнении с дигоксином у 120 больных с сердечной недостаточностью II функционального класса (ФК) на фоне хронических форм ишемической болезни сердца [7]. В сравнении с плацебо на фоне курсового лечения Милдронатом (1–1,5 г/сут) возрастает суммарная оценка клинической эффективности (на 42%), увеличивается сократительная функция левого желудочка, повышается физическая работоспособность (продолжительность нагрузки на 34% и объем выполненной работы на 47%), у 78% больных снижается функциональный класс сердечной недостаточности. При применении у больных с исходно низкими значениями фракции выброса (ФВ) и минутного объема (МО) Милдронат оказывал нормализующее влияние на эти показатели. Характерно, что повышенная толерантность к нагрузке поддерживалась в течение 2–4 недель после окончания курса лечения Милдронатом,

чего не наблюдали при прекращении терапии дигоксином. В отличие от дигоксина, при применении которого у 29% больных на пике велоэргометрической нагрузки наблюдали приступ стенокардии и ишемические изменения ST-сегмента, у больных, получавших Милдронат, этих отрицательных эффектов не наблюдали. Кроме того, не менее чем у 70% больных количество экстрасистол сократилось на 50% и более. Таким образом, клинический эффект Милдроната у больных ишемической болезнью сердца по выраженности сопоставим, а по ряду показателей превосходит действие дигоксина и не сопровождается ухудшением коронарного кровообращения. Были проведены специальные дополнительные исследования Милдроната в комплексной терапии манифестной сердечной недостаточности (II–IV ФК по классификации NYHA), развившейся вследствие ишемической болезни сердца.

Все больные (80 пациентов) получали рекомендованную Европейским кардиологическим обществом терапию, включающую эналаприл (5–20 мг/сут), фуросемид (120–880 мг в неделю), изосорбида динитрат (60–120 мг/сут) и дигоксин (0,25–0,5 мг/сут). После стабилизации клинического состояния половине больных к стандартной терапии был добавлен Милдронат в суточной дозе 500 мг внутрь, и лечение в обеих группах продолжили еще в течение 4 недель. При этом было установлено, что применение Милдроната позволило на 10% улучшить результаты классической терапии по критерию перехода больных на более низкий функциональный класс по



Использование Милдроната привело к достоверному увеличению толерантности к физической нагрузке, уменьшению одышки и интенсивности болевых ощущений и существенному улучшению качества жизни пациентов в сравнении с традиционной терапией сердечной недостаточности, рекомендованной Европейским кардиологическим обществом (ESC).

NYHA (57,5% в группе Милдроната против 47,5% в группе базисной терапии), а также способствовало более значительному снижению конечного систолического объема (КСО).

Кроме того, добавление Милдроната к рекомендованной терапии сердечной недостаточности способствовало повышению фракции выброса, укорочению переднезаднего размера левого желудочка и заметно повлияло на взаимодействие между функциональным состоянием стенки левого желудочка и величиной постнагрузки. Милдронат снижал также внутримиекардиальное напряжение.

Использование Милдроната привело к достоверному увеличению толерантности к физической нагрузке, уменьшению одышки и интенсивности болевых ощущений и существенному улучшению качества жизни пациентов в сравнении с традиционной терапией сердечной недостаточности, рекомендованной Европейским кардиологическим обществом (ESC). Таким образом, клинические исследования доказали, что при лечении сердечной недостаточности Милдронат в суточной дозе 1,0 г:

- увеличивает сократимость миокарда, фракцию выброса и систолический объем;
- увеличивает толерантность к физической нагрузке и улучшает качество жизни больного;

- уменьшает сократительную активность периферических артериол;
- не вызывает существенных побочных эффектов;
- рекомендуется в качестве средства выбора при лечении сердечной недостаточности легкой формы;
- с успехом может быть включен в схемы комбинированной терапии.

У 62–78% больных после применения Милдроната II ФК хронической сердечной недостаточности изменился на I класс (по NYHA). В отличие от дигоксина, Милдронат уменьшает число желудочковых экстрасистол и не вызывает ишемизации миокарда при максимальной физической нагрузке.

Положительные результаты были получены и при лечении стенокардии и других заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Исследования действия Милдроната на ишемические поражения миокарда и в лечении стабильной стенокардии напряжения показали, что препарат:

- защищает мембрану кардиомиоцитов;
- сохраняет энергетический потенциал ишемизированного миокарда;
- улучшает дыхательную функцию митохондрий;
- улучшает систолическую и диастолическую функцию ишемизированного миокарда;
- вызывает расслабление коронарных артерий;
- задерживает развитие нарушений ритма сердца;
- уменьшает некротические повреждения миокарда, вызванные адренергическими эффектами;
- обеспечивает антиангинальный эффект;
- обеспечивает антиишемический эффект;
- улучшает толерантность к физической нагрузке;
- обеспечивает антиаритмический эффект;
- обеспечивает гиполипидемический эффект.

Аналогичные результаты в сравнении с традиционной схемой лече-

ния были получены и при двойном слепом исследовании антиишемического действия Милдроната в реабилитации больных после инсульта. Добавление в схему лечения Милдроната способствовало более быстрому процессу выздоровления больных.

Результаты исследования действия Милдроната у больных с нарушениями кровообращения мозга, проведенные в период реабилитации, показали, что препарат:

- улучшает качество жизни;
- способствует восстановлению физических и интеллектуальных функций;
- у больных с сопутствующим диагнозом «коронарная болезнь сердца» уменьшает симптоматику сердечной недостаточности;
- способствует симптоматической регрессии неврологического дефицита.

Применение Милдроната у здоровых людей

Применение Милдроната вызывает в кардиомиоцитах увеличение как количества митохондрий, так и содержания крист в последних. Это является естественной реакцией адаптации, при помощи которой здоровый организм реагирует на кратковременное снижение поступления жирных кислот в митохондрии в условиях отсутствия дефицита кислорода. Таким образом, при продолжительном применении Милдроната (до 6 недель) у спортсменов и здоровых людей наблюдается выраженное повышение физической выносливости, особенно если применение Милдроната сопровождается большими нагрузками, так как накопившийся ГББ по мере снижения концентрации Милдроната усиленно превращается в карнитин и стимулирует бета-окисление, а глюкоза в это время накапливается в виде гликогена (реакция суперкомпенсации). Это дает возможность применять препарат в качестве фармакологического средства, повышающего возможности адаптации в условиях повышенных нагрузок. ☺

ПЕРВЫЙ В РОССИИ ЕЖЕГОДНЫЙ СПРАВОЧНИК

КАЛЕНДАРЬ МЕДИЦИНСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ РОССИИ НА 2012 ГОД

(9-е ИЗДАНИЕ), 3 КНИГИ



ВЫШЕЛ В СВЕТ!

В справочнике представлена информация о медицинских мероприятиях России на 2012 г. с указанием даты и места проведения, а также координат организаторов — книга 1-я (часть 1-я) — ХРОНОЛОГИЯ. ТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО РАЗДЕЛАМ МЕДИЦИНЫ — книга 2-я (часть 2-я). МЕРОПРИЯТИЯ ДВУХ СТОЛИЦ — книга 3-я (часть 3-я).



**ПРИНИМАЮТСЯ ЗАЯВКИ
НА ПРИОБРЕТЕНИЕ
СПРАВОЧНИКА**

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

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



¹ ГУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», г. Самара

² ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава», г. Самара

Проблемы применения антитромбоцитарной терапии в кардиологии

К.м.н. С.В. ГАРЬКИНА¹, д.м.н. Д.В. ДУПЛЯКОВ^{1,2},
д.м.н. Т.В. ПАВЛОВА²

В статье приведен и обобщен ряд положительных результатов клинических исследований применения двойной антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота + клопидогрел) в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Показано, что повысить доступность этого вида терапии в реальной клинической практике может позволить применение качественных генерических препаратов клопидогрела (Плагрил, Dr. Reddy's).

Антитромбоцитарная терапия на сегодняшний день является важнейшим звеном первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Один из наиболее изученных препаратов для антиагрегантной терапии с доказанной клинической эффективностью – ацетилсалициловая кислота (АСК). Во многих клинических исследованиях убедительно показано, что у больных с нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда (ИМ) или у лиц, перенесших ИМ, препарат снижает частоту возникновения новых смертельных и несмертельных коронарных эпизодов [1–3]. Антитромбоцитарная терапия (АТТ) – одно из наиболее активно развивающихся направлений фармакотерапии в кардиологии. В последние годы появляются но-

вые стандарты лечения пациентов с высоким риском тромбоза: им назначается двойная антиагрегантная терапия, включающая как препарат ацетилсалициловой кислоты, так и тиенопирин (клопидогрел). Отметим, что в настоящее время клопидогрел успешно применяется в лечении пациентов с клиническими проявлениями коронарного атеросклероза, в том числе при развитии острых тромботических осложнений. Механизм действия препарата отличается от влияния «классического» антиагреганта – АСК, антитромботический эффект которой ограничивается ингибированием продукции тромбоксана А₂ при отсутствии воздействия на агрегацию тромбоцитов, индуцируемую другими факторами (в частности, аденозиндифос-

фатом (АДФ) и коллагеном) [4]. Клопидогрел, будучи препаратом группы тиенопиридинов, действует на P2Y₁₂-рецепторы тромбоцитов, селективно подавляя их связывание с АДФ и препятствуя активации гликопротеинового рецепторного комплекса П₂/П₃. Соответственно, тромбоциты, подвергшиеся воздействию клопидогрела, становятся невосприимчивыми к стимуляции АДФ, что необратимо подавляет их агрегационную способность в течение всего срока их жизни (7–10 дней) [5].

Доказательства эффективности двойной антиагрегантной терапии были получены, в частности, в ходе исследования COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial), где на примере более 45 000 больных с острым ИМ показано значительное снижение смертности и риска развития осложнений [6]. Частота использования клопидогрела увеличилась после публикации результатов испытаний CLARITY-TIMI (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction), подтвердившего безопасность применения препарата дополнительно к реперфузионной терапии в остром периоде ИМ [7].

В дальнейшем результаты исследования CURE (Clopidogrel in



Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events) с участием 12 562 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST продемонстрировали значительное преимущество двойной антитромбоцитарной терапии в сравнении с изолированным назначением АСК. Относительное снижение риска ИМ, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых причин достигало 20%, причем эффект клопидогрела проявлялся через несколько часов после приема препарата и оставался практически постоянным в течение всего периода наблюдения, составившего в среднем 9 месяцев [8].

В настоящее время принципы антитромботической терапии у больных, перенесших инфаркт миокарда, регламентированы рекомендациями ведущих профессиональных кардиологических сообществ. Согласно этим документам, аспирин должен назначаться на неограниченный период, а клопидогрел – в течение 12 месяцев. Кроме того, двойная антиагрегантная терапия показана всем больным с ОКС вне зависимости от того, реализовался ли он в инфаркт миокарда или нет, а также пациентам, перенесшим ангиопластику с установкой любого типа стента [4, 5, 9–13].

В современной интервенционной кардиологии эра использования клопидогрела началась после публикации результатов рандомизированного исследования CLASSICS (ClopidoGrel ASpirin Stent International Cooperative Study), где были получены доказательства лучшей переносимости клопидогрела в сравнении с тиклопидином в дополнение к АСК при коронарном стентировании и показана возможность безопасного использования нагрузочной дозы препарата [14]. Это позволило сделать вывод о целесообразности замены тиклопидина на клопидогрел в комбинации «аспирин + тиенопиридин», применяемой для профилактики острых тромбозов стентов.

После окончания исследования PCI-CURE были определены показания к применению клопидогре-

ла у больных ОКС без подъема сегмента ST, которым выполнялись процедуры чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Проспективный анализ показал снижение числа случаев развития ИМ и смерти от сердечно-сосудистых причин на фоне комбинированной антитромбоцитарной терапии, включающей клопидогрел, более чем на 31% по сравнению с группой, получавшей монотерапию АСК. В то же время у больных, рандомизированных в группу комбинированной терапии клопидогрелом + АСК, в период до выполнения ЧКВ регистрировалось достоверно меньшее число таких событий, как сумма ИМ и случаев рефрактерной ишемии миокарда, и ИМ отдельно (на 24% и 32%, $p = 0,008$ и $0,04$ соответственно) [15]. Эффективность и безопасность подобной тактики продемонстрирована еще в клиническом исследовании CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation), в котором было достигнуто достоверное уменьшение риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий на фоне приема нагрузочных дозировок препаратов (300 мг клопидогрела и 325 мг АСК) в среднем за 6 часов до выполнения ЧКВ с последующей длительной двухкомпонентной АТТ в течение не менее 1 года [16]. В последнее время разрабатываются более агрессивные схемы медикаментозной терапии пациентов с ОКС с использованием мощных пероральных антитромбоцитарных препаратов, включая прасугрел, тикагрелор, кангрелор и др. Однако более выраженное ингибирование тромбоцитарной активности сопровождается значимым увеличением частоты геморрагических осложнений [17, 18], что во многом ограничивает их рутинное применение.

Все большее значение на современном этапе приобретает проблема резистентности к антитромбоцитарным препаратам, следствием которой является ослабление их эффективности. Следует напомнить, что клопидогрел фармакологически неактивен. Образование его активного метаболита,

который в дальнейшем связывается с тромбоцитарными P2Y₁₂ аденозиновыми рецепторами, происходит в гепатоцитах при участии различных печеночных изоферментов микросомального окисления (главным образом – цитохрома CYP2C19) [19]. Таким образом, интенсивность ответа на терапию клопидогрелом может варьировать у разных пациентов, что связано как с особенностями всасывания препарата, так и с различиями метаболизма, превращения пролекарства в активный метаболит. Возможным подходом к лечению пациентов с низким ответом на антиагрегантную терапию является эскалация поддерживающей дозы клопидогрела до 150 мг в сутки на фоне постоянного мо-

Согласно рекомендациям ведущих профессиональных кардиологических сообществ, аспирин должен назначаться на неограниченный период, а клопидогрел – в течение 12 месяцев. Двойная антиагрегантная терапия показана всем больным с острым коронарным синдромом, а также пациентам, перенесшим ангиопластику с установкой любого типа стента.

нитирования агрегационной функции тромбоцитов. Однако подобная практика имеет некоторые ограничения, поскольку на данный момент неизвестны лабораторные показатели, позволяющие достоверно определить недостаточный ответ на терапию. Как показали недавно проведенные исследования, генетический полиморфизм изофермента CYP2C19 может в определенной степени влиять на эффективность клопидогрела, однако выраженность такого влияния и его клиническое значение требуют дальнейшего изучения [20–22].

Довольно часто причиной несоблюдения рекомендуемого режи-



ма приема клопидогрела является потенциальная вероятность увеличения риска геморрагических осложнений, прежде всего желудочно-кишечных кровотечений. Тем не менее достаточно большое число исследований показало безопасность длительной АТТ с применением клопидогрела у различных групп пациентов. Так, в исследовании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) частота развития желудочно-кишечных кровотечений у больных, получавших клопидогрел, была статистически значимо ниже, чем у больных, принимавших АСК (1,99% по сравнению с 2,66%) [23]. Противоречивые результаты получены в исследовании CURRENT-OASIS (Clopidogrel and aspirin optimal dose Usage to Reduce Recurrent Events / Optimal Antiplatelet Strategy for InterventionS). Комбинированная первичная конечная точка (смерть от сердечно-сосудистого заболевания, инфаркт миокарда или инсульт через 30 дней) для всей популяции при высокодозированном и стандартном режимах клопидогрела не достигла статистически достоверных различий, однако в подгруппе стентированных пациентов анализ показал улучшение прогноза на фоне высоких дозировок клопидогрела. Важно, что подобный режим терапии не

приводил к увеличению частоты развития серьезных, в том числе фатальных, кровотечений по оценочной шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) [24].

Сравнительная безопасность длительного приема тиенопиридинов оценивалась в работе J. Hallas и соавт. (2006), где относительный риск развития кровотечения из верхних отделов ЖКТ при монотерапии клопидогрелом не различался по сравнению с группой, не получавшей антитромбоцитарного лечения [25]. В уже упоминавшемся контролируемом исследовании PCI-CURE после месяца наблюдения в группе клопидогрела было зарегистрировано 15 крупных кровотечений, а в группе плацебо – 14. В исследовании CREDO увеличение числа кровотечений на фоне длительного применения клопидогрела (43 случая против 33 в группе плацебо) также не являлось статистически значимым [15, 16].

Наиболее адекватной превентивной стратегией, направленной на снижение риска геморрагических осложнений у пациентов, длительно получающих комбинированную АТТ, представляется дополнительное назначение антисекреторных препаратов. Опасения исследователей насчет возможного подавления анти-

пидогрела на фоне приема ингибиторов протонного насоса (ИПН), в частности омепразола и эзомепразола, в настоящее время не подтвердились [26].

Так, при ретроспективном анализе результатов исследования CREDO и TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) не было выявлено увеличения частоты тромбозмобилических осложнений вследствие ослабления активности клопидогрела на фоне приема ИПН. Хотя лабораторный анализ показал умеренное снижение антитромбоцитарной активности тиенопиридинов при их комбинации с омепразолом, это не привело к худшим клиническим исходам у больных ОКС с ЧКВ [16, 17]. По данным недавно завершившегося крупного контролируемого исследования COGENT (Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial) также не отмечено клинически значимого неблагоприятного взаимодействия между клопидогрелом и ИПН [27].

Таким образом, проблема возникновения геморрагических осложнений у пациентов с ОКС, особенно в период после хирургической реваскуляризации, связанная с необходимостью постоянного приема антитромботических препаратов, несомненно, является актуальной. В любом случае в реальной клинической практике необходима индивидуальная оценка риска развития кровотечений при назначении длительной комбинированной АТТ и вероятности тромботических осложнений вследствие ее прерывания. У пациентов с нарушениями гемокоагуляции, серьезными кровотечениями в анамнезе или при необходимости постоянного приема не прямых антикоагулянтов предпочтительно выполнение только баллонной ангиопластики или использование металлических стентов без покрытия, что сокращает необходимую длительность приема клопидогрела. При наличии прямых показаний для продолжения двух-

NB

Недавно завершилось рандомизированное клиническое исследование, где оценивалась сравнительная эффективность и безопасность оригинального клопидогрела (Плавикс производства «Санофи-Авентис») и его дженерика – Плагрилла (Dr. Reddy's) – у пациентов высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, ранее не получавших антиагрегантную терапию.

В ходе исследования было установлено, что на фоне приема оригинального и воспроизведенного препаратов динамика изменения показателей агрегации тромбоцитов была сопоставимой. Перекрестное назначение Плагрилла и Плавикса также продемонстрировало терапевтическую эквивалентность данных препаратов. Среди исследуемого контингента больных не было зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с применением обоих препаратов. Дополнительно следует указать, что Плагрил обладал значительными фармакоэкономическими преимуществами в сравнении с оригинальным препаратом.



компонентной АТТ у пациентов с высоким риском развития гастроинтестинальных кровотечений рекомендовано назначение антисекреторных препаратов с профилактической целью [28].

Необходимо отметить, что, кроме потенциального увеличения риска кровотечений на фоне приема клопидогрела, высокая стоимость лечения значительно ограничивает возможности его широкого применения [29]. В настоящее время проводится крупное российское исследование АТЛАНТ (Антиагрегантная Терапия: кЛиническая эффективность и оценка приверженности пациентов, перенесших ОКС и коронаропластику со стентированием, к длительной Терапии), в котором оценивается реальная приверженность пациентов, перенесших ОКС, к двойной антиагрегантной терапии, изучается клиническая эффективность и переносимость препаратов у таких пациентов. Исследование максимально приближено к повседневной клинической практике, его первые результаты уже позволяют отметить достоверное улучшение прогноза пациентов, соблюдающих предписанный режим приема клопидогрела [30].

Однако ситуация с нерегулярным приемом лекарственных средств особенно актуальна в Российской Федерации, так как на сегодняшний день далеко не все пациенты, перенесшие инфаркт миокарда или операцию коронарной реваскуляризации, в полном объеме соблюдают рекомендованные схемы приема антиагрегантов на амбулаторном этапе – реальное количество больных, находящихся на двухкомпонентной АТТ, не превышает 5%, в то время как остальные 95% получают монотерапию АСК [31].

Возможным выходом, способствующим повышению доступности лечения, представляется разработка качественных генерических препаратов клопидогрела, соответствующих по клиническим и фармацевтическим параметрам оригиналу.

Следует помнить, что вся доказательная база по эффективности и

безопасности клопидогрела была получена на оригинальном препарате – Плавиксе, – который официально разрешен к применению с 1997 г. и хорошо изучен в многочисленных многоцентровых клинических исследованиях [6, 15, 16, 23]. В последнее время на фармацевтическом рынке представлено большое количество генерических копий клопидогрела, среди которых восемь были одобрены Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration – FDA). Несомненно, решающим фактором, определяющим выбор качественного дженерика в реальной клинической практике, должна являться подтвержденная фармацевтическая, фармакокинетическая и терапевтическая эквивалентность оригинальному препарату.

Недавно завершилось рандомизированное клиническое исследование, где оценивалась сравнительная эффективность и безопасность оригинального клопидогрела (Плавикс производства «Санофи-Авентис») и его дженерика – Плагрила (Dr. Reddy's) – у пациентов высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, ранее не получавших антиагрегантную терапию. Эффективность препаратов оценивалась по суррогатной конечной точке – уровню снижения агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ в концентрации 5 мкМ, а безопасность изучаемых средств – на основании контроля клиническими осмотрами, общего анализа крови и анализа мочи на скрытую кровь. Исходно группы пациентов не имели отличий по основным гемодинамическим параметрам, возрасту, индексу массы тела и агрегационной активности тромбоцитов [32].

В ходе исследования было установлено, что на фоне приема оригинального и воспроизведенного препаратов динамика изменения показателей агрегации тромбоцитов была сопоставимой. Перекрестное назначение Плагрила и Плавикса также продемонстрировало терапевтическую эквивалентность данных препаратов.

Среди исследуемого контингента больных не было зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с применением обоих препаратов. Дополнительно следует указать, что Плагрил обладал значительными фармакоэкономическими преимуществами в сравнении с оригинальным препаратом. В литературе также имеются сведения о положительном влиянии препарата Плагрил (Dr. Reddy's) на прогноз пациентов с облитерирующими заболеваниями периферических артерий нижних конечностей. В исследовании А.А. Штутина и соавт. (2009) приняли участие 20 пациентов с хронической ишемией артерий нижних конечностей, перенесшие реконструктивные оперативные вмешательства. В первые сутки после операции назначали клопидогрел в дозе 75 мг 2 раза в сутки с дальнейшим снижением дозы до 75 мг 1 раз в сутки с параллельным приемом аспирина в дозе 100 мг в сутки. В результате у всех пациентов отмечена положительная динамика – отсутствие тромботических и эмболических осложнений по данным контрольного УЗДГ-исследования зон реконструкции и ЭхоКГ. Летальных исходов, аллергических реакций на препарат за период исследования также не было отмечено. Целевой показатель АДФ у пациентов исследуемой группы составлял 50–55% (норма 50–75%) [33].

Таким образом, не вызывает сомнений необходимость назначения клопидогрела в дополнение к традиционным антиагрегантам в лечении ОКС, при проведении чрескожных коронарных вмешательств, а также в качестве вторичной профилактики после перенесенного инфаркта миокарда. Проблема выбора между оригинальными препаратами и дженериками неисчерпаема. Для оценки рисков, связанных с заменой брендов на воспроизведенные лекарственные средства, в реальной клинической практике следует опираться на надежные данные об их надлежащем качестве, безопасности и клинической эффективности. ☺



¹ ГУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», г. Самара

² ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава», г. Самара

Новые возможности в профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

Д.м.н. Д.В. ДУПЛЯКОВ¹, д.м.н. Т.В. ПАВЛОВА²

Большинство пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) нуждаются в постоянной антитромботической терапии. «Золотым стандартом» профилактики тромбообразования считаются антагонисты витамина К (АВК).

Необходимость постоянного лабораторного мониторинга и коррекции дозы АВК обусловила поиск альтернативных стратегий. На примере ингибитора тромбина дабигатрана этексилата обсуждаются возможности новых антикоагулянтов в профилактике инсульта и системных тромбоэмболических осложнений, а также вопросы эффективности и безопасности длительного применения дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином у пациентов с ФП.

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных нарушений ритма сердца. Согласно статистическим данным, наиболее серьезным и частым осложнением ФП является тромбоэмболия сосудов головного мозга, механизм формирования которой включает стаз крови в предсердиях, эндотелиальную дисфункцию, а также системную и локальную гиперкоагуляцию [1]. Наличие ФП примерно в 5 раз увеличивает риск кардиоэмболического инсульта, кото-

рый характеризуется более тяжелым течением и выраженной инвалидизацией, чаще рецидивирует и приводит к смерти [2]. В последние годы установлено, что риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) повышается не только при постоянной, но и при пароксизмальной форме ФП. В связи с этим большинство пациентов с ФП нуждаются в постоянной антитромботической профилактике, которая, в отличие от других методов лечения ФП, достоверно снижает общую смертность [3].

До недавнего времени наиболее эффективным средством предотвращения тромбообразования были антагонисты витамина К (АВК), в частности варфарин, который используется в клинической практике более 50 лет. Эффективность препарата имеет серьезную доказательную базу в отношении профилактики ТЭО у больных с ФП. Так, по данным метаанализа R.G. Hart (2007), варфарин на 64% эффективнее плацебо и на 38% эффективнее ацетилсалициловой кислоты (АСК) снижает риск развития инсульта у пациентов с ФП [4]. По данным исследования ACTIVE W (2006), варфарин на 40% превосходит по эффективности сочетание клопидогрела и АСК [5].

Однако для достижения высокой эффективности терапии варфарином следует учитывать целый ряд факторов: на величину эффективной дозы варфарина влияют особенности диеты, расовая принадлежность пациента, сопутствующая лекарственная терапия (статины, амиодарон, противогрибковые и противомикробные препараты), наличие заболеваний печени и почек. Кроме того, чувствительность к варфарину достоверно зависит от генетических особенностей пациента: носительство полиморфизмов в гене цитохрома P450



и гене, кодирующем витамин К-эпоксидредуктазу (VKORC1), оказывает существенное влияние на метаболизм варфарина. Вследствие этого для варфарина характерны выраженная вариабельность индивидуального ответа больного и узкий терапевтический интервал основного действия препарата [6].

Эти особенности фармакокинетики варфарина требуют тщательного контроля за степенью антикоагуляционного эффекта препарата с помощью определения уровня международного нормализованного отношения (МНО). У большинства пациентов границы оптимального диапазона МНО составляют 2,0–3,0. Важность тщательного поддержания целевых значений МНО иллюстрирует тот факт, что в исследовании ACTIVE W варфарин был эффективнее комбинации АСК и клопидогрела только у тех пациентов, у которых МНО находилось в целевом диапазоне более 65% времени.

Однако поддержание терапевтических значений МНО в амбулаторных условиях является сложной задачей даже при условии, что больные, получающие варфарин, находятся под наблюдением врачей в специальных клиниках или участвуют в многоцентровых рандомизированных исследованиях. Согласно данным J. Cleland и соавт. (1996), по результатам семи рандомизированных исследований у больных с ФП в 1/3 случаев интенсивность антикоагулянтной терапии была ниже целевой, а у 5–15% – выше [7]. Е. Нылек и соавт. (1996) установили, что среди больных с неклапанной ФП, которые наблюдались в специальных клиниках, значения МНО были субтерапевтическими (< 2,0) в 48% случаев, превышали терапевтический уровень – в 18% случаев. Лишь в 34% случаев значения МНО находились в терапевтических пределах (от 2,0 до 3,0) [8].

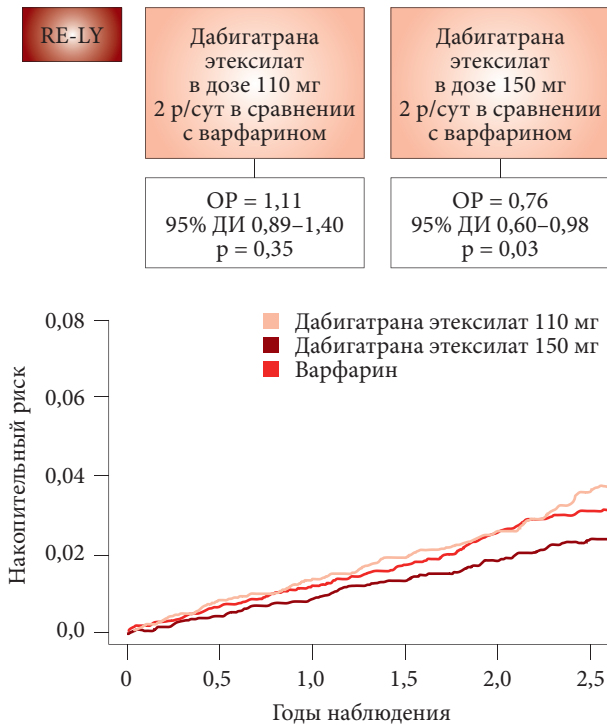
Сложный метаболизм варфарина, обусловливающий необходимость индивидуального подбора дозы и регулярного контроля МНО, а также угроза возможного

кровотечения, вызванного препаратом, действие которого не может быть быстро прекращено, являются основными причинами его недостаточного использования даже при наличии абсолютных показаний. Все вышеизложенное побудило исследователей во многих странах искать альтернативные препараты, обладающие стабильной фармакокинетикой и не требующие контроля степени антикоагуляции. При создании таких препаратов разработчики пытаются достичь «идеальных» свойств, а именно: таблетированная форма, быстрое начало и прекращение действия, широкий терапевтический диапазон и прогнозируемый терапевтический эффект фиксированной дозы препарата. К числу важных свойств относятся отсутствие взаимодействия с пищей и лекарствами, необходимость в лабораторном контроле, а также наличие данных о фармакокинетике препарата у пациентов с нарушением функции почек и печени [9].

Среди новых препаратов, эффективность которых доказана в клинических исследованиях III фазы, следует отметить два пероральных препарата: ингибитор тромбина дабигатран и ингибитор Ха-фактора ривароксабан. Новые антикоагулянты целенаправленно ингибируют один фактор свертывания крови: дабигатран – тромбин, а ривароксабан – Ха-фактор, при этом, в отличие от гепаринов и фондапаринукса, не требуется кофактор антитромбин. Кроме того, дабигатран и ривароксабан, в отличие от гепаринов, не связываются с тромбоцитарным фактором 4, не являются антигенами и, следовательно, не вызывают гепарининдуцированную тромбоцитопению [10–12].

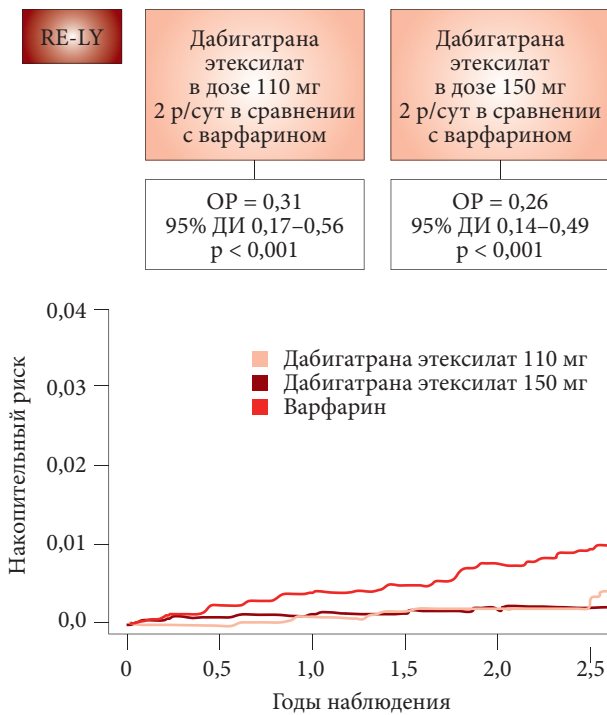
Дабигатрана этексилат, являющийся пролекарством, биотрансформируется в активный компонент дабигатран, который начинает действовать быстро: после приема перорально концентрация действующего вещества достигает максимума через 0,5–2 часа [13]. Дабигатран ока-

зывает множественное влияние на систему гемостаза: связываясь с активным центром тромбина, препарат способен ингибировать как свободный, так и связанный с тромбом фактор IIa, что является важным свойством для обеспечения ограничения дальнейшего роста тромба. Дабигатран подавляет агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином, и дозозависимо ингибирует тромбообразование, стимулированное тканевым фактором в бестромбоцитарной плазме, а также снижает эндогенное образование тромбина. Неоспоримым преимуществом дабигатрана в сравнении с АВК является то, что дабигатран не метаболизируется изоферментами CYP450 и слабо взаимодействует с другими лекарствами. Около 80% препарата выводится из организма через почки, а период его полувыведения из крови составляет от 14 до 17 часов. Прием пищи не влияет на биодоступность дабигатрана; препарат дает прогнозируемый и стабильный антикоагулянтный эффект, поэтому для лечения и профилактики тромбозов и эмболий можно использовать фиксированные дозы без необходимости лабораторного контроля [14]. В 2009 г. на конгрессе Европейского кардиологического общества (ESC) были представлены результаты исследования RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy – «Рандомизированная оценка длительной антикоагулянтной терапии»), в котором изучалась эффективность и безопасность дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином в профилактике инсульта и системных тромбоэмболических осложнений у больных с ФП [15]. Исследование проводилось в 44 странах, в 951 клиническом центре и включало 18 113 пациентов с ФП, имеющих хотя бы один из следующих факторов риска: инсульт или транзиторную ишемическую атаку в анамнезе, фракцию выброса ≤ 40%, недостаточность кровообращения ≥ II ФК (по классификации



ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

Рис. 1. Ишемический/неопределенный инсульт в исследовании RE-LY



ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

Рис. 2. Геморрагический инсульт в исследовании RE-LY

НУНА) в предшествующие 6 месяцев, возраст старше 75 лет. В исследование включались также пациенты в возрасте 65–74 лет при условии наличия сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ) или ишемической болезни сердца (ИБС). В исследование не включали пациентов в течение первых 14 дней после перенесенного инсульта, оставшихся инвалидами в результате инсульта, а также пациентов с пороками сердца. Кроме того, критериями исключения являлись клиренс креатинина менее 30 мл/мин, заболевания печени и беременность.

Пациенты были рандомизированы на три группы. В одной из групп больные открыто (без «ослепления» и плацебо-контроля) получали варфарин, доза которого корректировалась с целью поддержания МНО на целевом уровне (от 2,0 до 3,0). В двух других группах больным «вслепую» назначалась одна из двух доз дабигатрана этексилата, установленных на основании более ранних фаз клинических исследований: 110 мг или 150 мг 2 раза в сутки. Медиана продолжительности лечения и наблюдения составила 2 года. Основными событиями, частоту которых сравнивали в группах больных, были инсульт и системные (артериальные) эмболии. Кроме этого сопоставляли частоту кровотечений, в том числе и внутричерепных, и некоторых других событий (инфаркт миокарда и смертельные исходы).

Ежегодная частота инсульта и/или системных эмболий составила 1,69% в группе варфарина; 1,53% в группе дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 р/сут и 1,11% в группе больных, получавших дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 р/сут. Полупроцентное абсолютное преимущество большей дозы дабигатрана этексилата перед варфарином оказалось статистически значимым: относительный риск составил 0,66 с 95%-ным доверительным интервалом от 0,53 до 0,82 (p < 0,001, исходя из гипотезы превосходства) (рис. 1). Меньшая доза дабигатрана этек-

силата не уступала варфарину: относительный риск составил 0,91 с 95%-ным доверительным интервалом от 0,74 до 1,11 (p < 0,001, исходя из гипотезы неперевосходства).

Дабигатрана этексилат, использованный без какого-либо гемостазиологического контроля, имел преимущество перед дозируемым по результатам определения МНО варфарином в отношении не только профилактики эмболических осложнений, но и геморрагической безопасности: ежегодная частота крупных кровотечений составила 3,36% в группе варфарина, 2,71% – в группе дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 р/сут (p = 0,003), 3,11% – в группе дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 р/сут (p = 0,31). Ежегодная частота геморрагических инсультов составила 0,38%, 0,12% (p < 0,001) и 0,10% (p < 0,001) соответственно (рис. 2). Важным итогом исследования оказалась заметная, хотя и статистически недостоверная, разница в частоте смертельных исходов. За каждый год наблюдения умирали 4,13% больных в группе варфарина, 3,75% – в группе дабигатрана этексилата 110 мг (p = 0,13) и 3,64% – в группе дабигатрана 150 мг (p = 0,051).

Таким образом, применение меньшей дозы дабигатрана этексилата (110 мг 2 раза в сутки) в сравнении с использованием варфарина у больных с ФП сопровождалось сходной частотой инсультов и эмболий, но было более безопасным, учитывая меньшую угрозу геморрагических осложнений, в том числе и внутричерепных кровоизлияний. На фоне использования большей дозы дабигатрана этексилата (150 мг 2 раза в сутки) зарегистрирован меньший риск инсульта и эмболий (по сравнению с варфарином и дозой дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки) при сопоставимой с варфарином частоте крупных кровотечений.

Таким образом, в результате исследования RE-LY удалось найти более эффективный и более безопасный (большая и меньшая дозы дабигатрана этексилата соответственно) подходы



к профилактике ТЭО у больных с ФП, что расширяет возможности антикоагулянтной терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента. Очень важным для широкого применения антикоагулянта является отсутствие необходимости контроля за гемостазиологическими показателями, что может повысить частоту использования дабигатрана этексилата в реальной клинической практике вследствие увеличения приверженности пациентов лечению и числа назначений препарата врачами.

Анализ результатов исследования RE-LY выявил также и несколько нерешенных вопросов антикоагулянтной терапии с использованием дабигатрана этексилата: в отличие от варфарина, новый антикоагулянт необходимо принимать 2 раза в сутки, что, наряду с более частым развитием признаков диспепсии, зарегистрированным в исследовании RE-LY, может повлиять на комплаентность больных. Согласно опубликованным данным, в течение 2 лет наблюдения дабигатрана этексилат прекратили принимать 21%, а варфарин – 16,6% больных, включенных в исследование. Среди побочных явлений в группах дабигатрана этексилата чаще встречалась диспепсия, которая в группах дабигатрана в дозе 110 мг 2 р/сут, дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут и варфарина отмечалась у 707 (11,8%), 688 (11,3%) и 348 (5,8%) больных соответственно ($p < 0,001$ при сравнении с группой варфарина для обеих групп дабигатрана этексилата). Возможно, это нежелательное явление было связано с наличием тартаровой кислоты в оболочке таблетки, которая была добавлена с целью снижения pH и улучшения всасывания дабигатрана этексилата. Повышение кислотности в желудочном содержимом могло быть причиной явлений диспепсии и желудочно-кишечных кровотечений.

Отметим, что протестированный дабигатрана этексилата ксимелагатран был одобрен для применения у больных с ФП на основании результатов исследований, в ко-

торых ксимелагатран сравнивался с варфарином. Ксимелагатран был зарегистрирован в России, однако был отозван с отечественного рынка из-за появившихся сообщений о гепатотоксичности препарата, включая случаи, угрожающие жизни больных. В исследованиях, ставших основанием для регистрации ксимелагатрана, содержались сведения о потенциальной гепатотоксичности препарата: данные лабораторных исследований у значительной части участников показывали повышение активности трансаминаз.

В исследовании RE-LY на основании регулярной оценки активности печеночных трансаминаз не было получено свидетельств гепатотоксичности дабигатрана этексилата. Этот факт должен опровергнуть предположение о том, что негативное влияние на печень – класс-специфическое свойство прямых ингибиторов тромбина. Тем не менее ряд экспертов полагают: довольно короткие сроки исследования RE-LY – 2 года – не дают оснований говорить о долгосрочной безопасности в отношении печеночных эффектов дабигатрана этексилата [9].

Среди других «слабых мест» исследования RE-LY следует назвать некоторые недостатки дизайна – прежде всего, открытое, а не слепое сравнение варфарина и дабигатрана этексилата. Требуется разъяснения и большая, чем при использовании варфарина, частота развития инфаркта миокарда в каждой из групп больных, получавших дабигатрана этексилат, что неизбежно ставит под сомнение целесообразность применения этого препарата у больных с ФП, перенесших инфаркт. Остается нерешенным вопрос об обоснованности перевода больных с ФП, получающих варфарин, на дабигатрана этексилат, а также о возможности использования дабигатрана этексилата у больных с искусственными клапанами, пороком сердца, с острым коронарным синдромом. Среди возможных ограничений широкого и длительного применения дабигатрана этексилата в России может

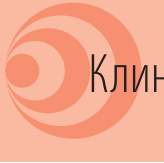
оказаться стоимость препарата. Тем не менее, несмотря на ряд вопросов, которые закономерно возникают у клиницистов и еще ждут своего разрешения, результаты исследования RE-LY впервые за много лет показали возможность использования у больных с ФП антитромботического средства, альтернативного АВК.

Таким образом, результаты исследования RE-LY показали, что новый таблетированный антикоагулянт эффективнее варфарина в отношении профилактики ТЭО у больных с ФП [16]. Важнейшим

Результаты исследования RE-LY показали, что новый таблетированный антикоагулянт эффективнее варфарина в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий. Важнейшим преимуществом дабигатрана этексилата является снижение числа геморрагических инсультов – наиболее опасных осложнений терапии варфарином.

преимуществом дабигатрана этексилата является снижение числа геморрагических инсультов – наиболее опасных осложнений терапии варфарином. Препарат обладает такими преимуществами, как быстрота наступления антикоагулянтного эффекта и отсутствие необходимости постоянного лабораторного контроля. Появление нового антикоагулянта прямого действия дабигатрана этексилата, несомненно, является прорывом в лечении пациентов с ФП, так как впервые для профилактики ТЭО у больных с ФП в арсенале кардиологов и терапевтов появилась альтернатива варфарину. ☺

Литература
→ С. 57–58



¹ ГБОУ ВПО
«Самарский
государственный
медицинский
университет»
Минздравсоцразвития
России, г. Самара

² ГУЗ «Самарский
областной
клинический
кардиологический
диспансер», г. Самара

Бисопролол: области применения в современной кардиологии

Е.А. СУРКОВА¹, д.м.н. Д.В. ДУПЛЯКОВ²

В статье приводятся данные рандомизированных клинических исследований, доказывающих эффективность и безопасность бета-адреноблокатора бисопролола (Конкор) при ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и артериальной гипертензии (АГ) в сочетании с ИБС, перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), ХСН, фибрилляцией предсердий, а также при нарушениях сердечного ритма. Детально обсуждается место бисопролола в профилактике периоперационных ИМ и риска смерти от причин, вызванных сердечно-сосудистыми заболеваниями в интра- и послеоперационном периодах.

Бета-адреноблокаторы (ББ) – группа лекарственных препаратов, которые, связываясь с бета-адренорецепторами, обратимо блокируют воздействие катехоламинов в различных органах. ББ оказывают отрицательный инотропный и хронотропный эффекты, снижают потребность миокарда в кислороде, увеличивают доставку кислорода за счет улучшения коллатерального кровотока и его перераспределения в пользу ишемизированных участков миокарда [1, 2]. Фармакологический эффект препаратов этой группы определяется подтипом бета-адренорецепторов, на которые они воздействуют, и активностью общего симпатического тонуса. Так, ББ оказывают относительно

умеренный эффект на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и сократимость миокарда в покое, но при этом существенно замедляют ритм сердца в состояниях, связанных с активацией симпатической нервной системы (СНС), таких как физические нагрузки, стресс или интраоперационная «катехоламиновая буря».

ББ применяются для лечения ишемической болезни сердца (ИБС) с 1964 г. В 1988 г. английский фармаколог Дж. Блэк (James W. Black) был удостоен Нобелевской премии за работы в области создания ББ [1, 3].

Одним из важнейших свойств современных ББ является кардиоселективность – способность избирательно блокировать бета1-

адренорецепторы миокарда. Этим свойством обладает ряд препаратов, в том числе бисопролол, метопролол, небиволол. Эти лекарственные средства значительно реже, чем неселективные ББ, и лишь в высоких терапевтических дозах вызывают побочные эффекты и поэтому могут применяться у больных с нарушениями периферического кровообращения, а также при обструктивных заболеваниях легких.

Фармакологические свойства бисопролола

Бисопролола фумарат (Конкор) является высокоселективным бета-адреноблокатором. В терапевтических дозах избирательность его действия существенно превосходит таковую метопролола, бетаксолола и атенолола. Так, индекс селективности бисопролола (то есть отношение бета2- к бета1-блокирующей активности) составляет 1:75, что уступает только небивололу – 1:300, в то время как у атенолола и бетаксолола индекс селективности составляет 1:35, у метопролола – 1:20. При этом бисопролол не имеет внутренней симпатомиметической активности и мембраностабилизирующего эффекта. Препарат обладает умеренной способностью растворяться в липидах, быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), не вызывает «эффект первой дозы», способен проникать через гема-



тоэнцефалический барьер (ГЭБ) и в равных пропорциях выводится почками и печенью. Поскольку бисопролол имеет двойной путь выведения, нарушение функции почек почти не влияет на концентрацию препарата в крови; лишь при выраженной почечной недостаточности требуется коррекция дозы препарата. Из-за длительного периода полувыведения из организма – до 10–12 часов – бисопролол назначают 1 раз в день. Пик действия бисопролола достигается через 2–4 часа после приема, продолжительность эффекта сохраняется 24 часа. Прием пищи не влияет на фармакокинетику препарата. Кроме того, бисопролол не взаимодействует с основными препаратами, используемыми для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Зависимость фармакокинетики бисопролола от дозы носит линейный характер, индивидуальные и межиндивидуальные колебания ее невелики, что обеспечивает постоянное и предсказуемое терапевтическое действие препарата [1, 3, 4].

Таким образом, особенности метаболизма бисопролола определяют его клинические преимущества: возможность приема 1 раз в сутки; отсутствие необходимости коррекции дозы при патологии печени и почек, у пожилых пациентов при совместном применении с другими лекарственными препаратами; высокая безопасность лечения пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет (СД), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), нарушения периферического кровообращения.

Клиническая эффективность и показания к применению

Ишемическая болезнь сердца

Одним из важнейших показаний к применению бисопролола (Конкор) является ИБС. Согласно данным обширного (n = 545) многоцентрового контролируемого исследования TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study), бисопролол эффективно устраняет эпизоды преходящей ишемии миокарда у больных стабильной

стенокардией (СС) [5], а также увеличивает вариабельность сердечного ритма [6], что, в свою очередь, способствует улучшению прогноза при ИБС. В ряде крупных клинических исследований также продемонстрирована эффективность бисопролола в профилактике ангинозных приступов [7, 8]. Благодаря менее выраженному (по сравнению с иными бета-адреноблокаторами) влиянию на сократимость миокарда, применение бисопролола может быть предпочтительным при нарушении систолической функции в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ) [9].

По антиангинальной эффективности бисопролол сопоставим с верапамилом [10] и амлодипином [11], он более эффективно предотвращает возникновение ангинозных приступов и в большей степени увеличивает толерантность к нагрузкам, чем изосорбида динитрат (используемый в виде монотерапии) [12] и нифедипин [13]. У больных с СС бисопролол может использоваться не только в виде монотерапии, но и в сочетании с иными антиангинальными средствами.

Не менее важным является применение бисопролола для вторичной профилактики ИМ у стабильных больных с постинфарктным кардиосклерозом. При остром ИМ бисопролол не нашел широкого применения, что, вероятно, связано с необходимостью использования ББ с коротким периодом полувыведения и возможностью внутривенного назначения, учитывая нестабильность гемодинамики у данной категории больных. Тем не менее в настоящее время имеются данные, свидетельствующие об эффективности и безопасности применения бисопролола в острой фазе ИМ [14, 15].

Хроническая сердечная недостаточность

В ряде крупных рандомизированных исследований было продемонстрировано положительное влияние бисопролола на продолжительность жизни пациентов

с ХСН. Одним из первых исследований, в которых изучался эффект бисопролола в терапии ХСН, было исследование CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) [16]. В нем принял участие 641 пациент с ХСН III и IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA и фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 40%. Было продемонстрировано, что бисопролол достоверно влияет на прогноз у пациентов с крайне низкими значениями ФВЛЖ (20% и менее). На фоне терапии бисопрололом также отмечалось снижение ФК ХСН и частоты повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН. В последовавшем за CIBIS исследовании CIBIS II [17] участвовали пациенты с ХСН различной этиологии III и IV ФК по NYHA и ФВЛЖ менее 35%, получавшие бисопролол дополнительно к стандартной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и диуретиками. Исследование CIBIS II было прекращено досрочно, так как при предварительном анализе было установлено высоко достоверное снижение частоты общей смертности и внезапной смерти в группе бисопролола по сравнению с группой плацебо [18]. Следует отметить, что эффект бисопролола не зависел от этиологии сердечной недостаточности и проявлялся у пациентов с различной тяжестью ХСН [18]. При этом влияние бисопролола на выживаемость больных ХСН является статистически достоверным вне зависимости от того, какая максимальная переносимая суточная доза была достигнута в результате титрования [19, 20].

В исследование CIBIS III, в отличие от предшествующих, включались пациенты, которым назначался бисопролол в виде монотерапии, а не в дополнение к стандартной терапии диуретиками и иАПФ. Так, в течение 6 месяцев пациенты одной группы получали монотерапию иАПФ эналаприлом, второй – бисопрололом, затем (с 6-го по 24-й месяц) участникам исследования проводилась комбинированная терапия. Показано, что

кардиология и ангиология

в начале исследования эффективность бисопролола и эналаприла оказалась равноценной, однако через год в группе монотерапии бисопрололом смертность была на 30% ниже, чем в группе эналаприла [21].

Фармакологические эффекты бисопролола при ХСН многообразны: препарат увеличивает фракцию выброса, снижает конечный диастолический и систолический объемы, повышает анаэробный порог, улучшает функцию гипертрофированного миокарда при ХСН ишемической этиологии, снижает концентрацию катехоламинов в плазме крови [22, 23].

Лечение бисопрололом при ХСН должно начинаться с 1/2 терапевтической дозы препарата. В последующем дозу увеличивают не чаще 1 раза в 2 недели, а при плохой переносимости и/или чрезмерном снижении АД – 1 раз в месяц. Таким образом, схема титрации дозы бисопролола у пациентов с ХСН следующая: 1,25 мг – 2 недели; затем 2,5 мг – до 4-й недели; 3,75 мг – до 6-й недели; 5 мг – до 8-й недели; 7,5 мг – до 10-й недели и затем, наконец, – 10 мг к 12-й неделе лечения [24]. Бисопролол, как правило, хорошо переносится больными ХСН [25].

Артериальная гипертензия

Бета-адреноблокаторы относятся к одному из основных классов гипотензивных препаратов, которые имеют ряд преимуществ у пациентов, страдающих АГ в сочетании с ИБС, перенесенным ИМ, ХСН, фибрилляцией предсердий (ФП). Гипотензивное действие бисопролола было продемонстрировано в многочисленных контролируемых клинических исследованиях, где было выявлено, что бисопролол по своему гипотензивному эффекту сравним с другими ББ, в частности, с атенололом [26–28], метопрололом [29, 30], небивололом [31], а в некоторых случаях даже оказывает более выраженный эффект. Бисопролол по своей эффективности сопоставим с препаратами других фармакологических групп, такими как тиазидные диуретики [32, 33], иАПФ каптоприл [34] и эналаприл [35, 36], нифедипин [37]. Многими

исследователями была отмечена высокая эффективность фиксированной комбинации бисопролола в дозе 2,5, 5 или 10 мг в сутки с гидрохлоротиазидом в дозе 6,25 мг в сутки у больных разного возраста [38, 39]. Такая комбинация не уступает по эффективности иным гипотензивным средствам, в частности, амлодипину и эналаприлу [40, 41].

Нарушения сердечного ритма

Бисопролол эффективен в лечении как суправентрикулярных тахикардий, так и желудочковой экстрасистолии [42, 43]. Следует помнить, что бисопролол, как и другие ББ, не блокирует проведение импульса по дополнительным проводящим путям, например при синдроме Вольфа – Паркинсона – Уайта (WPW-синдроме), и поэтому не рекомендован для лечения пациентов с синдромами преэкситации, так как может вызвать тяжелые тахикардии, связанные с формированием быстрого желудочкового ответа, реализующегося через дополнительные проводящие пути [3].

Профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств

Одним из относительно новых направлений применения ББ, в том числе бисопролола, является профилактика периоперационных ИМ и риска смерти от причин, вызванных ССЗ.

Сегодня в мире около 230 млн человек ежегодно подвергаются внесердечным хирургическим операциям. При этом не менее четверти этих вмешательств – абдоминальные, торакальные, сосудистые или ортопедические операции. Около половины оперируемых пациентов относятся к группе старшего возраста, что увеличивает риск развития кардиальных осложнений. Каждый год от 500 до 900 тысяч человек переносят нефатальный ИМ, остановку сердца или умирают от коронарной патологии в интра- или раннем послеоперационном периодах [44, 45]. Среди больных с ИМ после внесердечного хирургического вмешательства уровень больничной смертности

достигает 15–25%. Нефатальный интра- или послеоперационный инфаркт является независимым фактором риска смерти от кардиальных причин или развития повторного ИМ в последующие 6 месяцев [46].

Несмотря на то что проблема периоперационных ИМ была поднята более 50 лет назад, сегодня известно ограниченное число мероприятий с доказанным эффектом снижения частоты развития этого осложнения. Остается дискуссионным вопрос о превентивной коронарной реваскуляризации перед внесердечным хирургическим вмешательством. Хотя число исследований, посвященных этой проблеме, постоянно увеличивается, наиболее влиятельным остается мнение, согласно которому коронарная реваскуляризация перед внесердечным хирургическим вмешательством достоверно не снижает частоту коронарных осложнений последнего и, следовательно, коронарная ангиография и реваскуляризация должны выполняться только в том случае, если они показаны пациенту независимо от факта предстоящей внесердечной операции.

Основными классами препаратов, обладающих доказанным влиянием на частоту развития периоперационных ИМ и риска смерти от причин, вызванных ССЗ, в интра- и послеоперационном периодах, являются бета-адреноблокаторы, статины и дезагреганты [47].

Острый коронарный тромбоз является основной причиной развития «неоперационного» ИМ. У 64–100% пациентов с инфарктом, не связанным с оперативным лечением, происходит разрыв атеросклеротической бляшки с формированием тромба на ее поверхности. Однако патофизиология интра- и послеоперационных ИМ в настоящее время изучена недостаточно. В исследованиях, целью которых являлось выявление причин развития периоперационного ИМ, было показано, что хирургическая травма, анестезия и аналгезия, интубация и экстубация, боль, гипотермия, кровотечение и анемия могут расма-



триваться как острый стресс-тест [46, 48, 49]. Эти факторы способны инициировать повышение уровня катехоламинов и кортизола, воспаление, гиперкоагуляцию, стресс и гипоксию, которые коррелируют с периоперационным увеличением уровня тропонинов, а также с развитием артериальных тромбозов и смертностью.

В результате увеличиваются артериальное давление (АД), ЧСС, сократимость миокарда, напряженность сдвига эндотелия коронарных артерий, содержание свободных жирных кислот и возникает относительный дефицит инсулина. Все эти факторы приводят к увеличению потребности миокарда в кислороде и развитию периоперационной ишемии, что, в свою очередь, тесно коррелирует с частотой возникновения ИМ [48, 50, 51].

Инфаркты миокарда, связанные с хирургическим вмешательством, обычно развиваются в течение 1–4 суток после операции, когда действие анестезии исчезает, а боль, тахикардия, анемия и изменения объема циркулирующей крови еще сохраняются. Описанные факторы становятся еще более значимыми при наличии выраженного атеросклеротического поражения коронарных артерий. В исследовании на животных индуцированная тахикардией ишемия длительностью 1–4 часа при наличии критических стенозов коронарных артерий неизменно приводила к прогрессирующему ухудшению кровотока в субэндокардиальном слое миокарда и диффузному субэндокардиальному некрозу [52].

Гипоксия, которая может развиваться в результате возможной анемии, гипотермии, анестезии и анальгезии, также способна привести к ишемии миокарда, особенно при наличии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий [46].

В двух исследованиях, посвященных патогенезу летальных периоперационных ИМ, было показано, что две трети пациентов, перенесших летальный ИМ, имели значимые стенозы ствола левой коронарной артерии или трехсосудистые поражения [53, 54].

Было также выявлено, что у большинства больных не наблюдалось разрыва атеросклеротической бляшки и только у трети имелся внутрисосудистый тромбоз. Опираясь на эти данные, авторы высказали предположение: большая часть летальных интра- или послеоперационных ИМ развивалась не в результате острого коронарного тромбоза, а как следствие пролонгированного повышения потребности миокарда в кислороде [51].

В отличие от данных вышеописанных исследований, в работе, где пациентам перед выполнением сосудистых операций проводилась коронарная ангиография, было показано, что большинство нефатальных периоперационных ИМ развивается у больных без значительных стенозов коронарных артерий. Эти данные коррелируют с традиционной теорией патогенеза ИМ, согласно которой ведущая роль в развитии кардиальных осложнений отводится разрыву атеросклеротической бляшки и формированию тромба [55].

Тем не менее вполне оправданно предположение, что пролонгированная стресс-индуцированная ишемия миокарда в условиях существующих коронарных стенозов является первичной причиной инфарктов. Повторные короткие эпизоды ишемии могут иметь кумулятивный эффект и в конечном итоге также могут привести к развитию ИМ [50, 56]. В отличие от классического механизма коронарной окклюзии, после разрыва покрышки атеросклеротической бляшки при наличии тяжелой, но стабильной ИБС коронарный тромбоз может стать следствием снижения потока крови в артериях сердца и стаза [50]. Укорочение диастолы при тахикардии вызывает уменьшение времени наполнения коронарных сосудов кровью, а индуцированная ишемией коронарная вазоконстрикция и тенденция к гиперкоагуляции ведут к дальнейшему снижению потока крови по нему [57, 58]. Таким образом, возникающий в интра- или раннем послеоперационном периодах коронаротромбоз – скорее

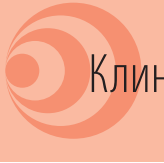
В настоящее время бисопролол (Конкор, Nycomed) имеет широкий спектр показаний к назначению у пациентов кардиологического профиля и активно применяется в современной клинической медицине.

следствие, чем причина пролонгированной ишемии и ИМ.

Исходя из современных представлений о патогенезе периоперационной ишемии и ИМ, профилактическое лечение больных с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) должно быть направлено, прежде всего, на подавление «нейрогуморального взрыва».

Возможности предоперационного назначения ББ изучались в ряде многоцентровых рандомизированных исследований. Два исследования из двенадцати проводились с бисопрололом [59, 60]. Целевую группу составили пациенты с промежуточным и высоким риском послеоперационных осложнений в зависимости от типов хирургического вмешательства, а также наличия ИБС и других факторов риска периоперационных кардиальных осложнений. В одном из рандомизированных исследований – DECREASE (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography), включавшем 112 больных с высоким риском развития кардиальных осложнений, которым выполнялись сосудистые операции, – было продемонстрировано, что частота кардиальной смерти и ИМ в группе пациентов, принимавших бисопролол (5–10 мг/сут за 30 дней до операции), была достоверно ниже, чем у больных, получавших стандартную терапию (3,4% против 34%) [59].

В более позднем рандомизированном исследовании DECREASE IV (2009) [61], включавшем 1066 пациентов со средним кардиальным риском, было показано, что частота достижения комбинированной



конечной точки – смерти от сердечных причин и нефатального ИМ в периоперационном периоде – была достоверно ниже в группе терапии бисопрололом (Конкор, Nycomed), чем в группе плацебо (2,1% против 6,0%).

Выполненные метаанализы также подтвердили достоверное снижение развития периоперационной ишемии миокарда, ИМ, а также сердечно-сосудистой смерти у пациентов, принимающих ББ [63–68]. Опираясь на эти данные, эксперты Американской коллегии кардиологов (ACC) и Американской ассоциации сердца (АНА) включили ББ в число препаратов первого ряда в рекомендации по периоперационному кардиологическому ведению пациентов при некардиологических операциях [44, 45]. Кроме того, Агентство исследований и оценки качества медицинского обслуживания (Agency for Healthcare Research and Quality, США) в 2001 г. определило периоперационное применение ББ у больных среднего и высокого риска как «несомненный способ повышения безопасности лечения», а Национальный форум качества (National Quality Forum, США) разместил информацию об использовании ББ в информационном бюллетене, в котором содержится 30 рекомендаций по повышению безопасности оказа-

ния медицинских услуг (30 Safe Practices for Better Health Care. Fact Sheet).

Вместе с тем имеются данные о различном влиянии терапии бисопрололом на частоту периоперационных кардиальных осложнений в зависимости от исходного кардиального риска пациента. Так, в исследовании Р.К. Lindenauer и соавт. [62] бисопролол достоверно снижал риск развития ИМ и смерти от ССЗ в течение 30 суток после операции только у пациентов с исходным высоким кардиальным риском – 3 по индексу Lee, а при значении индекса Lee от 1 до 2 достоверной разницы получено не было.

В исследовании Е. Voersma и соавт. [60] было продемонстрировано достоверное снижение частоты периоперационных кардиальных осложнений в группе пациентов высокого кардиального риска, у которых, по данным стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) с добутамином, появлялись новые зоны нарушения регионарной сократимости миокарда ЛЖ в 4 и менее сегментах. При этом в небольшой подгруппе пациентов, продемонстрировавших более выраженные изменения при стресс-ЭхоКГ (5 сегментов и более), достоверных различий по частоте кардиальных осложнений в группе терапии бисопрололом и плацебо получено не было.

Показано, что для достижения благоприятного влияния ББ на кардиальные исходы операций необходимо начинать терапию как минимум за 7 суток до хирургического вмешательства, продолжать весь послеоперационный период, титровать дозу до достижения целевой ЧСС (60 уд/мин) и отменять препараты постепенно [47]. Кроме того, положительный эффект ББ, очевидно, связан с их способностью подавлять неблагоприятные последствия воздействия чрезмерных симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему, уменьшая тем самым потребность миокарда в кислороде. Однако ББ не способны повлиять на другие механизмы патогенеза периоперационных ИМ, например, на гипер-

коагуляцию или воспаление, что в определенной степени ограничивает их возможности.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC), назначение ББ (в частности, бисопролола) показано:

1) пациентам с достоверной ИБС или ишемией миокарда, индуцированной в ходе предоперационного нагрузочного теста (класс I, уровень В);

2) в случае планируемой операции высокого риска (класс I, уровень В);

3) пациентам, принимавшим ранее ББ из-за наличия ИБС, АГ, нарушений ритма сердца (класс I, уровень С) [47].

Наш собственный опыт периоперационного применения бисопролола в отделении хирургической ангионеврологии клиник Самарского государственного медицинского университета насчитывает более 700 пациентов с гемодинамически значимыми атеросклеротическими поражениями сонных артерий, которым выполнялись реконструктивные операции на артериях брахиоцефальной зоны. Более 60% этих пациентов имели клинические проявления ИБС, перенесенный ИМ в анамнезе или положительный стресс-тест. На фоне терапии бисопрололом частота развития больших кардиальных осложнений составила менее 1%. При этом необходимо отметить, что при правильном титровании дозы бисопролола нами не были зафиксированы такие неблагоприятные эффекты, как выраженная брадикардия или гипотония в интраоперационном периоде, что свидетельствует о хорошей переносимости, эффективности и безопасности препарата у данной категории больных.

Таким образом, бисопролол (Конкор, Nycomed) является препаратом, который обладает внушительной доказательной базой, высокой эффективностью и установленной безопасностью. В настоящее время бисопролол имеет широкий спектр показаний к назначению у пациентов кардиологического профиля и активно применяется в современной клинической медицине. ☺

Литература
→ С. 58–61

NB

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC), назначение бета-адреноблокаторов (в частности, бисопролола) показано:

- пациентам с достоверной ИБС или ишемией миокарда, индуцированной в ходе предоперационного нагрузочного теста (класс I, уровень В);
- в случае планируемой операции высокого риска (класс I, уровень В);
- пациентам, принимавшим ранее бета-адреноблокаторы из-за наличия ИБС, АГ, нарушений ритма сердца (класс I, уровень С).

Конкор®

бисопролол 2,5 – 5 – 10 мг

Однократный прием для лечения АГ, ИБС и ХСН

Сделай первый шаг к кардиопротекции



Конкор® Кор – специальная форма для лечения ХСН

- Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН¹
- Высокая степень безопасности у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов^{2,3}
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью⁴

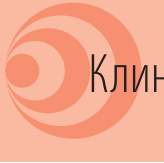
Сокращенная информация по назначению: Конкор®/бисопролол. Регистрационный номер: П N012963/01. **Состав:** 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит активное вещество – бисопролола фумарат (2:1) – 5 мг. Дозировки: 2,5 мг*; 5 мг; 10 мг. **Фармакотерапевтическая группа и свойства:** бета1-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. **Показания к применению:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (стенокардия), хроническая сердечная недостаточность. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, кардиогенный шок, атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), тяжелые формы бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитомы (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы). **Способ применения и дозы:** Конкор® следует принимать один раз в сутки. Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок. **Артериальная гипертензия и стабильная стенокардия:** начальная доза составляет 5 мг препарата 1 раз в день. Максимально рекомендованная доза составляет 20 мг в сутки. **Хроническая сердечная недостаточность:** начальная доза составляет 1,25 мг один раз в день. Максимально рекомендованная доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день. **Побочные действия:** возможно развитие головокружения, головной боли, депрессии, бессонницы, брадикардия, усугубление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, особенно у пациентов с ХСН, нарушение AV-проводимости; ортостатическая гипотензия, тошнота, рвота, диарея, запор, мышечная слабость, судороги мышц, бронхоспазм, реакции гиперчувствительности. **Особые указания:** лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. При прекращении лечения дозу следует снижать постепенно. Полная информация по препарату и противопоказаниям содержится в инструкции по медицинскому применению. * показание ХСН

1. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9-13. 2. Janka H.U. et al. J Cardiovasc Pharmacol 1986;8[suppl 11]:96-9. 3. Van de Ven L. et al. VASA 1994; 23,4: 357-362. 4. Инструкция по применению.

На правах рекламы. Рег. ул. МЗ РФ П № 012963/01. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усаева, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625; www.bisoprolol.ru; www.nycomed.ru. Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011



Nycomed: a Takeda Company



Возможности диагностики вазоспастической стенокардии

Д.м.н. Д.В. ДУПЛЯКОВ

В статье дается сравнительная характеристика неинвазивных тестов в диагностике вазоспастической стенокардии. Показана зависимость конечного результата теста от клинической тяжести процесса, локализации спастических сегментов и степени атеросклеротического поражения коронарных артерий. Наиболее высокой чувствительностью и специфичностью обладают стресс-эхокардиография с гипервентиляцией и холодной пробой.

В 1959 г. М. Принцметал (Myron Prinzmetal) описал вариантную стенокардию, клинические проявления которой существенно отличались от классической стенокардии напряжения Гебердена (W. Heberden), и связал ее возникновение с временными изменениями тонуса коронарных артерий [1]. В целом до сегодняшнего дня эти представления не претерпели существенных изменений. Под «коронарным спазмом» подразумевается преходящий стеноз эпикардиальной коронарной артерии (артерий) за счет повышения ее тонуса, приводящий к значительному ограничению коронарного кровотока и в финале – к развитию ишемии миокарда [2].

Можно признать доказанной тесную связь между коронарным спазмом и атеросклерозом – даже в ангиографически не измененных коронарных артериях внутрикоронарный ультразвук обнаруживает атеросклеротические бляшки различной степени выраженности практически во всех спастических сегментах [3]. В качестве возможных медиаторов спазма рассматриваются серотонин, лейкотриены, гистамин, тромбосан А2, не исключается и влияние эндо-

телиальной дисфункции коронарных артерий [2–4].

«Золотым стандартом» диагностики вариантной стенокардии считается эргоновиновый тест, однако, как и все инвазивные процедуры, он сопряжен с риском осложнений [5]. По этой причине предпринимаются попытки разработать надежный неинвазивный тест [6, 7]. Цель данного обзора – показать возможности неинвазивной диагностики вазоспастической стенокардии.

Гипервентиляция

Гипервентиляционный тест (ГВ) широко используется в кардиологии [8–10]. В лабораториях нагрузочного тестирования его выполнение предшествует стресс-тесту для снижения вероятности ложноположительного результата (преходящие изменения сегмента ST-T во время форсированного дыхания, аналогичные возникающим во время нагрузки) [8, 11]. Форсированное дыхание с частотой 30/мин в течение 5 минут сопровождается немедленным в течение первой минуты) повышением частоты сердечных сокращений (ЧСС) в среднем на 30%. В дальнейшем существенной динамики ЧСС не отмечается. Систолическое и диа-

столическое артериальное давление (АД) достигает своих максимальных значений к 5-й минуте [8]. Нарушения реполяризации на ЭКГ развиваются приблизительно у 15% здоровых лиц, в основном у женщин. Преобладают различные изменения зубца Т, гораздо реже отмечается депрессия ST (около 10% всех нарушений реполяризации) [11].

Другим применением ГВ-пробы является диагностика коронарного спазма. Классическим примером служит исследование К. Nakao и соавт. [9], спланированное по строгим критериям. В 1-й группе из 206 пациентов с подтвержденным ацетилхолином коронарным спазмом ГВ-тест был положительным у 127 пациентов (подъем сегмента ST наблюдали у 111, депрессию – у 15 и еще в одном случае отмечали появление негативного зубца U). В то же время ни у одного из 183 пациентов 2-й группы (коронарный вазоспазм не подтвержден данными ангиографического исследования) не было получено никаких электрокардиографических признаков ишемии миокарда во время гипервентиляции. Таким образом, чувствительность теста с гипервентиляцией составила 62% при 100%-ной специфичности. Авторы показали прямую зависимость результата ГВ-теста от тяжести процесса: пациенты с частыми стенокардитическими приступами (≥ 5 в неделю), а также приступами, сопровождавшимися развитием тяжелых нарушений ритма и проводимости (АВ-блокада II–III степени, ЖТ), и многососудистым спазмом в 3 раза чаще имели положительный ответ. Использование ГВ в качестве стресс-агента повышает чувствительность радионуклидной вентрикулогра-



фии [6] и перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [12, 13] в диагностике коронарного вазоспазма, особенно в случае минимальных изменений на ЭКГ. Чувствительность метода зависит от локализации спазма, составляя для передней межжелудочковой ветви 75%, правой коронарной артерии – 71%, а для огибающей артерии – только 50% [13].

Комбинированные пробы

S. Sueda и соавт. [14–16] разработали новый неинвазивный протокол диагностики коронарного спазма. Первоначально пациенту предлагали выполнить стандартную ГВ-пробу, за которой немедленно следовал симптом-лимитированный нагрузочный тест на велоэргометре с начальной нагрузкой 25 Вт и ежеминутным инкрементом в 25 Вт. При сравнении чувствительности отдельно каждого метода (чистая ГВ, нагрузочный тест) с их комбинацией получили 15, 40 и 84% соответственно [14]. Внутрикоронарная инфузия ацетилхолина имела чувствительность, эквивалентную новому тесту [15]. Высокая диагностическая ценность предложенного протокола в последующем была подтверждена скинтиграфией миокарда с ²⁰¹Tl [16].

Не менее распространенным тестом на вазоспазм является холодовая проба [17, 18]. Она заключается в погружении руки пациента в холодную воду (5 °C) на 1–2 минуты с одновременной регистрацией ЭКГ и измерением АД по традиционным правилам нагрузочного тестирования. Использование этой пробы для подтверждения коронароспазма основывается на гипотезе превалирования дисфункции вегетативной нервной системы и увеличении тромбоксана A₂, как причины развития данного патологического процесса [18, 19].

У здоровых лиц стимуляция симпатической нервной системы в ответ на воздействие холода приводит к дилатации коронарных артерий и увеличению коронарного кровотока [20–22]. Перенесенный инфаркт миокарда или его прямая реваскуляризация сопровождаются достоверными изменениями параметров ве-

гетативной нервной системы [23, 24]. Как показали исследования японских авторов, последовательное выполнение обоих тестов (ГВ и холодового) повышает чувствительность каждого из них в отдельности в диагностике коронароспазма [25]. Первоначально проводится 6-минутная ГВ с частотой 30 дыхательных движений в минуту с непрерывным мониторингом ЭКГ и АД, затем сразу следует стандартная 2-минутная холодовая проба. Тест считается положительным, если на ЭКГ регистрируется подъем сегмента ST $\geq 0,1$ мВ.

Стресс-эхокардиография

Использование эхокардиографического контроля значительно повышает чувствительность описанного выше комбинированного (ГВ + холод) теста [26, 27]. Y. Hirano и соавт. [27] обследовали 46 пациентов с вазоспастической стенокардией, подтвержденной внутрикоронарным введением ацетилхолина. Многосудистый спазм был диагностирован с помощью стресс-эхокардиографии (СЭхоКГ) у 26 пациентов и у 23 во время ангиографии. Нарушения локальной сократимости появлялись раньше изменений на ЭКГ и/или возникновения стенокардитического приступа. Отмечалась хорошая корреляция между индуцированными зонами асинергии и зонами кровоснабжения заинтересованными артериями. В сравнении с ацетилхолином чувствительность, специфичность и диагностическая ценность комбинированного метода в диагностике коронароспазма составили 91, 90 и 91% соответственно. Каких-либо серьезных побочных эффектов во время проведения теста отмечено не было.

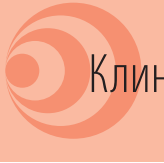
Высокими показателями чувствительности и специфичности (91% и 88% соответственно) обладает и СЭхоКГ с эргоновином [28]. J.K. Song и соавт. провели обследование 80 пациентов. Наличие коронароспазма подтверждали введением эргоновины в ходе ангиографического исследования. В ходе СЭхоКГ общая доза эргоновины составила 0,35 мг. Элевация сегмента ST отмечалась только у 38% пациентов с нарушениями

локальной сократимости. Введение эргоновины не спровоцировало развития фатальных аритмий или инфаркта миокарда. Считается, что эргоновиновая СЭхоКГ является надежным диагностическим методом скрининга при подозрении на коронароспастический генез стенокардии у пациентов с отрицательным результатом электрокардиографического или скинтиграфического нагрузочных тестов.

Добутаминовая СЭхоКГ уже давно доказала свою незаменимость в диагностике ишемии миокарда и определении его жизнеспособности. Гораздо меньше известно о ее возможностях в диагностике вазоспастической стенокардии. Существуют только единичные работы, посвященные этой теме [29–31]. Наибольшее число наблюдений (51 пациент) представлено в работе H. Kawano и соавт. [29]. В анамнезе у всех в покое отмечали стенокардитические боли с элевацией сегмента ST. Ангиографически пациенты имели «чистые» коронарные артерии и положительный ответ на введение ацетилхолина. Добутамин-СЭхоКГ проводилась по стандартному протоколу (до 40 мкг/кг/мин). Подъем сегмента ST с развитием нарушений локальной сократимости возник только у 7 из 51 пациента (13,7%). Во всех случаях появление асинергии миокарда предшествовало развитию стенокардии и изменениям сегмента ST. Таким образом, показана возможность провокации коронароспазма в ходе СЭхоКГ с добутамином, хотя и с низкой чувствительностью.

Заключение

Учитывая достаточно высокую чувствительность и специфичность неинвазивных тестов, в первую очередь СЭхоКГ с гипервентиляцией и холодовой пробой, в диагностике вазоспастической ишемии миокарда, можно рекомендовать их широкое использование в повседневной клинической практике. Вместе с тем следует помнить о показанной выше зависимости конечного результата теста от клинической тяжести процесса, локализации спастических сегментов и степени атеросклеротического поражения коронарных артерий. ☺



ГУЗ «Самарский
областной
клинический
кардиологический
диспансер»,
г. Самара

Значительное укорочение интервала QT (приобретенный синдром укороченного интервала QT) после проведения трансторакальной кардиоверсии у пациента с гемодинамически нестабильной желудочковой тахикардией вследствие острого коронарного синдрома

Д.м.н. Д.В. ДУПЛЯКОВ, к.м.н. Е.Р. ПЕРУНОВА, к.м.н. Н.В. ЛАПШИНА

Описан клинический случай кратковременного развития синдрома укороченного интервала QT после проведения трансторакальной кардиоверсии.

Общепризнано, что интервал QT на ЭКГ отражает продолжительность электрической систолы желудочков. На длительность интервала QT оказывают влияние многие факторы, но главным образом частота сердечных сокращений (ЧСС). Считается, что интервал QT находится в пределах нормы, если его длительность не превышает $\pm 15\%$ значения, рассчитанного для соответствующей ЧСС. При этом, как правило, резкие изменения ЧСС не сопровождаются немедленными изменениями длительности интервала QT [1]. Из других факторов, влияющих на длительность интервала QT, следует выделить возраст, пол (у мужчин и у детей интервал QT несколько короче,

чем у женщин), а также размеры камер сердца, изменение положения тела и некоторые другие [2]. В течение многих десятилетий наибольшее клиническое значение, в связи с плохим прогнозом, уделялось синдрому удлинённого интервала QT. К наиболее распространённым причинам удлинения интервала QT относят генетические аномалии. Кроме этого, в литературе описано около десятка других этиологических факторов, в том числе прием лекарственных препаратов (полный их перечень можно найти на сайте www.drug.org).

Значительно более редким феноменом является укорочение интервала QT. Короткий интервал QT наблюдается в ранней фазе ре-

поляризации, то есть в ситуации, когда зубец T начинается сразу же после комплекса QRS, а сам сегмент ST часто отсутствует [1]. Интервал QT также может укорачиваться на фоне лечения препаратами дигиталиса, действие которых заметно уже в терапевтических дозах и становится более выраженным в случае интоксикации [2]. Гиперкальциемия и гиперкалиемия, гипертермия, ацидоз, снижение функции щитовидной железы, а также повышение тонуса блуждающего нерва могут сопровождаться укорочением интервала QT [3–6]. Есть данные, что интервал QT у пациентов с идиопатической фибрилляцией предсердий (ФП) короче, чем у здоровых лиц [7]. В 2000 г. был описан синдром укороченного интервала QT, который считается генетической аномалией с высоким риском развития семейной формы ФП и/или внезапной смерти или обмороков. Электрокардиографически и электрофизиологически он характеризуется укорочением интерва-

ла QT менее 320 мс, укорочением эффективных рефрактерных периодов предсердий и желудочков и высокой вероятностью развития желудочковых тахикардий при проведении программированной стимуляции [8, 9].

В мае 2007 г. в Самарский областной клинический кардиологический диспансер (СОККД) был госпитализирован мужчина 54 лет. В 1998 г. он перенес инфаркт миокарда. Лекарственные препараты принимал нерегулярно: эпизодически использовал Триметазидин МВ, Рибоксин, статины, кишечнорастворимый аспирин. Ранее эпизодов нарушений ритма сердца, потерь сознания не фиксировалось. Семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, внезапной смерти и обморокам неясной этиологии также не отягощен.

В течение двух недель, предшествовавших госпитализации, у пациента появилась клиника прогрессирующей стенокардии, боль он купировал нитратами. Непосредственно в день поступления во время ходьбы возникла интенсивная, длительная боль за грудиной, которая уже не купировалась нитратами. Был доставлен в СОККД с диагнозом «острый коронарный синдром» (ОКС). На этапе скорой помощи использовался только аспирин и Нитроспрей.

В приемном покое, во время регистрации ЭКГ, внезапно потерял сознание. На ЭКГ (рис. 1, скорость регистрации 50 мм/сек) первоначально регистрировался синусовый ритм с ЧСС 60 уд/мин и длительностью интервала QT 380 мс (QTc 380 мс), желудочковыми куплетами и триплетами. Очередная экстрасистола спровоцировала пароксизм желудочковой тахикардии. Немедленные реанимационные мероприятия, в том числе двукратная кардиоверсия, привели к восстановлению сердечной деятельности с ритмом ФП со средней ЧСС 84 уд/мин (рис. 2). В этот момент длительность интервала QT уменьшилась до 280 мс.

После восстановления ритма пациент был доставлен в отделение реанимации, где проводилась

стандартная терапия ОКС, включая инфузию лидокаина. Период, в течение которого наблюдалось укорочение интервала QT, не превышал полутора часов, затем величина интервала QT вновь стала соответствовать норме (рис. 3). Каких-либо изменений со стороны электролитов крови (калий 3,8 ммоль/л; натрий 136 ммоль/л; хлор 99 ммоль/л; кальций 2,54 ммоль/л), а также других биохимических показателей (общий билирубин 11 мкмоль/л, общий белок 72 г/л, мочевины 4,3 ммоль/л, фибриноген 3,25 г/л, ПТИ 102%, мочевины 8,42 ммоль/л, ЛДГ 491 МЕ/л, ГБДГ 330 МЕ/л, КФК 305 МЕ/л, МВ-КФК 44,4 МЕ/л, общий холестерин 207 мг/л, триглицериды 172 мг/л, ЛПВП 49 мг/л, ЛПНП 156 мг/л) отмечено не было. ВОАК-гемоглобин 133 г/л, эритроциты $4,4 \times 10^{12}$, СОЭ 3 мм/ч, лейкоциты $12,1 \times 10^9$. Дальнейшее течение инфаркта миокарда было без особенностей, и пациент успешно был выписан на санаторный этап реабилитации.

Хорошо известно, что у части пациентов кардиоверсия, в том числе после разряда имплантированного кардиовертера-дефибриллятора, может сопровождаться появлением элевации или депрессии сегмента ST [10, 11]. Однако в доступной литературе нам не удалось обнаружить описаний случаев кратковременного развития синдрома укороченного интервала QT.

На наш взгляд, наиболее вероятной причиной столь резкого укорочения интервала QT у нашего пациента явились генетические изменения, причем при отсутствии семейного анамнеза это может быть de novo мутация KCNQ1 каналов, которая приводит к укорочению длительности потенциала действия как предсердий, так и желудочков. Слабым косвенным подтверждением этой гипотезы может служить развитие у пациента после кардиоверсии ритма ФП, являющейся патогномоничной для синдрома укороченного интервала QT. Следует отметить, что несколько ранее К.А. Marill и соавт. описа-

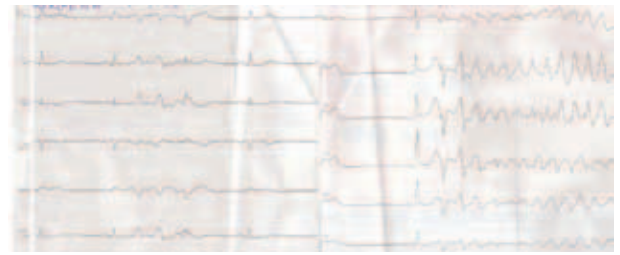


Рис. 1. Развитие пароксизма желудочковой тахикардии (QTc 380 мс)

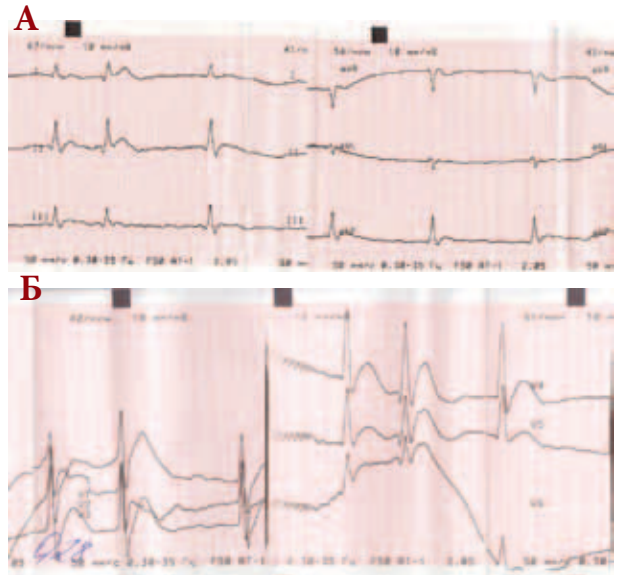


Рис. 2. Резкое укорочение длительности интервала QT (280 мс) после проведения кардиоверсии (А, Б)

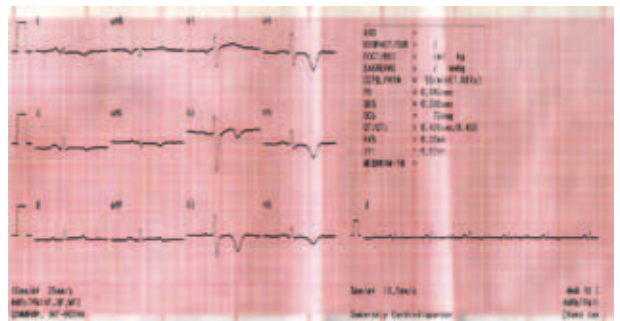


Рис. 3. Восстановление нормальной длительности интервала QTc (406 мс)

ли похожую ситуацию у пациента с синдромом Бругада [12]. И в их случае электрокардиографическая картина синдрома впервые проявилась после ночного эпизода ФЖ (также успешно купированной трансторакальной кардиоверсией), развившейся, как полагали первоначально, вследствие острого коронарного синдрома. ☺

Литература
→ С. 63



Больной с выраженной коморбидностью. Стратегия и тактика терапевта

В рамках VI Национального конгресса терапевтов – 2011 состоялся симпозиум «Больной с выраженной коморбидностью. Стратегия и тактика терапевта», организованный компанией «Берлин-Хеми / Менарини Фарма Гмбх». Заявленная в названии мероприятия проблема является одной из самых актуальных в современной практической медицине.

Даже если есть возможность привлечения для консультации узких специалистов (кардиолога, нефролога, гастроэнтеролога, эндокринолога и др.), разработкой общей лечебной стратегии с учетом особенностей конкретного пациента занимается врач-терапевт.

При этом с увеличением среднего возраста в популяции количество «сложных» пациентов, страдающих целым рядом сопутствующих заболеваний, с каждым годом становится все больше.

О стратегиях ведения таких больных, позволяющих минимизировать риски нежелательных явлений, рассказали ведущие представители российской медицины.



Профессор Г.П. Арутюнов

Заведующий кафедрой терапии ГОУ ВПО «РГМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, д.м.н., профессор Г.П. АРУТЮНОВ начал свое выступление с описания процессов, протекающих в организме

Нейрогормональная блокада у больных с ХБП

любого больного с атеросклерозом. Для начала он обратил внимание слушателей на непрерывность этих процессов, составляющих так называемый атеросклеротический континуум (рис. 1). Он начинается в момент воздействия тех или иных факторов риска, а заканчивается смертью пациента вследствие острой или хронической сердечной недостаточности. При этом важно понимать, что первые этапы заболевания делятся на протяжении десятилетий, а последние занимают дни или месяцы.

Постепенно происходят и патологические изменения в почках: сначала почечный кровоток нарушен в незначительной степени, но по мере прогрессирования заболевания развивается внутривеночковая гипертензия, снижение плазмотока и другие нарушения.

Сердечно-сосудистые заболевания и патология почек развиваются параллельно, что обусловлено сходными факторами риска, среди

которых наиболее значимыми являются возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия и семейный анамнез. Однако, как отметил Г.П. Арутюнов, среди терапевтов распространено мнение, что заболевания почек находятся в компетенции нефролога, и консультировать больного по данным вопросам должен узкий специалист. Это не соответствует действительности: пациентов, у которых скорость клубочковой фильтрации (СКФ) превышает 30 мл/мин, консультируют врачи первичного звена, терапевты и семейные доктора. При этом они, разумеется, обязаны сделать все возможное, чтобы СКФ как можно дольше не падала до 30 и менее мл/мин.

Чтобы достичь этой цели, врачу необходимо, прежде всего, четко понимать, что такое хроническая болезнь почек (ХБП) и какие действия необходимо предпринимать на каждой стадии данного заболевания. Профессор Г.П. Арутюнов

Симпозиум компании
«Берлин-Хеми / Менарини Фарма ГмБХ»

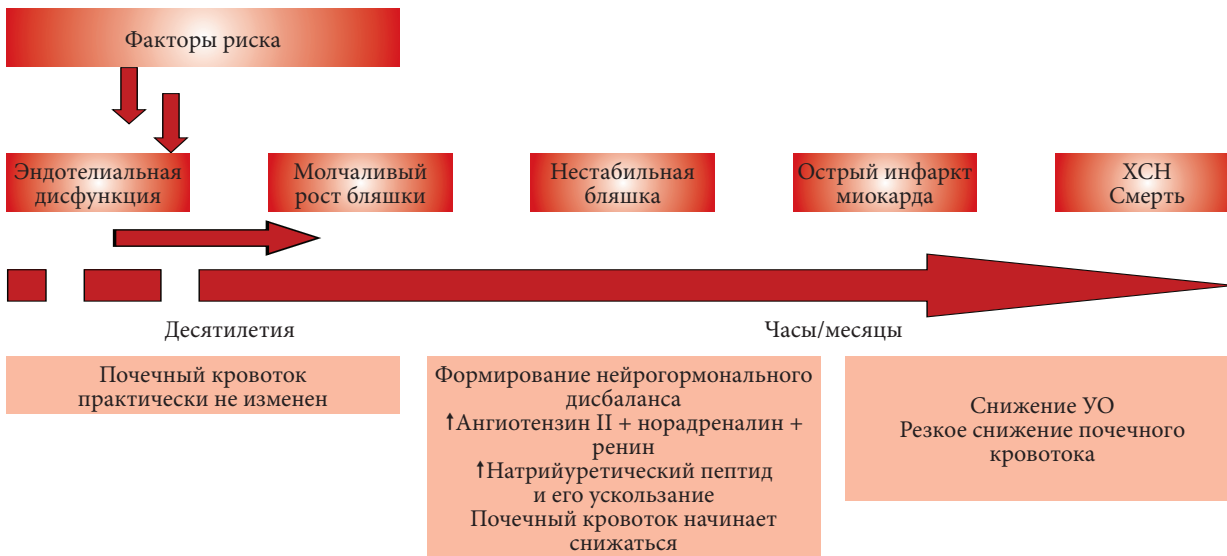


Рис. 1. Атеросклеротический континуум

так охарактеризовал ХБП: «Любое поражение почек продолжительностью более трех месяцев с возможностью прогрессирования до терминальной почечной недостаточности». Нетрудно предположить, что причины развития ХБП могут быть самыми разными. В этой связи возникает вопрос: есть ли смысл объединять целую группу заболеваний с различной этиологией в нозологическую единицу? Оказывается, есть. По мнению Г.П. Арутюнова, целесообразность такого объединения обусловлена общим характером планирования мер профилактики и лечения, включая гемодиализ. Снижение СКФ у больного ХБП независимо от этиологии диктует необходимость применения комплекса мер, направленных на уменьшение риска ССЗ, коррек-

цию анемии, нутритивного статуса, фосфорно-кальциевого гомеостаза, контроля АД. Одним из ключевых показателей функции почек является скорость клубочковой фильтрации (табл. 1). Она может быть рассчитана по классической формуле Кокрофта – Голта или по одной из более современных и сложных формул, таких как MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), но в любом случае терапевт должен владеть хотя бы одним методом расчета СКФ. К сожалению, даже при своевременном проведении лечебно-профилактических мероприятий у больного с ХБП снижение скорости клубочковой фильтрации и увеличение интенсивности протеинурии прогрессируют, что обусловлено гибелью почечных

клубочков. Спазм выносящей артериолы приводит к тому, что кровь накапливается в петлях клубочка и разрывает их. Однако гибелью одного-единственного клубочка дело не ограничивается: кровь, которая раньше проходила через погибший клубочек, теперь перераспределяется по соседним, увеличивая давление в них, что также ведет к их гибели. Патологические изменения в клубочках приводят к тому, что альбумин фильтруется в первичную мочу, именно поэтому микроальбуминурия может рассматриваться как один из факторов, указывающих на наличие заболевания почек. В следующей части своего выступления профессор Г.П. Арутюнов подробно рассказал о трех важнейших механизмах, определяющих

Таблица 1. Классификация тяжести ХБП, разработанная Национальным почечным фондом США (National Kidney Foundation)

Стадия	Признаки
1	Признаки поражения почек, в том числе изменения мочи, или данные визуализирующих методов исследования при нормальной или повышенной СКФ ≥ 90 мл/мин
2	Признаки поражения почек при СКФ 60–89 мл/мин
3	СКФ 30–59 мл/мин
4	СКФ 15–29 мл/мин
5	СКФ < 15 мл/мин. Терминальная почечная недостаточность



VI Национальный конгресс терапевтов

возникновение и развитие ХБП. Во-первых, тонус приносящей артерии клубочка регулируется адеинозом, и у людей, страдающих ХСН, АГ или СД, эта артерия расширяется, что приводит, в свою очередь, к увеличению количества поступающей в клубочек жидкости. Во-вторых, высокий уровень ангиотензина II, характерный для пациентов с ХСН, АГ или СД, обуславливает спазм выносящей артерии. И, наконец, нельзя забывать о том, что у пациентов с данными заболеваниями количество альфа-

рецепторов в приносящих и выносящих артериях намного превышает количество бета-рецепторов, что приводит к выраженному спазму, снижению кровотока и плазмотока. Повышение же уровня адреналина снижает натрийурез и повышает интенсивность реабсорбции. Этот патологический механизм включается, как только частота сердечных сокращений начинает превышать 72 уд/мин.

Итак, роль нейrogормонов, будь то ангиотензин II, ренин, альдостерон или норадреналин, в нарушении

кровотока внутри почки огромна. А значит, лечение пациента, страдающего ХБП, предполагает коррекцию уровня этих веществ, в частности, с помощью препаратов, относящихся к группе ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и к группе антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА). Эти средства неоднократно изучались в ходе крупных и небольших исследований, и их нефропротективное действие можно считать доказанным (табл. 2, 3). Однако, говоря об иАПФ, профес-

Таблица 2. Фармакологические свойства отдельных ингибиторов АПФ

Препарат	Время полувыведения, ч	Почечная элиминация, %	Стандартная доза, мг/сут/кратность приема	Доза при ХПН (СКФ 10–30 мл/мин), мг/сут/кратность приема
Ингибиторы, содержащие сульфгидрильную группу				
Беназеприл	11	85	2,5–20/2	2,5–10/2
Каптоприл	2	95	25–100/3	6,25–12,5/3
Зофеноприл	4,5	60	7,5–30/2	7,5–30/2
Ингибиторы, содержащие карбоксильную группу				
Цилазаприл	10	80	1,25–5/1	0,5–2,5/1
Эналаприл	11	88	2,5–20/2	2,5–20/2
Лизиноприл	12	70	2,5–10/1	2,5–5/1
Периндоприл	> 24	75	4–8/1	2/1
Квинаприл	2–4	75	10–40/1	2,5–5/1
Рамиприл	8–14	85	2,5–10/1	1,25–5/1
Спироприл	1,6	50	3–6/1	3–6/1
Трандолаприл	16–24	15	1–4/1	0,5–1/1
Ингибиторы, содержащие фосфинильную группу				
Фозиноприл	12	50	10–40/1	10–40/1

Таблица 3. Фармакокинетические показатели АРА II. Необходимость коррекции стартовой дозы при нарушенной функции почек

Препарат	T, час	Почечная экскреция, %	Стандартная доза, мг/сут/кратность приема	Доза при ХПН (СКФ 10–30 мл/мин), мг/сут/кратность приема
Валсартан	6–7	30	80–160/1–2	Необходим контроль креатинина сыворотки при ККр < 10 мл/мин
Ирбесартан	11–15	20	150–300/1	Нет
Кандесартан	4/9–29	33	4–16 мг/1	Да 4 мг/сут при СКФ < 30 мл/мин
Лозартан	2/6–9	43	50–100/1–2	Нет
Олмесартан	14–16	40	20–40/1	Да Снижение стартовой дозы при ККр < 30 мл/мин
Телмисартан	9–17	2	40–80/1	Нет
Эпросартан	5–9	37	600–800/1–2	Нет

Симпозиум компании «Берлин-Хеми / Менарини Фарма ГмБХ»

сор Г.П. Арутюнов подчеркнул, что не все представители препаратов данной фармакологической группы в одинаковой степени выводятся через почки. Минимальный показатель почечной элиминации у трандолаприла – 15%, у спироноприла и фозиноприла – 50%, все остальные ингибиторы АПФ выводятся через почки в большей степени, что, безусловно, должно приниматься во внимание при назначении пациентам с низкой СКФ. Назначая пациенту тот или иной препарат, следует помнить о нежелательных явлениях, возникающих на фоне его приема. Так, прием любого иАПФ приводит к повышению азотемии, а у пациента с ХБП препарат накапливается в организме. Так, при СКФ < 30 мл/мин концентрация эналаприла повышается в 1,9 раза, а лизиноприла – в 2,4 раза. Очевидно, что назначение этих препаратов требует индивидуальной коррекции доз в зависимости от возраста пациента, СКФ и других показателей. Если же доза не была уменьшена, прием иАПФ приведет к протеинурии и росту азотемии. По мнению Г.П. Арутюнова, выходом из этой ситуации является назначение больным с серьезными поражениями почек препаратов с двойным путем выведения, элиминирующихся не только через почки, но и через ЖКТ. К таким средствам относится, например, зофеноприл.

В целом же, отметил профессор Г.П. Арутюнов, у больных с ХСН терапия иАПФ приводит к снижению риска нарушения функции почек в следующих случаях:

- при наличии сахарного диабета;
- в комплексной терапии с бета-адреноблокаторами;
- при уровне фракции выброса (ФВ) более 40%.

К сожалению, снижение скорости клубочковой фильтрации – необратимый процесс, поэтому целью терапии должно быть не поддержание СКФ на том уровне, который наблюдался у больного на первичном приеме, а замедление прогрессирования ХБП.

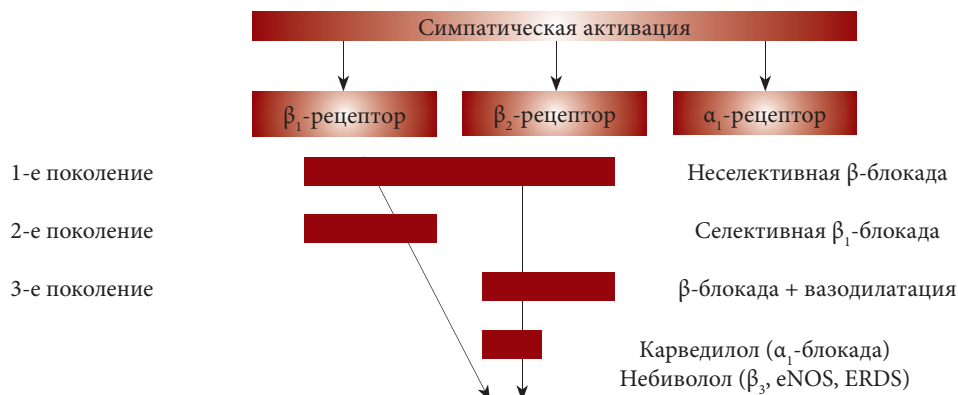


Рис. 2. Принцип действия бета-адреноблокаторов разных поколений

Далее профессор Г.П. Арутюнов остановился на аспектах применения бета-адреноблокаторов у больных с ХБП, что до сих пор вызывает определенные сложности у многих терапевтов. По мнению докладчика, решая вопрос о назначении пациенту ингибитора АПФ или бета-адреноблокатора, необходимо опираться на данные доказательной медицины. Так, в исследовании SIBIS III было показано, что назначение бета-адреноблокатора пациентам с нарушенной функцией почек не привело к ухудшению состояния.

Следует также помнить, что в последнее время появился еще один способ влияния на функцию почек – через бета-3-рецепторы. В этой связи необходимо отметить препарат Небиволол, относящийся к III поколению бета-адреноблокаторов (рис. 2).

Очень важным представляется тот факт, что Небиволол обладает выраженным сосудорасширяющим действием, которое не связано с бета-блокирующей активностью препарата, – данный механизм осуществляется за счет высвобождения эндотелий-зависимого релаксирующего фактора (EDRF). Под воздействием Небиволола увеличивается синтез оксида азота (NO).

Еще одной важной особенностью Небиволола является то, что действующее вещество препарата представлено рацематом, смесью L- и D-изомеров, обладающих раз-

личными фармакодинамическими свойствами. Вследствие этого Небиволол не вызывает повышения общего периферического сопротивления сосудов, а напротив, снижает его, а также увеличивает ударный объем и сердечный индекс, улучшает диастолическую функцию левого желудочка.

У больных с нарушениями функции почек Небиволол не вызывает дальнейшего ухудшения и, что особенно важно, снижает риск смерти. Завершил свое выступление профессор Г.П. Арутюнов рассказом о роли антагонистов кальция в нефропротекции. Недавно появился еще один препарат данной группы, лерканидипин, обладающий выраженным и длительным вазодилатирующим действием. Он обладает антиатеросклеротическими свойствами, отличается высокой сосудистой селективностью и – что немаловажно – открывает приносящую почечную артерию, что, в свою очередь, приводит к увеличению СКФ, почечного кровотока и снижению почечного сосудистого сопротивления.

В заключение Г.П. Арутюнов еще раз напомнил слушателям о важной роли хронической болезни почек в структуре коморбидности. О проблеме ХБП нельзя забывать, тем более что сегодня существует целый ряд препаратов, способных не просто улучшить жизненный прогноз, но и отсрочить начало гемодиализа у пациентов с сочетанной патологией.



VI Национальный конгресс терапевтов

Влияние хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на выбор антигипертензивной терапии



Профессор С.Р. Гиляревский

Профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ГОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития России, д.м.н. С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ начал свое выступление с освещения экономических вопросов лечения артериальной гипертензии (АГ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Действительно, оба этих заболевания входят в перечень десяти нозологий,

лечение которых требует наибольших затрат. Дело в том, что и АГ, и ХОБЛ являются очень распространенными заболеваниями, последней страдают от 4 до 8% населения. Более того, по мере увеличения доли лиц пожилого возраста в популяции (а эта тенденция характерна для всех развитых стран) количество больных будет неуклонно расти. Аналогичная тенденция наблюдается и в отношении АГ: среди лиц, достигших 70-летнего возраста, распространенность АГ составляет 60–70% (рис. 3). Нетрудно догадаться, что у большого количества пациентов наблюдается сочетание этих патологий – АГ и ХОБЛ, а значит, проблема поиска антигипертензивного препарата, который можно использовать у лиц с ХОБЛ, оказывается очень актуальной.

На сегодняшний день в распоряжении врачей имеются 5 основных классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина II. Однако, когда

речь заходит о безопасности назначения каких-либо препаратов из этого списка пациентам с ХОБЛ или бронхиальной астмой, в первую очередь говорят о бета-адреноблокаторах. Традиционно считается, что применение препаратов этой группы может ухудшить бронхиальную проходимость. До появления современных бета-адреноблокаторов эта проблема действительно была актуальна, однако сейчас она разрешилась: появились высокоселективные бета-адреноблокаторы и бета-адреноблокаторы с вазодилатирующим эффектом. С тех пор было проведено большое количество исследований, показавших, что на фоне приема таких препаратов, как Небиволол, бронхиальная проходимость не нарушается.

Кроме того, более поздние исследования установили, что на эффективность бета-адреноблокаторов очень сильно влияет курение (рис. 4).

Объясняется это просто: на фоне курения у пациентов увеличивается концентрация адреналина, что уничтожает эффект от приема неселективных адреноблокаторов или адреноблокаторов с недостаточной селективностью. Эта информация особенно важна для российских терапевтов, поскольку в нашей стране курят до 60% мужчин и около 20% женщин, причем, по некоторым прогнозам, доля женщин-курильщиц будет возрастать.

Профессор С.Р. Гиляревский отметил, что вышеизложенные негативные факты относятся только к препаратам с недостаточной селективностью. В 2005 г. было опубликовано исследование R.C. Hermida и соавт., в котором сравнивалась эффективность применения Небиволола у разных групп пациентов в зависимости от статуса курения: никогда не куривших пациентов,

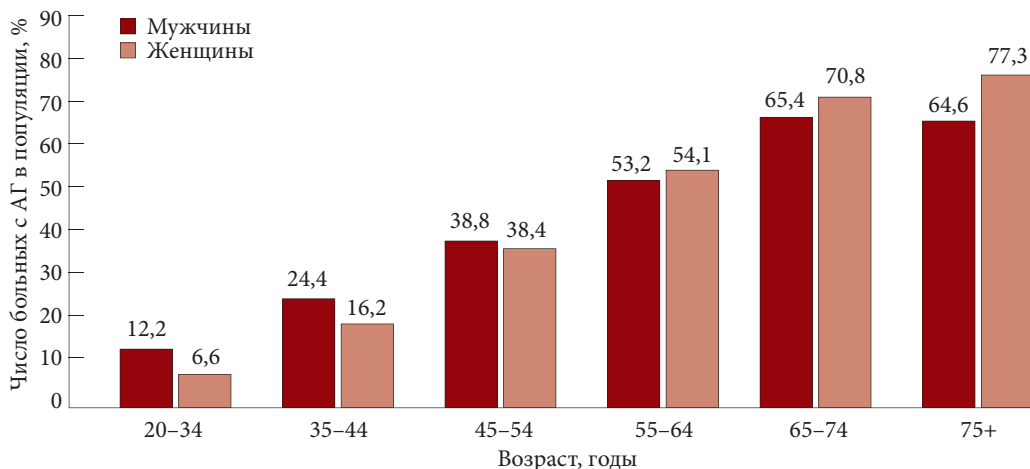


Рис. 3. Распространенность артериальной гипертензии в разных возрастных группах*

* Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association // Circulation. 2011. Vol. 123. № 4. P. e18–e209.

Симпозиум компании
«Берлин-Хеми / Менарини Фарма ГмБХ»

бывших курильщиков и курящих в настоящее время. Оказалось, что принципиальной разницы между этими тремя группами не наблюдается (рис. 5).

Более того, благодаря стимуляции синтеза оксида азота Небиволол в определенной степени нивелирует отрицательные эффекты курения. Вообще проблема табакокурения тесно взаимосвязана с ХОБЛ, так как курение приводит к воспалению в легочной системе, что, в свою очередь, провоцирует развитие осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. На риск смерти от ССЗ также влияет снижение $ОФВ_1$, наблюдаемое у курильщиков (рис. 6).

Еще одним фактором, связывающим ХОБЛ и ССЗ, который отметил С.Р. Гиляревский, является увеличение жесткости артерий, развивающееся на фоне обструктивных явлений в дыхательных путях. Именно жесткостью артерий во многом определяется так называемый сосудистый возраст, комплексный показатель состояния кровеносной системы пациента. Очевидно, что чем эластичнее артерии, тем «моложе» сердечно-сосудистая система больного. И тут на помощь опять приходят бета-адреноблокаторы III поколения, уменьшающие жесткость артерий и снижающие давление в аорте.

В завершение своего выступления профессор С.Р. Гиляревский привел данные сравнительного исследования, в ходе которого Небиволол сравнивался с классическим препаратом метопролола сукцинатом. Оба препарата эффективно снижали АД в плечевой артерии, однако эффект от применения Небиволола оказался более стабильным, к тому же отсутствовала тенденция к увеличению давления в аорте. Эти данные, по мнению С.Р. Гиляревского, являются весомым аргументом в пользу выбора антигипертензивного препарата из группы бета-адреноблокаторов для применения в реальной клинической практике.

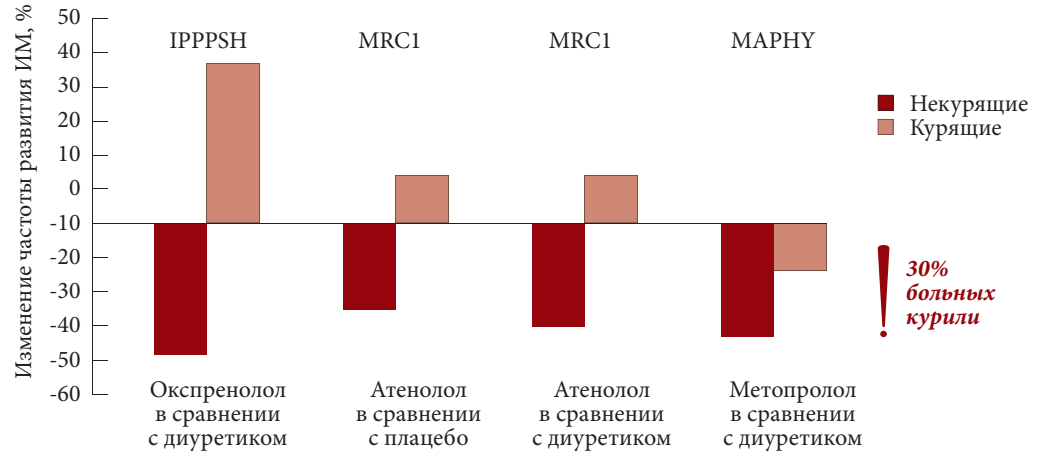


Рис. 4. Влияние курения на эффективность бета-адреноблокаторов*

* Cruickshank J.M. Are we misunderstanding beta-blockers // Int. J. Cardiol. 2007. Vol. 120. № 1. P. 10–27.



94 больных с нелеченой АГ 1–2 ст. (48 мужчин, 46 женщин), возраст $42,1 \pm 11,7$ года.

Рис. 5. Эффективность антигипертензивной терапии Небивололом 5 мг в зависимости от курения*

* Hermida R.C., Calvo C., Ayala D.E., Covelo M., Rodriguez M., Lopez J.E. Administration time-dependent effects of nifedipine GITS on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension // Am. J. Hypertens. 2005. Vol. 18. Suppl. 4. P. 62A–63A.

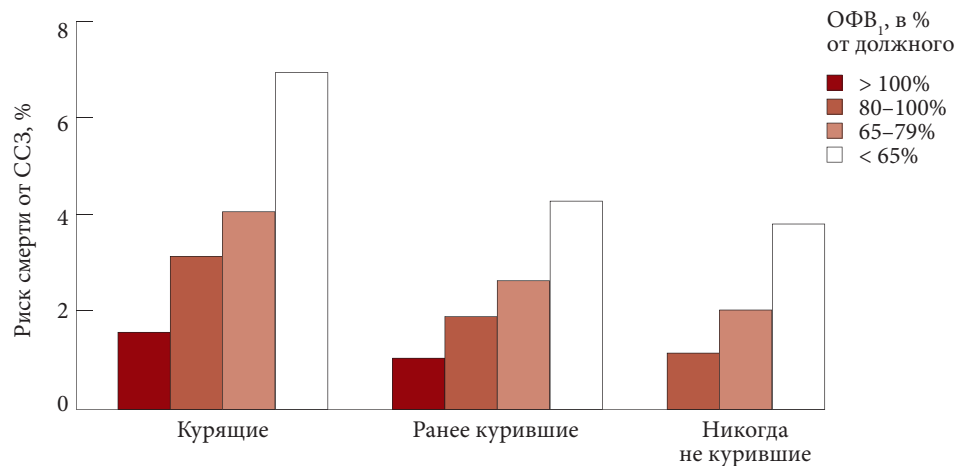


Рис. 6. Связь между снижением $ОФВ_1$ и смертностью от ССЗ*

* Tockman M.S., Comstock G.W. Respiratory risk factors and mortality: longitudinal studies in Washington County, Maryland // Am. Rev. Respir. Dis. 1989. Vol. 140. № 3. Suppl. 2. P. S56–S63.



VI Национальный конгресс терапевтов

Особенности ведения пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями



Профессор М.Г. Глезер

Как отметила в начале своего доклада профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. М.Г. ГЛЕЗЕР, кардиологам и терапевтам чаще всего приходится иметь дело с кардиологическими пациентами пожилого возраста: молодые люди редко посеща-

ют врачей с профилактической целью. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается в старших возрастных группах: по статистике, среди 40-летних 1 инсульт приходится на 1000 человек, среди 60-летних – 1 на 100, а в возрастной группе от 86 лет и старше инсульт поражает каждого тридцатого.

Итак, проблема лечения ССЗ у пожилых очень актуальна, однако лечение этой категории пациентов сопровождается рядом сложностей. По мнению профессора М.Г. Глезер, значительная их часть обусловлена невозможностью установить доверительные отношения, контакт с больным. Имеет значение также определенная консервативность, присущая пожилым людям (они предпочитают опираться на уже имеющийся жизненный опыт и зачастую противятся любым нововведениям). Кроме того, одни пациенты склонны скрывать имеющиеся у них проблемы со здоровьем (не хотят «жаловаться»), другие же буквально вываливают на врача огромное

количество жалоб, разобраться с которыми чрезвычайно сложно.

Помимо сложностей в общении существуют объективные трудности в ведении пожилых пациентов. Клиническая картина у них часто стертая, симптомы выражены не так явно, как у молодых. Отличается и фармакокинетика препаратов, нарушаются процессы их выведения из организма, колеблется чувствительность к тому или иному препарату.

И, наконец, очень серьезной проблемой, характерной для пожилых пациентов, является полиморбидность: наличие 5–6 хронических заболеваний, что затрудняет выбор препарата. Кроме того, одно из наиболее распространенных среди лиц старшего возраста заболеваний, артериальная гипертония, также отличается рядом особенностей. Для таких больных характерна повышенная жесткость сосудов, у них часто встречаются изолированная систолическая АГ, высокое пульсовое АД, ортостатическая гипотония, а также нежелательные явления при использовании любой лекарственной терапии. Кроме того, АГ у пожилых пациентов часто сочетается с сахарным диабетом, ИБС и другими сопутствующими заболеваниями.

Однако все вышесказанное не означает, что терапия АГ у пожилых пациентов невозможна или нерезультативна. Профессор М.Г. Глезер привела данные нескольких масштабных исследований, демонстрирующих влияние антигипертензивной терапии на исходы артериальной гипертонии у пожилых пациентов (рис. 7).

Для лечения АГ у пациентов старшего возраста с успехом применяются бета-адреноблокаторы и диуретики. Антагонисты кальция, по мнению М.Г. Глезер, также могут применяться для лечения данной категории больных, од-



Рис. 7. Влияние антигипертензивной терапии на исходы у пожилых пациентов с АГ

Небилет®

Небиволол 5 мг № 14, 28



Преимущество препарата Небилет® перед «традиционными» β -адреноблокаторами – ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ



НЕБИЛЕТ® – β_1 -адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами



Рекомендован как препарат первой линии для лечения АГ*



Рекомендован для пациентов с АГ с метаболическим синдромом и высоким риском развития СД*



Улучшает метаболические параметры у пациентов с СД типа 2**



Не вызывает развития новых случаев СД типа 2***



* Рекомендации по лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC), 2007.

** Schmidt A. C. et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO study. Clin Drug Invest. 2007; 27: 841–849.

*** Flather M. D. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005; 26: 215–225.



VI Национальный конгресс терапевтов

нако предпочтение в этом случае следует отдавать препаратам II и III поколений. Одним из таких препаратов является лерканидипин. Препарат обладает доказанной эффективностью в снижении систолического и диастолического АД (в исследовании SONORT было показано, что эффективность сохранялась на протяжении всего периода испытания, от 6 до 24 месяцев). Лерканидипин эф-

фективен при изолированной систолической гипертензии (рис. 8), что особенно важно, так как данная разновидность АГ чаще приводит к развитию гипертрофии левого желудочка, ретинопатии, протеинурии и других осложнений. Кроме того, лерканидипин обладает нефропротективным действием, он способен достоверно увеличивать почечный кровоток и препятствует сужению просвета мелких почечных артерий. Доказано нейропротективное действие лерканидипина: на фоне приема данного препарата в сочетании с эналаприлом у пациентов отмечалось улучшение когнитивных функций (рис. 9). Затем профессор М.Г. Глезер перешла к описанию другого препарата, который с успехом применяется в лечении АГ у пожилых пациентов, – олмесартана, подчеркнув, что в последнее время арсенал лекарственных средств, способных эффективно и достаточно безопасно снижать артериальное давление у больных старшей возрастной группы, расширился. А значит, необходимо использовать новые возможности для продления качественной жизни пожилых людей, отметила в заключение М.Г. Глезер.

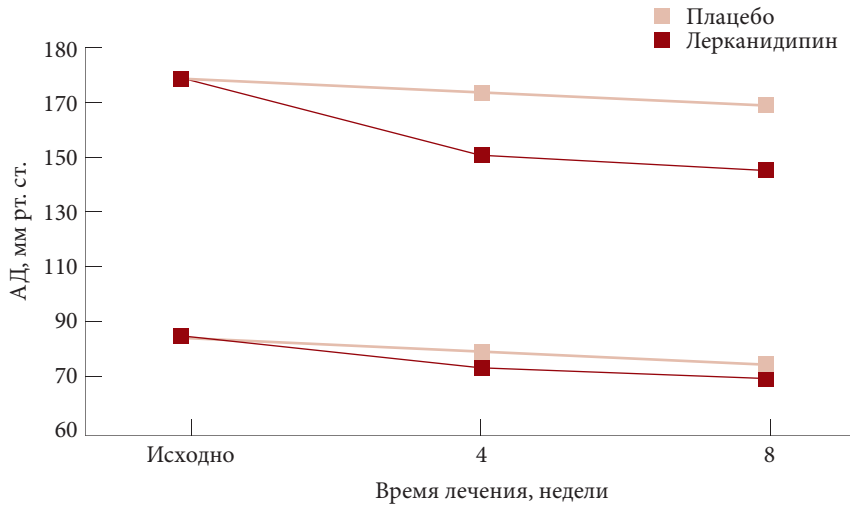
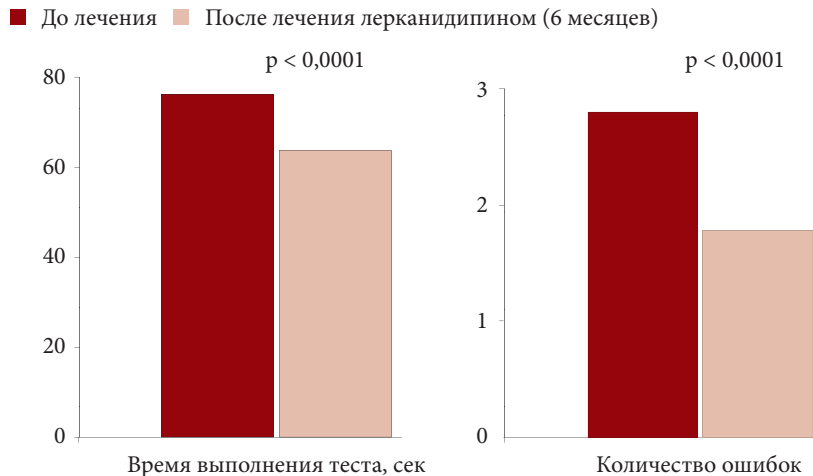


Рис. 8. Эффективность лерканидипина у пожилых пациентов с изолированной систолической гипертензией*

* Barbagallo M., Barbagallo Sangiorgi G. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension // Aging (Milano). 2000. Vol. 12. № 5. P. 375–379.



467 пациентов, из них 56% – лица старше 60 лет. 78% пациентов получали монотерапию лерканидипином, 20% – комбинированную терапию лерканидипином в сочетании с эналаприлом или доксазозином.

Рис. 9. Оценка изменения внимания, концентрации, психомоторной функции по Trail Making Test A (TMT-A) при лечении лерканидипином*

* Tisaire-Sánchez J., Roma J., Camacho-Azcargorta I., Bueno-Gómez J., Mora-Maciá J., Navarro A. Assessment of cognitive function in patients with essential hypertension treated with lercanidipine // Vasc. Health Risk Manag. 2006. Vol. 2. № 4. P. 491–498.

Заключение

Сегодня принято считать, что никаких глобальных открытий в медицине и в фармакологии в ближайшее время ожидать не придется. Однако по мере накопления знаний об этиологии и патогенезе заболеваний появляются новые лекарственные средства и подходы к лечению давно открытых болезней. Хотя многие из этих заболеваний по-прежнему неизлечимы, тем не менее, благодаря современным препаратам и основанным на принципах доказательной медицины подходам к лечению, у врачей появилась возможность отдалить наступление серьезных осложнений на долгие годы. ☺

Всероссийский конгресс «Детская кардиология 2012»



Москва, 4–5 июня 2012 г.

Организаторы конгресса «Детская кардиология 2012»: ВОО «Ассоциация детских кардиологов России», ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздравсоцразвития России, Комитет общественных связей Правительства Москвы, Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации и Департамент здравоохранения города Москвы.

Целью конгресса является объединение специалистов на основе профессионального роста, освещение и широкое внедрение передовых медицинских технологий, обобщение опыта российской и мировой детской кардиологии в диагностике, лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний детского возраста, обсуждение приоритетных направлений развития детской кардиологии, организационных вопросов помощи детям с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, основной стратегии развития детской кардиологической службы на современном этапе.

Тематика конгресса «Детская кардиология 2012»:

- Современные методы диагностики в детской кардиологии
- Клиническая аритмология детского возраста
- Врожденные пороки сердца у детей
- Легочная гипертензия у детей
- Болезни миокарда у детей
- Детская ревматология
- Хроническая сердечная недостаточность
- Основные подходы к антикоагулянтной терапии
- Трудный диагноз (разбор клинических случаев)
- Дискуссионные вопросы в детской кардиологии
- Мастер-классы ведущих российских и зарубежных специалистов

В программе конгресса – школы для специалистов: школа по проблеме нарушений сердечного ритма, посвященная 15-летию юбилею Федерального детского центра аритмий, и школа по проблеме легочной артериальной гипертензии.

В рамках конгресса пройдут юбилейные чтения, посвященные памяти профессора Белоконов Натальи Алексеевны.

Срок представления тезисов – до 15 апреля 2012 г.

Оргкомитет конгресса «Детская кардиология 2012»:

**125412, Москва, Талдомская ул., д. 2, ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии»
Минздравсоцразвития России, оргкомитет конгресса «Детская кардиология 2012».**

Место проведения:

Москва, ул. Новый Арбат, 36. Здание Правительства Москвы, Большой конференц-зал.

**Телефон: (495) 483-21-01, факс: (495) 483-11-01, www.cardio-rus.ru, e-mail: metod@pedklin.ru;
rgac@pedklin.ru – организационные вопросы, arcentr@mail.ru – тезисы.**



**МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ИНДУСТРИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
«МЕДИЦИНА-2012»**

ГК «ПРЕЗИДЕНТ-ОТЕЛЬ»
МОСКВА

24-25
М А Я
2012

WWW.FORUMZDRAV.RU



Международная конференция
индустрии здравоохранения
«Медицина-2012»



Открытый Диалог
Группа Компаний

Организатор Конференции: Тел.: (499) 500-80-05; (495) 287-88-77; e-mail: orgcom@od-group.ru; www.od-group.ru



Литература

Е.Л. БУЕВЕРОВА, О.М. ДРАПКИНА, И.Р. ПОПОВА, В.Т. ИВАШКИН
Особенности липидного профиля при метаболическом синдроме

1. *Mamedov M.N., Suslonova N.V., Lisenkova I.Yu., Tokareva Z.N., Evdokimova A.A., Shalnova S.A., Oganov R.G.* Metabolic syndrome prevalence in Russia: Preliminary results of a cross-sectional population study // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2007. Vol. 4. № 1. Suppl. P. 46–47.
2. *Zimmet P., Shaw J., Alberti K.G.* Preventing Type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view // *Diabet. Med.* 2003. Vol. 20. № 9. P. 693–702.
3. *Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A., Niskanen L.K., Kumpusalo E., Tuomilehto J., Salonen J.T.* The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men // *JAMA.* 2002. Vol. 288. № 21. P. 2709–2716.
4. *Rodriguez-Colon S.M., Mo J., Duan Y., Liu J., Caulfield J.E., Jin X., Liao D.* Metabolic syndrome clusters and the risk of incident stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study // *Stroke.* 2009. Vol. 40. № 1. P. 200–205.
5. *Cornier M.A., Dabelea D., Hernandez T.L., Lindstrom R.C., Steig A.J., Stob N.R., Van Pelt R.E., Wang H., Eckel R.H.* The metabolic syndrome // *Endocr. Rev.* 2008. Vol. 29. № 7. P. 777–822.
6. *Kohli P., Greenland P.* Role of the metabolic syndrome in risk assessment for coronary heart disease // *JAMA.* 2006. Vol. 295. № 7. P. 819–821.
7. *Protopsaltis I., Korantzopoulos P., Milionis H.J., Koutsovasilis A., Nikolopoulos G.K., Dimou E., Kokkoris S., Brestas P., Elisaf M.S., Melidonis A.* Metabolic syndrome and its components as predictors of ischemic stroke in type 2 diabetic patients // *Stroke.* 2008. Vol. 39. № 3. P. 1036–1038.
8. *Wannamethee S.G., Shaper A.G., Lennon L., Morris R.W.* Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. № 22. P. 2644–2650.
9. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т. 8. № 6. Приложение 3.
10. *Долженко М.Н.* Пациент с ишемической болезнью сердца и хроническим стеатогепатитом: как проводить гиполлипидемическую коррекцию // Украинский медицинский журнал. 2007. Т. 57. № 1. С. 8–11.
11. *Kelley D.E., Wing R., Buonocore C., Sturis J., Polonsky K., Fitzsimmons M.* Relative effects of calorie restriction and weight loss in noninsulin-dependent diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. Vol. 77. № 5. P. 1287–1293.
12. *Klein S., Fontana L., Young V.L., Coggan A.R., Kilo C., Patterson B.W., Mohammed B.S.* Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. № 25. P. 2549–2557.
13. *Wing R.R., Blair E.H., Bononi P., Marcus M.D., Watanabe R., Bergman R.N.* Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients // *Diabetes Care.* 1994. Vol. 17. № 1. P. 30–36.
14. *Буевверов А.О., Маевская М.В.* Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2003. № 3. С. 2–7.
15. *Драпкина О.М., Клименков А.В., Ивашкин В.Т.* Новые методы лечения дислипидемии // Российские медицинские вести. 2007. № 2. С. 18–25.
16. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации (III пересмотр). ВНОК, секция атеросклероза. М., 2007. 44 с.
17. *Драпкина О.М., Ашихмин Я.И., Ивашкин В.Т.* Питание и сердечно-сосудистые заболевания // Трудный пациент. 2006. Т. 4. № 8. С. 43–48.
18. *Chipkin S.R., Black S.E., Braun B.* The balance between exercise and diet: impact on insulin sensitivity // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes.* 2005. Vol. 12. № 2. P. 152–156.
19. *De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K., Brotons C., Cifkova R., Dallongeville J., Ebrahim S., Faergeman O., Graham I., Mancina G., Manger Cats V., Orth-Gomér K., Perk J., Pyörälä K., Rodicio J.L., Sans S., Sansoy V., Sechtem U., Silber S., Thomsen T., Wood D.; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // *Eur. Heart J.* 2003. Vol. 24. № 17. P. 1601–1610.
20. World Health Organisation. Diet, nutrition and the prevention chronic disease. Report of a Joint/FAO Expert Consultation. Geneva. WHO. 2003.
21. *Ross R., Dagnone D., Jones P.J., Smith H., Paddags A., Hudson R., Janssen I.* Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 2000. Vol. 133. № 2. P. 92–103.
22. *Ross R., Janssen I., Dawson J., Kungl A.M., Kuk J.L., Wong S.L., Nguyen-Duy T.B., Lee S., Kilpatrick K., Hudson R.* Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial // *Obes. Res.* 2004. Vol. 12. № 5. P. 789–798.
23. *Ryan D.* Risk and benefits of weight loss: challenges to obesity research // *Eur. Heart J. Suppl.* 2005. Vol. 7. Suppl. L. P. L27–L31.
24. *Корнеева О.Н.* Регуляция чувствительности к инсулину: диета и физические нагрузки // Российские медицинские вести. 2007. Т. 12. № 2. С. 36–43.
25. *Houmard J.A., Shaw C.D., Hickey M.S., Tanner C.J.* Effect of short-term exercise training on insulin-stimulated PI 3-kinase activity in human skeletal muscle // *Am. J. Physiol.* 1999. Vol. 277. № 6. Pt. 1. P. E1055–E1060.
26. *Bazzano L.A., He J., Muntner P., Vupputuri S., Whelton P.K.* Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States // *Ann. Intern. Med.* 2003. Vol. 138. № 11. P. 891–897.
27. *Goldenberg I., Jonas M., Tenenbaum A., Boyko V., Matetzky S., Shotan A., Behar S., Reicher-Reiss H.; Bezafibrate Infarction Prevention Study Group.* Current smoking, smoking cessation, and the risk of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease // *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol. 163. № 19. P. 2301–2305.



Литература

28. Berlin I. Smoking-induced metabolic disorders: a review // *Diabetes Metab.* 2008. Vol. 34. № 4. Pt. 1. P. 307–314.
29. Chouraki V., Wagner A., Ferrières J., Kee F., Bingham A., Haas B., Ruidavets J.B., Evans A., Ducimetière P., Amouyel P., Dallongeville J. Smoking habits, waist circumference and coronary artery disease risk relationship: the PRIME study // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2008. Vol. 15. № 6. P. 625–630.
30. Eidelman R.S., Lamas G.A., Hennekens C.H. The new National Cholesterol Education Program guidelines: clinical challenges for more widespread therapy of lipids to treat and prevent coronary heart disease // *Arch. Intern. Med.* 2002. Vol. 162. № 18. P. 2033–2036.
31. Мамедов М.Н. Проблемы использования статинов в России // *Consilium Medicum.* 2007. № 9. С. 5.
32. Davidson M. The mobil lipid clinic. Lippincott Williams&Wilkins: Philadelphia, 2002. P. 61–133.
33. Сусеков А.В. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы при вторичной профилактике атеросклероза: 30 лет спустя // *Consilium Medicum.* 2005. Т. 7. № 11. С. 896–903.
34. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet.* 1994. Vol. 344. № 8934. P. 1383–1389.
35. Collins R. Heart Protection Study – main results. Late-breaking clinical trails. American Heart Association. Scientific Sessions, 2001. 13 November 2001. Anaheim, California, USA.
36. Heart Protection Study Collaborative, Mihaylova B., Briggs A., Armitage J., Parish S., Gray A., Collins R. Lifetime cost effectiveness of simvastatin in a range of risk groups and age groups derived from a randomised trial of 20,536 people // *BMJ.* 2006. Vol. 333. № 7579. P. 1145.
37. Chapman M.J. Fibrates: therapeutic review // *Brit. J. Diabet. Vascul. Dis.* 2006. Vol. 6. P. 11–20.
38. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators // *Br. Heart J.* 1978. Vol. 40. № 10. P. 1069–1118.
39. Frick M.H., Elo O., Haara K., Heinonen O.P., Heinsalmi P., Helo P., Huttunen J.K., Kaitaniemi P., Koskinen P., Manninen V. et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* 1987. Vol. 317. № 20. P. 1237–1245.
40. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D., Fye C.L., Anderson J.W., Elam M.B., Faas F.H., Linares E., Schaefer E.J., Schectman G., Wilt T.J., Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. № 6. P. 410–418.
41. Keech A., Simes R.J., Barter P., Best J., Scott R., Taskinen M.R., Forder P., Pillai A., Davis T., Glasziou P., Drury P., Kesäniemi Y.A., Sullivan D., Hunt D., Colman P., d'Emden M., Whiting M., Ehnholm C., Laakso M.; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // *Lancet.* 2005. Vol. 366. № 9500. P. 1849–1861.
42. Сусеков А.В. Место эзетимиба в лечении дислипидемий и атеросклероза // *Фарматека.* 2004. № 14. С. 1–5.
43. Ballantyne C.M., Abate N., Yuan Z., King T.R., Palmisano J. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study // *Am. Heart J.* 2005. Vol. 149. № 3. P. 464–473.
44. Singh I.M., Shishehbor M.H., Ansell B.J. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review // *JAMA.* 2007. Vol. 298. № 7. P. 786–798.
45. Studer M., Briel M., Leimenstoll B., Glass T.R., Bucher H.C. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. № 7. P. 725–730.
46. Дранкина О.М. Неалкогольный стеатогепатит. Рациональная гепатопротекция // *Медицинский вестник.* 2006. № 42. С. 14–15.
47. Angulo P. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease // *Ann. Hepatol.* 2002. Vol. 1. № 1. P. 12–19.
48. Siebler J., Galle P.R. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease // *World. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12. № 14. P. 2161–2167.
49. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // *Consilium Medicum.* 2005. Т. 7. № 6. С. 18–22.
50. Корнеева О.Н., Дранкина О.М., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2005. № 4. С. 24–27.
51. Cabezas Gelabert R. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial // *Rev. Clin. Esp.* 2004. Vol. 204. № 12. P. 632–635.
52. Буеверова Е.Л. Нарушения липидного обмена у больных с метаболическим синдромом: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009. 174 с.
53. Stock M.J. Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1997. Vol. 21. Suppl. 1. P. S25–S29.
54. Sabuncu T., Ucar E., Birden F., Yasar O. The effect of 1-yr sibutramine treatment on glucose tolerance, insulin sensitivity and serum lipid profiles in obese subjects // *Diabetes Nutr. Metab.* 2004. Vol. 17. № 2. P. 103–107.
55. Giannarelli R., Aragona M., Coppelli A., Del Prato S. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today // *Diabetes Metab.* 2003. Vol. 29. № 4. Pt. 2. P. 6S28–6S35.
56. Urso R., Visco-Comandini U. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // *Lancet.* 2002. Vol. 359. № 9303. P. 355–356.
57. Marchesini G., Brizi M., Bianchi G., Tomassetti S., Zoli M., Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // *Lancet.* 2001. Vol. 358. № 9285. P. 893–894.

И.В. ПОПОВА, Т.В. ПАВЛОВА, Д.В. ДУПЛЯКОВ
Место Физиотенза в долгосрочной и экстренной терапии
пациентов с артериальной гипертензией
и метаболическим синдромом

1. WHO Global InfoBase // www.infobase.who.int.
2. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011. № 10. Приложение 2. С. 1–64.
3. Golden S.H., Folsom A.R., Coresh J., Sharrett A.R., Szklo M., Brancati F. Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities study // *Diabetes.* 2002. Vol. 51. № 10. P. 3069–3076.



Литература

4. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. № 7. Приложение 2.
5. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group // BMJ. 1998. Vol. 317. № 7160. P. 703–713.
6. Тэйлор А.А., Бакрис Г.Л. Роль вазодилатирующих бета-блокаторов в лечении пациентов с гипертензией и кардиометаболическим синдромом // Российский кардиологический журнал. 2011. № 4. С. 109–113.
7. Kjeldsen S.E., Naditch-Brule L., Perlini S., Zidek W., Farsang C. Increased prevalence of metabolic syndrome in uncontrolled hypertension across Europe: the Global Cardiometabolic Risk Profile in Patients with hypertension disease survey // J. Hypertens. 2008. Vol. 26. № 10. P. 2064–2070.
8. Rahn K.H., Barenbrock M., Hausberg M. The sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension // J. Hypertens. 1999. Vol. 17. № 3. P. 11–14.
9. Sowers I.R. Insulin resistance and hypertension // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2004. Vol. 286. № 5. P. 1597–1062.
10. Морозова Т.Е., Андрущишина Т.Б., Ошиорова С.Д. Оптимизация фармакотерапии артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом – возможности зофеноприла // Российский кардиологический журнал. 2011. № 4. С. 63–68.
11. Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Баженова Е.А., Каронова Т.Л., Козленок А.В., Нифонтов С.Е., Большакова О.О., Беркович О.А., Баранова Е.И. Плейотропные эффекты моксонидина // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2010. № 5. С. 293–296.
12. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives // J. Hypertens. Suppl. 1999. Vol. 17. № 3. P. S29–S35.
13. Sanjuliani A.F., Francischetti E.A., Genelhu de Abreu V., Ueleres Braga J. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma rennin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients // J. Clin. Basic. Cardiol. 2004. Vol. 7. № 1–4. P. 19–25.
14. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives // J. Hypertens. Suppl. 1999. Vol. 17. № 3. P. S29–S35.
15. Sanjuliani A.F., de Abreu V.G., Francischetti E.A. Selective imidazoline agonist moxonidine in obese hypertensive patients // Int. J. Clin. Pract. 2006. Vol. 60. № 5. P. 621–629.
16. Sharma A.M., Wagner T., Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study // J. Hum. Hypertens. 2004. Vol. 18. № 9. P. 669–675.
17. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Ратова Л.Г. Место агонистов имидазолиновых рецепторов в лечении артериальной гипертензии. Результаты исследования MERSY в России // Системные гипертензии. 2009. № 3. С. 22–24.
18. McRae R.P. Jr., Liebson P.R. Hypertensive crisis // Med. Clin. North Am. 1986. Vol. 70. № 4. P. 749–767.
19. Vidt D.G. Current concepts in treatment of hypertensive emergencies // Am. Heart J. 1986. Vol. 111. № 1. P. 220–225.
20. Руксин В.В., Гришин О.В., Соколов Ю.В., Алексеев А.М. Особенности неотложных состояний, связанных с повышением артериального давления, и дифференцированный подход к оказанию СМП // Скорая медицинская помощь. 2009. № 2. С. 11–21.
21. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии // Consilium Medicum. 2001. Т. 3. № 1. С. 3–54.
22. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Cushman W.C., Green L.A., Izzo J.L. Jr., Jones D.W., Materson B.J., Oparil S., Wright J.T. Jr., Rocella E.J.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report // JAMA. 2003. Vol. 289. № 19. P. 2560–2572.
23. Слепушенко И.А. Совершенствование организации скорой медицинской помощи в Российской Федерации // Скорая медицинская помощь. 2007. № 3. С. 3–6.
24. Руксин В.В., Гришин О.В. Неотложная помощь при повышении артериального давления, не угрожающем жизни // Кардиология. 2011. № 2. С. 45–51.
25. Farsang C. Moxonidine – a clinical profile of application // J. Clin. Basic Cardiol. 2001. Vol. 4. № 3. P. 197–200.
26. Plänitz V. Crossover comparison of moxonidine and clonidine in mild to moderate hypertension // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1984. Vol. 27. № 2. P. 147–152.

В.Б. МЫЧКА, С.Н. ТОЛСТОВ

Метаболическая (цитопротективная) терапия менопаузальных расстройств

1. Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е. Перспективы применения Милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией // Российский кардиологический журнал. 2010. № 4. С. 83–92.
2. Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Габрусенко С.А., Малахов В.В., Мясенко В.П., Трипотень М.И., Балахонова Т.В. Оценка влияния комбинированной терапии Милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007. № 3. С. 10–14.
3. Сергиенко И.В., Малахов В.В., Наумов В.Г. Антиангинальная и антиишемическая эффективность Милдроната в комплексном лечении у больных ИБС стабильной стенокардией напряжения // Атмосфера. Кардиология. 2005. № 2. С. 43–45.
4. Mildronate (quaterin) antianginal, antiischemic agent // Drugs Fut. 1996. Vol. 21. № 1. P. 87.
5. Хлебодаров Ф.Е., Тюриков П.Ю., Михин В.П. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. 2009. № 6. С. 34–38.
6. Зимовина У.В. Синдром психовегетативной дисрегуляции у женщин в периоде ранней постменопаузы и возможности негормональной и гормональной его коррекции: Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. Пермь: ГОУ ВПО ПермГМА Росздрава, 2007. 26 с.
7. Skarda I., Klincare D., Dzerve V. et al. Modulation of myocardial energy metabolism with mildronate – an effective approach in the treatment of chronic heart failure // Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. 2001. Vol. 55. № 2–3. P. 73–79.



Литература

С.В. ГАРЬКИНА, Д.В. ДУПЛЯКОВ, Т.В. ПАВЛОВА
Проблемы применения антитромбоцитарной терапии
в кардиологии

1. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 330. № 18. P. 1287–1294.
2. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D., Boersma E., Budaj A., Fernández-Avilés F., Fox K.A., Hasdai D., Ohman E.M., Wallentin L., Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28. № 13. P. 1598–1660.
3. Van de Werf F., Bax J., Betriu A., Blomstrom-Lundqvist C., Crea F., Falk V., Filippatos G., Fox K., Huber K., Kastrati A., Rosengren A., Steg P.G., Tubaro M., Verheugt F., Weidinger F., Weis M.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29. № 23. P. 2909–2945.
4. Helgason C.M., Grossi E., Pandey D., Valika A., Cursio J., Brace L.D. Platelet aggregation and recruitment with aspirin-clopidogrel therapy // *Cerebrovasc. Dis.* 2008. Vol. 25. № 5. P. 392–400.
5. Weber A.A., Braun M., Hohlfeld T., Schwippert B., Tschöpe D., Schrör K. Recovery of platelet function after discontinuation of clopidogrel treatment in healthy volunteers // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001. Vol. 52. № 3. P. 333–336.
6. Chen Z.M., Pan H.C., Chen Y.P., Peto R., Collins R., Jiang L.X., Xie J.X., Liu L.S.; COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* 2005. Vol. 366. № 9497. P. 1622–1632.
7. Scirica B.M., Sabatine M.S., Morrow D.A., Gibson C.M., Murphy S.A., Wiviott S.D., Giugliano R.P., McCabe C.H., Cannon C.P., Braunwald E. The role of clopidogrel in early and sustained arterial patency after fibrinolysis for ST-segment elevation myocardial infarction: the ECG CLARITY-TIMI 28 Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 48. № 1. P. 37–42.
8. Peters R.J., Mehta S.R., Fox K.A., Zhao F., Lewis B.S., Kopecky S.L., Diaz R., Commerford P.J., Valentin V., Yusuf S.; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study // *Circulation.* 2003. Vol. 108. № 14. P. 1682–1687.
9. Kushner F.G., Hand M., Smith S.C. Jr., King S.B. 3rd, Anderson J.L., Antman E.M., Bailey S.R., Bates E.R., Blankenship J.C., Casey D.E. Jr., Green L.A., Hochman J.S., Jacobs A.K., Krumholz H.M., Morrison D.A., Ornato J.P., Pearle D.L., Peterson E.D., Sloan M.A., Whitlow P.L., Williams D.O.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.* 2009. Vol. 120. № 22. P. 2271–2306.
10. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Kolh P., Wijns W., Danchin N., Di Mario C., Falk V., Folliguet T., Garg S., Huber K., James S., Knuuti J., Lopez-Sendon J., Marco J., Menicanti L., Ostojic M., Piepoli M.F., Pirllet C., Pomar J.L., Reifart N., Ribichini F.L., Schalij M.J., Sergeant P., Serruys P.W., Silber S., Sousa Uva M., Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010. Vol. 38. Suppl. P. S1–S52.
11. Smith S.C. Jr., Feldman T.E., Hirshfeld J.W. Jr., Jacobs A.K., Kern M.J., King S.B. 3rd, Morrison D.A., O'Neill W.W., Schaff H.V., Whitlow P.L., Williams D.O., Antman E.M., Adams C.D., Anderson J.L., Faxon D.P., Fuster V., Halperin J.L., Hiratzka L.F., Hunt S.A., Nishimura R., Ornato J.P., Page R.L., Riegel B.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Cardiology/American Heart Association/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention) // *Circulation.* 2006. Vol. 113. № 1. P. 156–175.
12. Kushner F.G., Hand M., Smith S.C. Jr., King S.B. 3rd, Anderson J.L., Antman E.M., Bailey S.R., Bates E.R., Blankenship J.C., Casey D.E. Jr., Green L.A., Hochman J.S., Jacobs A.K., Krumholz H.M., Morrison D.A., Ornato J.P., Pearle D.L., Peterson E.D., Sloan M.A., Whitlow P.L., Williams D.O. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 54. № 23. P. 2205–2241.
13. Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. Т. 6. № 8. Приложение 1.
14. Bertrand M.E., Rupprecht H.J., Urban P., Gershlick A.H.; CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS) // *Circulation.* 2000. Vol. 102. № 6. P. 624–629.
15. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J., Bertrand M.E., Lewis B.S., Natarajan M.K., Malmborg K., Rupprecht H., Zhao F., Chrolavicius S., Copland I., Fox K.A.; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study // *Lancet.* 2001. Vol. 358. № 9281. P. 527–533.



Литература

16. *Steinhuyl S.R., Berger P.B., Mann J.T. 3rd, Fry E.T., DeLago A., Wilmer C., Topol E.J.; CREDO Investigators.* Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2002. Vol. 288. № 19. P. 2411–2420.
17. *Montalescot G., Wiviott S.D., Braunwald E., Murphy S.A., Gibson C.M., McCabe C.H., Antman E.M.; TRITON-TIMI 38 investigators.* Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial // *Lancet.* 2009. Vol. 373. № 9665. P. 723–731.
18. *Wiviott S.D., Trenk D., Frelinger A.L., O'Donoghue M., Neumann F.J., Michelson A.D., Angiolillo D.J., Hod H., Montalescot G., Miller D.L., Jakubowski J.A., Cairns R., Murphy S.A., McCabe C.H., Antman E.M., Braunwald E.; PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators.* Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial // *Circulation.* 2007. Vol. 116. № 25. P. 2923–2932.
19. *Pereillo J.M., Maftouh M., Andrieu A., Uzabiaga M.F., Fedeli O., Savi P., Pascal M., Herbert J.M., Maffrand J.P., Picard C.* Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel // *Drug Metab. Dispos.* 2002. Vol. 30. № 11. P. 1288–1295.
20. *Collet J.P., Hulot J.S., Pena A., Villard E., Esteve J.B., Silvain J., Payot L., Brugier D., Cayla G., Beygui F., Bensimon G., Funck-Brentano C., Montalescot G.* Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study // *Lancet.* 2009. Vol. 373. № 9660. P. 309–317.
21. *Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D., Shen L., Hockett R.D., Brandt J.T., Walker J.R., Antman E.M., Macias W., Braunwald E., Sabatine M.S.* Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 4. P. 354–362.
22. *Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M., Quteineh L., Drouet E., Méneveau N., Steg P.G., Ferrières J., Danchin N., Becquemont L.; French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators.* Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 4. P. 363–375.
23. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee // *Lancet.* 1996. Vol. 348. № 9038. P. 1329–1339.
24. *Mehta S.R., Tanguay J.F., Eikelboom J.W., Jolly S.S., Joyner C.D., Granger C.B., Faxon D.P., Rupprecht H.J., Budaj A., Avezum A., Widimsky P., Steg P.G., Bassand J.P., Montalescot G., Macaya C., Di Pasquale G., Niemela K., Ajani A.E., White H.D., Chrolavicius S., Gao P., Fox K.A., Yusuf S.; CURRENT-OASIS 7 trial investigators.* Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial // *Lancet.* 2010. Vol. 376. № 9748. P. 1233–1243.
25. *Hallas J., Dall M., Andries A., Andersen B.S., Aalykke C., Hansen J.M., Andersen M., Lassen A.T.* Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study // *BMJ.* 2006. Vol. 333. № 7571. P. 726.
26. *O'Donoghue M.L., Braunwald E., Antman E.M., Murphy S.A., Bates E.R., Rozenman Y., Michelson A.D., Hautvast R.W., Ver Lee P.N., Close S.L., Shen L., Mega J.L., Sabatine M.S., Wiviott S.D.* Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials // *Lancet.* 2009. Vol. 374. № 9694. P. 989–997.
27. *Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F., Cohen M., Lanas A., Schnitzer T.J., Shook T.L., Lapuerta P., Goldsmith M.A., Laine L., Scirica B.M., Murphy S.A., Cannon C.P.; COGENT Investigators.* Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 20. P. 1909–1917.
28. *Wright R.S., Anderson J.L., Adams C.D., Bridges C.R., Casey D.E. Jr., Ettinger S.M., Fesmire F.M., Ganiats T.G., Jneid H., Lincoff A.M., Peterson E.D., Philippides G.J., Theroux P., Wenger N.K., Zidar J.P., Jacobs A.K.* 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/ Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.* 2011. Vol. 123. № 18. P. 2022–2060.
29. *Аверков О.В.* Клопидогрел и предотвращение тромботических осложнений атеросклероза: стоимость таблеток или эффективность затрат? // *Качественная клиническая практика.* 2004. № 1. С. 39–45.
30. *Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л.* Антиагрегантная терапия у больных с высоким риском развития тромботических осложнений: проблема эффективности, безопасности, приверженности // *Клиницист.* 2011. № 2. С. 72–80.
31. *Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Батыралиев Т.А.* Тиенопиридины в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Часть III. Терапевтическое применение клопидогрела в качестве монотерапии (без ацетилсалициловой кислоты) // *Кардиология.* 2009. Т. 49. № 12. С. 63–67.
32. *Якусевич В.В., Петроченко А.С., Симонов В.С. и др.* Влияние на дезагрегационную активность тромбоцитов оригинального и дженерического препаратов клопидогрела: результаты рандомизированного сравнительного перекрестного исследования // *Клиницист.* 2011. № 4. С. 64–70.
33. *Штутин А.А., Гнилорыбов А.М., Пичка В.В., Аникеев Т.В.* Применение Плагрила при реконструктивных оперативных вмешательствах на артериях нижних конечностей // *Хірургія України.* 2009. № 2. С. 34–38.

Д.В. ДУПЛЯКОВ, Т.В. ПАВЛОВА
Новые возможности в профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

1. *Моисеев С.В., Явелов И.С.* Анти тромботическая терапия в современных рекомендациях по лечению фибрилляции предсердий // *Клиническая фармакология и терапия.* 2011. № 3. С. 7–13.
2. *Панченко Е.П.* Антикоагулянтная терапия в кардиологии: вчера, сегодня завтра // *Кардиология.* 2010. № 7. С. 4–7.
3. *Kushner F.G., Hand M., Smith S.C. Jr., King S.B. 3rd, Anderson J.L., Antman E.M., Bailey S.R., Bates E.R., Blankenship J.C., Casey D.E. Jr., Green L.A., Hochman J.S., Jacobs A.K., Krumholz H.M., Morrison D.A., Ornato J.P., Pearle D.L., Peterson E.D., Sloan M.A., Whitlow P.L., Williams D.O.* 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial



Литература

infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update). A report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 54. № 23. P. 2205–2241.

4. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 146. № 12. P. 857–867.
 5. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S., Pogue J., Hart R., Pfeffer M., Hohnloser S., Chrolavicius S., Pfeffer M., Hohnloser S., Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2006. Vol. 367. № 9526. P. 1903–1912.
 6. Гиляров М.Ю., Сулимов В.А. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: новые данные и новые горизонты // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2011. № 1. С. 75–81.
 7. Cleland J.G., Cowburn P.J., Falk R.H. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials // *Eur. Heart J.* 1996. Vol. 17. № 5. P. 674–681.
 8. Hylek E.M., Skates S.J., Sheehan M.A., Singer D.E. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 335. № 8. P. 540–546.
 9. Harbrecht U. Old and new anticoagulants // *Hämostaseologie.* 2011. Vol. 31. № 1. P. 21–27.
 10. Ageno W., Prandoni P. New insights on the role of direct thrombin inhibitors for the prevention of venous thromboembolism after major orthopaedic surgery // *Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 105. № 4. P. 571–573.
 11. Ahrens I., Lip G.Y., Peter K. What do the RE-LY, AVERROES and ROCKET-AF trials tell us for stroke prevention in atrial fibrillation? // *Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 105. № 4. P. 574–578.
 12. Phillips K.W., Ansell J. The clinical implications of new oral anticoagulants: Will the potential advantages be achieved // *Thromb. Haemost.* 2010. Vol. 103. № 1. P. 34–39.
 13. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate // *Clin. Pharmacokine.* 2008. Vol. 47. № 5. P. 285–295.
 14. Lindahl T.L., Baghaei F., Blixter I.F., Gustafsson K.M., Stigendal L., Sten-Linder M., Strandberg K., Hillarp A.; Expert Group on Coagulation of the External Quality Assurance in Laboratory Medicine in Sweden. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays // *Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 105. № 2. P. 371–378.
 15. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., Pogue J., Reilly P.A., Themeles E., Varrone J., Wang S., Alings M., Xavier D., Zhu J., Diaz R., Lewis B.S., Darius H., Diener H.C., Joyner C.D., Wallentin L.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. № 12. P. 1139–1151.
 16. Лякишев А.А. Сравнение дабигатрана и варфарина у больных с мерцательной аритмией // *Кардиология.* 2009. № 10. С. 75–76.
- Е.А. СУРКОВА, Д.В. ДУПЛЯКОВ**
Бисопролол: области применения в современной кардиологии
1. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: БИНОМ – СПб.: Невский диалект, 2002. 926 с.
 2. Оганов Р.Г., Алмазов В.А., Кобалава Ж.Д., Марцевич С.Ю., Сидоренко Б.А. Современное применение β-блокаторов // *Кардиология.* 2001. № 3. С. 90–102.
 3. López-Sendón J., Swedberg K., McMurray J., Tamargo J., Maggioni AP, Dargie H., Tendera M., Waagstein F., Kjekshus J., Lechat P., Torp-Pedersen C.; Task Force On Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers // *Eur. Heart J.* 2004. Vol. 25. № 15. P. 1341–1362.
 4. Гендлин Г.Е., Борисов С.Н., Мелехов А.В. Применение бисопролола в практике кардиолога // *Consilium Medicum.* 2010. Т. 12. № 10. С. 67–71.
 5. Von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995. Vol. 25. № 1. P. 231–238.
 6. Weber F., Schneider H., von Arnim T., Urbaszek W. Heart rate variability and ischaemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic value. TIBBS Investigators Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study // *Eur. Heart. J.* 1999. Vol. 20. № 1. P. 38–50.
 7. Maisch B., Borst U., Gerhards W., Wagner G. Effect of bisoprolol on cardiac performance in coronary heart disease // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1989. Vol. 36. № 3. P. 217–222.
 8. Terol I., Plaza L., Rodrigo F. Bisoprolol in the treatment of chronic stable angina pectoris // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990. Vol. 16. Suppl. 5. P. S208–S212.
 9. Goldstein M., Vincent J.L., LeClerc J.L., d'Hollander A., Melot C., Kahn R.J. Hemodynamic evaluation of bisoprolol after coronary artery surgery in patients with altered left ventricular function // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1991. Vol. 5. № 3. P. 629–633.
 10. De Divitiis O., Liguori V., Di Somma S., Brignoli M., Ferraro S., Petitto M., Fazio S., Marsullo G., Salvatore M., Gradnik R. Bisoprolol in the treatment of angina pectoris: a double blind comparison with verapamil // *Eur. Heart. J.* 1987. Vol. 8. Suppl. M. P. 43–54.
 11. Ferguson J.D., Ormerod O., Lenox-Smith A.J. Bisoprolol alone and in combination with amlodipine or nifedipine in the treatment of chronic stable angina // *Int. J. Clin. Pract.* 2000. Vol. 54. № 6. P. 360–363.
 12. Van de Ven L.L., Vermeulen A., Tans J.G., Tans A.C., Liem K.L., Lageweg N.C., Lie K.I. Which drug to choose for stable angina pectoris: a comparative study between bisoprolol and nitrates // *Int. J. Cardiol.* 1995. Vol. 47. № 3. P. 217–223.
 13. Schnellbacher K., Bestehorn H.P., Roskamm H. Hemodynamics and exercise tolerance after bisoprolol, nifedipine, and their combination in patients with angina pectoris // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990. Vol. 16. Suppl. 5. P. S201–S207.
 14. De Muinck E.D., Lie K.I., von Mengden H.J., Reck R., Verkenne P. Bisoprolol pilot studies in myocardial infarction // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990. Vol. 16. Suppl. 5. P. S196–S200.
 15. Grollier G., Samoyeau R., Potier J.C. Treatment of acute phase of myocardial infarction with injectable bisoprolol with oral versus // *Therapie.* 1991. Vol. 46. № 2. P. 147–154.

The logo for the XIII congress, featuring the Roman numeral 'XIII' in a bold, grey font, enclosed within a thin, grey circular arc.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС МАКМАХ/ESCMID

ПО АНТИМИКРОБНОЙ / 18•20 мая / / 2011•Москва / ТЕРАПИИ

Гостиница «Космос»,
проспект Мира, 150 (ст. м. ВДНХ)

ОРГАНИЗАТОРЫ

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Европейское общество по клинической микробиологии
и инфекционным болезням (ESCMID)

НИИ антимикробной химиотерапии

ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Гостиница «Космос», г. Москва, пр-т Мира, 150 (ст. м. ВДНХ)



Литература

16. *Lechat P.* Beta-blockade treatment in heart failure: the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS) project. CIBIS Committees and Investigators. Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990. Vol. 16. Suppl. 5. P. S158–S163.
17. Design of the cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II). The CIBIS II Scientific Committee // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1997. Vol. 11. № 2. P. 138–142.
18. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial // *Lancet.* 1999. Vol. 353. № 9146. P. 9–13.
19. *Funck-Brentano C., Lancar R., Hansen S., Hohnloser S.H., Vanoli E.* Predictors of medical events and of their competitive interactions in the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II) // *Am. Heart J.* 2001. Vol. 142. № 6. P. 989–997.
20. *Simon T., Mary-Krause M., Funck-Brentano C., Lechat P., Jaillon P.* Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II) // *Eur. Heart J.* 2003. Vol. 24. № 6. P. 552–559.
21. *Willenheimer R., Silke B.* Possible clinical implications of the Cardiac Insufficiency Bisoprolol (CIBIS) III trial // *Br. J. Cardiol.* 2005. Vol. 12. № 6. P. 448–454.
22. *Беленков Ю.Н., Скворцов А.А., Мареев В.Ю. и др.* Клинико-гемодинамические и нейрогормональные эффекты длительной терапии β -адреноблокатором бисопрололом больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью // *Кардиология.* 2003. Т. 43. № 10. С. 10–21.
23. *Иваненко В.В., Рязанцева Н.В., Тарасов Д.Л., Лопатин Ю.М.* Влияние β 1-адреноблокатора бисопролола на восстановление функции гибернирующего миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии // *Кардиология.* 2004. Т. 44. № 7. С. 57–61.
24. *Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Ревинивили А.Ш.* Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // *Сердечная недостаточность.* 2009. Т. 10. № 2. С. 64–106.
25. *Galatius S., Gustafsson F., Atar D., Hildebrandt P.R.* Tolerability of beta-blocker initiation and titration with bisoprolol and carvedilol in congestive heart failure – a randomized comparison // *Cardiology.* 2004. Vol. 102. № 3. P. 160–165.
26. *Dixon M.S., Thomas P., Sheridan D.J.* A randomized double-blind study of bisoprolol versus atenolol in mild to moderate essential hypertension // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990. Vol. 38. № 1. P. 21–24.
27. *Weiss R.J., Rauscher A., Shaw D.* Effect of bisoprolol and atenolol on left ventricular mass in patients with essential hypertension // *Am. J. Ther.* 1994. Vol. 1. № 1. P. 81–85.
28. *Wheeldon N.M., MacDonald T.M., Prasad N., Maclean D., Peebles L., McDevitt D.G.* A double-blind comparison of bisoprolol and atenolol in patients with essential hypertension // *QJM.* 1995. Vol. 88. № 8. P. 565–570.
29. *Метелица В.И., Дуда С.Г., Горбунов В.М. и др.* Антигипертензивный эффект нового кардиоселективного бета-адреноблокатора пролонгированного действия бисопролола по сравнению с пропранололом, метопрололом и плацебо // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 1995. Т. 58. № 2. С. 32–34.
30. *Naasis R., Bethge H.* Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET) // *Eur. Heart J.* 1987. Vol. 8. Suppl. M. P. 103–113.
31. *Czuriga I., Rieicansky I., Bodnar J., Fulop T., Kruzsicz V., Kristof E., Edes I.; NEBIS Investigators; NEBIS Investigators Group.* Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS) // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2003. Vol. 17. № 3. P. 257–263.
32. *Bueno J., Amiguet J.A., Carasusan J., Cebollada J., Carretero J.* Bisoprolol vs. chlorthalidone: a randomized, double-blind, comparative study in arterial hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990. Vol. 16. Suppl. 5. P. S189–S192.
33. *Vanmolkot F.H., de Hoon J.N., van de Ven L.L., Van Bortel L.M.* Impact of antihypertensive treatment on quality of life: comparison between bisoprolol and bendrofluzide // *J. Hum. Hypertens.* 1999. Vol. 13. № 8. P. 559–563.
34. *Bracchetti D., Gradnik R., Alberti A., Brunelli A., Orselli L., Leonardi G., Pavesi P.C., Cantelli I.* A double-blind comparison of bisoprolol and captopril for treatment of essential hypertension in the elderly // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1990. Vol. 4. № 1. P. 261–264.
35. *Breed J.G., Ciampicotti R., Tromp G.P., Valster F.A., Lageweg E., Van Bortel L.M.* Quality of life perception during antihypertensive treatment: a comparative study of bisoprolol and enalapril // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992. Vol. 20. № 5. P. 750–755.
36. *Boissel J.P., Collet J.P., Lion L., Ducruet T., Moleur P., Luciani J., Milon H., Madonna O., Gillet J., Gerini P. et al.* A randomized comparison of the effect of four antihypertensive monotherapies on the subjective quality of life in previously untreated asymptomatic patients: field trial in general practice. The OCAPI Study Group. Optimiser le choix d'un anti-hypertenseur de premiere intention // *J. Hypertens.* 1995. Vol. 13. № 9. P. 1059–1067.
37. *Bulpitt C.J., Connor M., Schulte M., Fletcher A.E.* Bisoprolol and nifedipine retard in elderly hypertensive patients: effect on quality of life // *J. Hum. Hypertens.* 2000. Vol. 14. № 3. P. 205–212.
38. *Prisant L.M.* Fixed low-dose combination in first-line treatment of hypertension // *J. Hypertens. Suppl.* 2002. Vol. 20. № 1. P. S11–S19.
39. *Unzueta-Montoya A., Ordonez-Toquero G., Medina-Santillan R.* Combined fixed doses therapy in systemic hypertension // *Rev. Invest. Clin.* 2003. Vol. 55. № 6. P. 635–641.
40. *Prisant L.M., Neutel J.M., Papademetriou V., DeQuattro V., Hall W.D., Weir M.R.* Low-dose combination treatment for hypertension versus single-drug treatment-bisoprolol/hydrochlorothiazide versus amlodipine, enalapril, and placebo: combined analysis of comparative studies // *Am. J. Ther.* 1998. Vol. 5. № 5. P. 313–321.
41. *Benetos A., Consoli S., Safavian A., Dubanchet A., Safar M.* Efficacy, safety, and effects on quality of life of bisoprolol/hydrochlorothiazide versus amlodipine in elderly patients with systolic hypertension // *Am. Heart J.* 2000. Vol. 140. № 4. P. E11.
42. *Sugimoto T., Hayakawa H., Osada H., Yamazaki N., Mori H., Yasuda H., Sakamoto A.* Clinical evaluation of bisoprolol in the treatment of extrasystoles and sinus tachycardia: an interim report // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1986. Vol. 8. Suppl. 11. P. S171–S174.
43. *Сыркин А.Л., Добровольский А.В.* Конкор (бисопролол): к двадцатилетию успешного применения препарата в терапии сердечно-сосудистых заболеваний // *РМЖ.* 2005. Т. 13. № 15. С. 1059–1062.
44. *Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A. et al.* 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 54. № 22. P. e13–e118.



Литература

45. Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A. et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 50. № 17. P. e159–e241.
46. Devereaux P.J., Goldman L., Cook D.J., Gilbert K., Leslie K., Guyatt G.H. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk // *CMAJ.* 2005. Vol. 173. № 6. P. 627–634.
47. Poldermans D., Bax J.J., Boersma E. et al. Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the task force for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA) // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2010. Vol. 27. № 2. P. 92–137.
48. Priebe H.J. Triggers of perioperative myocardial ischaemia and infarction // *Br. J. Anaesth.* 2004. Vol. 93. № 1. P. 9–20.
49. Sametz W., Metzler H., Gries M., Porta S., Sadjak A., Supanz S., Juan H. Perioperative catecholamine changes in cardiac risk patients // *Eur. J. Clin. Invest.* 1999. Vol. 29. № 7. P. 582–587.
50. Landesberg G., Mosseri M., Zahger D., Wolf Y., Perouansky M., Anner H., Drenger B., Hasin Y., Berlatzky Y., Weissman C. Myocardial infarction after vascular surgery: the role of prolonged stress-induced, ST depression-type ischemia // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. Vol. 37. № 7. P. 1839–1845.
51. Landesberg G. The pathophysiology of perioperative myocardial infarction: facts and perspectives // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2003. Vol. 17. № 1. P. 90–100.
52. Landesberg G., Luria M.N., Cotev S., Eidelman L.A., Anner H., Mosseri M., Schechter D., Assaf J., Erel J., Berlatzky Y. Importance of long-duration postoperative ST-segment depression in cardiac morbidity after vascular surgery // *Lancet.* 1993. Vol. 341. № 8847. P. 715–719.
53. Cohen M.C., Aretz T.H. Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction // *Cardiovasc. Pathol.* 1999. Vol. 8. № 3. P. 133–139.
54. Dawood M.M., Gupta D.K., Southern J., Walia A., Atkinson J.B., Eagle K.A. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention // *Int. J. Cardiol.* 1996. Vol. 57. № 1. P. 37–44.
55. Ellis S.G., Hertzner N.R., Young J.R., Brener S. Angiographic correlates of cardiac death and myocardial infarction complicating major nonthoracic vascular surgery // *Am. J. Cardiol.* 1996. Vol. 77. № 12. P. 1126–1128.
56. Singh N., Langer A. Current status of silent myocardial ischemia // *Can. J. Cardiol.* 1995. Vol. 11. № 4. P. 286–289.
57. Sambuceti G., Marzilli M., Marraccini P., Schneider-Eicke J., Gliozheni E., Parodi O., L'Abbate A. Coronary vasoconstriction during myocardial ischemia induced by rises in metabolic demand in patient with coronary artery diseases // *Circulation.* 1997. Vol. 95. № 12. P. 2652–2659.
58. Nabel E.G., Selwyn A.P., Ganz P. Paradoxical narrowing of atherosclerotic coronary arteries induced by increases in heart rate // *Circulation.* 1990. Vol. 81. № 3. P. 850–859.
59. Poldermans D., Boersma E., Bax J.J., Thomson I.R., van de Ven L.L., Blankensteijn J.D., Baars H.F., Yo T.I., Trocino G., Vigna C., Roelandt J.R., van Urk H. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery: Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. № 24. P. 1789–1794.
60. Boersma E., Poldermans D., Bax J.J., Steyerberg E.W., Thomson I.R., Banga J.D., van de Ven L.L., van Urk H., Roelandt J.R.; DECREASE Study Group (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography). Predictors of cardiac events after major vascular surgery: role of clinical characteristics, dobutamine echo-cardiography, and beta-blocker therapy // *JAMA.* 2001. Vol. 285. № 14. P. 1865–1873.
61. Dunkelgrun M., Boersma E., Schouten O., Koopman-van Gemert A.W., van Poorten F., Bax J.J., Thomson I.R., Poldermans D.; Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing non-cardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE IV) // *Ann. Surg.* 2009. Vol. 249. № 6. P. 921–926.
62. Lindenauer P.K., Pekow P., Wang K., Mamidi D.K., Gutierrez B., Benjamin E.M. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 4. P. 349–361.
63. Auerbach A.D., Goldman L. Beta-blockers and reduction of cardiac events in non-cardiac surgery: scientific review // *JAMA.* 2002. Vol. 287. № 11. P. 1435–1444.
64. McGory M.L., Maggard M.A., Ko C.Y. A meta-analysis of perioperative betablockade: what is the actual risk reduction? // *Surgery.* 2005. Vol. 138. № 2. P. 171–179.
65. Schouten O., Shaw L.J., Boersma E., Bax J.J., Kertai M.D., Feringa H.H., Biagini E., Kok N.F., Urk H., Elhendy A., Poldermans D. A meta-analysis of safety and effectiveness of perioperative beta-blocker use for the prevention of cardiac events in different types of noncardiac surgery // *Coron. Artery Dis.* 2006. Vol. 17. № 2. P. 173–179.
66. Stevens R.D., Burri H., Tramer M.R. Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: a quantitative systematic review // *Anesth. Analg.* 2003. Vol. 97. № 3. P. 623–633.
67. Bangalore S., Wetterslev J., Pranesh S., Sawhney S., Gluud C., Messerli F.H. Perioperative beta-blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis // *Lancet.* 2008. Vol. 372. № 9654. P. 1962–1976.
68. Devereaux P.J., Beattie W.S., Choi P.T., Badner N.H., Guyatt G.H., Villar J.C., Cinà C.S., Leslie K., Jacka M.J., Montori V.M., Bhandari M., Avezum A., Cavalcanti A.B., Giles J.W., Schricker T., Yang H., Jakobsen C.J., Yusuf S. How strong is the evidence for the use of perioperative betablockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *BMJ.* 2005. Vol. 331. № 7512. P. 313–321.

Д.В. ДУПЛЯКОВ

Возможности диагностики вазоспастической стенокардии

1. Prinzmetal M., Kennamer R., Merliss R., Wada T., Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris: preliminary report // *Am. J. Med.* 1959. Vol. 27. P. 375–388.



Литература

2. Shub C., Click R.L., McGoon M.D. Angina pectoris and coronary heart disease // Mayo Clinic practice of cardiology / Ed. by E.R. Giuliani et al. 3rd edition. Mosby, 1996. P. 1160–1191.
3. Auch-Schwelk W. Coronary spasm – a clinically relevant problem? // Herz. 1998. Vol. 23. № 2. P. 106–115.
4. Першуков И.В., Самко А.Н., Павлов Н.А., Левицкий И.В., Саютина Е.В., Соболева Г.Н., Карнов Ю.А. Состояние эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой функций неизмененных и малоизмененных коронарных артерий у больных с болевым синдромом в грудной клетке // Кардиология. 2000. № 1. С. 13–20.
5. Waters D.D., Theroux P., Szlachcic J., Dauwe F., Crittin J., Bonan R., Mizgala H.F. Ergonovine testing in a coronary care unit // Am. J. Cardiol. 1980. Vol. 46. № 6. P. 922–930.
6. Wu J., Takeda T., Toyama H., Ajisaka R., Masuoka T., Watanabe S., Sato M., Ishikawa N., Itai Y. Phase changes caused by hyperventilation stress in spastic angina pectoris analyzed by first-pass radionuclide ventriculography // Ann. Nucl. Med. 1999. Vol. 13. № 1. P. 13–18.
7. Yoshida K., Utsunomiya T., Morooka T., Yazawa M., Kido K., Ogawa T., Ryu T., Ogata T., Tsuji S., Tokushima T., Matsuo S. Mental stress test is an effective inducer of vasospastic angina pectoris: comparison with cold pressor, hyperventilation and master two-step exercise test // Int. J. Cardiol. 1999. Vol. 70. № 2. P. 155–163.
8. Alexopoulos D., Christodoulou J., Toulgaridis T., Sitafidis G., Klinaki A., Vagenakis A.G. Hemodynamic response to hyperventilation test in healthy volunteers // Clin. Cardiol. 1995. Vol. 18. № 11. P. 636–641.
9. Nakao K., Ohgushi M., Yoshimura M., Morooka K., Okumura K., Ogawa H., Kugiyama K., Oike Y., Fujimoto K., Yasue H. Hyperventilation as a specific test for diagnosis of coronary artery spasm // Am. J. Cardiol. 1997. Vol. 80. № 5. P. 545–549.
10. Alexopoulos D., Olympios C., Christodoulou J., Fakiolas C., Foussas S., Cokkinos D.V. Hyperventilation test in syndrome X // Angiology. 1996. Vol. 47. № 2. P. 131–137.
11. Alexopoulos D., Christodoulou J., Toulgaridis T., Sitafidis G., Manias O., Hahalis G., Vagenakis A.G. Repolarization abnormalities with prolonged hyperventilation in apparently healthy subjects: incidence, mechanisms and affecting factors // Eur. Heart J. 1996. Vol. 17. № 9. P. 1432–1437.
12. Shanoudy H., Raggi P., Gasperetti C., Soliman A., Ramachandran K., Ammerman G.E., Russell D.C. Detection of coronary vasospasm by posthyperventilation technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography imaging in patients with coronary artery disease // Am. J. Cardiol. 1998. Vol. 81. № 5. P. 573–577.
13. Masuoka T., Ajisaka R., Watanabe S., Yamanouchi T., Iida K., Sato M., Takeda T., Toyama H., Ishikawa N., Itai Y. et al. Usefulness of hyperventilation thallium-201 single photon emission computed tomography for the diagnosis of vasospastic angina // Jpn. Heart J. 1995. Vol. 36. № 4. P. 405–420.
14. Sueda S., Suzuki J., Watanabe K., Ochi N., Hayashi Y., Kawada H., Uraoka T. New non-invasive protocol for detection of coronary spastic angina with significant organic stenosis // Coron. Artery Dis. 2001. Vol. 12. № 4. P. 295–303.
15. Sueda S., Fukuda H., Watanabe K., Ochi N., Kawada H., Hayashi Y., Uraoka T. Usefulness of accelerated exercise following mild hyperventilation for the induction of coronary artery spasm: comparison with an acetylcholine test // Chest. 2001. Vol. 119. № 1. P. 155–162.
16. Sueda S., Mineoi K., Kondou T., Yano K., Ochi T., Ochi N., Kukita H., Kawada H., Matsuda S., Uraoka T. Usefulness of thallium-201 myocardial scintigraphy during hyperventilation and accelerated exercise test in patients with vasospastic angina and nearly normal coronary artery // J. Cardiol. 1998. Vol. 31. № 4. P. 207–213.
17. Johansson B. Cold and ischaemic heart disease // Int. J. Circumpolar Health. 2000. Vol. 59. № 3–4. P. 188–191.
18. Singh P.I., Khurana I. Cardiovascular responses to cold pressor test: a test for autonomic functions // J. Indian. Med. Assoc. 1991. Vol. 89. № 8. P. 229–231.
19. Stefanelli T., Sinzinger H., Sochor H., Glogar D., Kaliman J. Humoral regulation during cold-induced coronary arterial spasm // Int. J. Cardiol. 1989. Vol. 25. № 2. P. 199–205.
20. Antony I., Aptekar E., Lerebours G., Nitenberg A. Changes in coronary vasodilation in hypertensive patients with angiographically normal coronary arteries // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 1994. Vol. 87. № 8. P. 1029–1033.
21. De Marchi S.F., Schwerzmann M., Billinger M., Windecker S., Meier B., Seiler C. Sympathetic stimulation using the cold pressor test increases coronary collateral flow // Swiss. Med. Wkly. 2001. Vol. 131. № 23–24. P. 351–356.
22. Feldman R.L., Hill J.A., Conti C.R., Pepine C.J. Regional coronary hemodynamic responses during the cold pressor test: lack of effect of nitroglycerin // J. Am. Coll. Cardiol. 1985. Vol. 5. № 6. P. 1319–1325.
23. Ryan C., Hollenberg M., Harvey D.B., Gwynn R. Impaired parasympathetic responses in patients after myocardial infarction // Am. J. Cardiol. 1976. Vol. 37. № 7. P. 1013–1018.
24. Ellis R.J., Van Dyke D.C., Ebert P.A. Reduction of myocardial wall tension during cold pressor stress after myocardial revascularization // Arch. Surg. 1981. Vol. 116. № 11. P. 1432–1436.
25. Shimizu H., Lee J.D., Yamamoto M., Satake K., Tsubokawa A., Kawasaki N., Sugiyama T., Uzui H., Ueda T., Nakamura T. Induction of coronary artery spasm by combined cold pressor and hyperventilation test in patients with variant angina // J. Cardiol. 1994. Vol. 24. № 4. P. 257–261.
26. Sasaki T., Yamamoto T., Hirano Y., Uehara H., Yamamoto K., Naito T., Ikawa H., Ishikawa K., Katori R. Hyperventilation and cold pressor stress echocardiography for diagnosis of vasospastic angina: report of five cases // J. Cardiol. 1996. Vol. 28. № 3. P. 137–142.
27. Hirano Y., Ozasa Y., Yamamoto T., Uehara H., Yamada S., Nakagawa K., Ikawa H., Ishikawa K. Hyperventilation and cold-pressor stress echocardiography for noninvasive diagnosis of coronary artery spasm // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2001. Vol. 14. № 6. P. 626–633.
28. Song J.K., Lee S.J., Kang D.H., Cheong S.S., Hong M.K., Kim J.J., Park S.W., Park S.J. Ergonovine echocardiography as a screening test for diagnosis of vasospastic angina before coronary angiography // J. Am. Coll. Cardiol. 1996. Vol. 27. № 5. P. 1156–1161.
29. Kawano H., Fujii H., Motoyama T., Kugiyama K., Ogawa H., Yasue H. Myocardial ischemia due to coronary artery spasm during dobutamine stress echocardiography // Am. J. Cardiol. 2000. Vol. 85. № 1. P. 26–30.
30. Roffi M., Meier B., Allemann Y. Angiographic documented coronary arterial spasm in absence of critical coronary artery stenoses in a patient with variant angina episodes during exercise and dobutamine stress echocardiography // Heart. 2000. Vol. 83. № 4. P. E4.



Литература

31. Deligonul U., Armbruster R., Hailu A. Provocation of coronary spasm by dobutamine stress echocardiography in a patient with angiographically minimal coronary artery disease // Clin. Cardiol. 1996. Vol. 19. № 9. P. 755–758.
6. Dörr M., Ruppert J., Robinson D.M., Kors J.A., Felix S.B., Völzke H. The relation of thyroid function and ventricular repolarization: decreased serum thyrotropin levels are associated with short rate-adjusted QT intervals // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. № 12. P. 4938–4942.
7. Poglajen G., Fister M., Radovancevic B., Vrtovec B. Short QT interval and atrial fibrillation in patients without structural heart disease // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 47. № 9. P. 1905–1907.
8. Gussak I., Brugada P., Brugada J., Wright R.S., Kopecky S.L., Chaitman B.R., Bjerregaard P. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? // Cardiology. 2000. Vol. 94. № 2. P. 99–102.
9. Gaita F., Giustetto C., Bianchi F., Wolpert C., Schimpf R., Riccardi R., Grossi S., Richiardi E., Borggreffe M. Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death // Circulation. 2003. Vol. 108. № 8. P. 965–970.
10. Kok L.C., Mitchell M.A., Haines D.E., Mounsey J.P., DiMarco J.P. Transient ST elevation after transthoracic cardioversion in patients with hemodynamically unstable ventricular tachyarrhythmia // Am. J. Cardiol. 2000. Vol. 85. № 7. P. 878–881. P. A9.
11. Gurevitz O., Lipchenca I., Yaacoby E., Segal E., Perel A., Eldar M., Glikson M. ST-segment deviation following implantable cardioverter defibrillator shocks: incidence, timing, and clinical significance // Pacing Clin. Electrophysiol. 2002. Vol. 25. № 10. P. 1429–1432.
12. Marill K.A., Ellinor P.T. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 37-2005. A 35-year-old man with cardiac arrest while sleeping // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. № 23. P. 2492–2501.

Д.В. ДУПЛЯКОВ, Е.Р. ПЕРУНОВА, Н.В. ЛАПШИНА
Значительное укорочение интервала QT
(приобретенный синдром укороченного интервала QT)
после проведения трансторакальной кардиоверсии
у пациента с гемодинамически нестабильной желудочковой
тахикардией вследствие острого коронарного синдрома

1. Де Луна А.Б. Руководство по клинической ЭКГ: Пер. с англ. М.: Медицина, 1993. 704 с.
2. Cheng T.O. Digitalis administration: an underappreciated but common cause of short QT interval // Circulation. 2004. Vol. 109. № 9. P. e152.
3. Wortsman J., Frank S. The QT interval in clinical hypercalcemia // Clin. Cardiol. 1981. Vol. 4. № 2. P. 87–90.
4. Magnano A.R., Holleran S., Ramakrishnan R., Reiffel J.A., Bloomfield D.M. Autonomic nervous system influences on QT interval in normal subjects // J. Am. Coll. Cardiol. 2002. Vol. 39. № 11. P. 1820–1826.
5. Йонаш В. Частная кардиология. В 2 т. Прага, 1963.

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- 🌀 Только **НОВИНКИ**
- 🌀 Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- 🌀 Ежедневное обновление
- 🌀 Без регистрации
- 🌀 **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- 🌀 Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- 🌀 Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!

Для юридических лиц

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7723809029	КПП 772301001	Сч. №	40702810700000000536
Получатель ООО «Медфорум-Альфа»			
Банк получателя ОАО «Промсвязьбанк» Москва		БИК Сч. №	044525555 30101810400000000555

СЧЕТ № 10/П от «__» _____ 2012 г.

Заказчик:
Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология»	шт.	6	200-00	1200-00
Итого:					1200-00
Без налога (НДС):					-
Всего к оплате:					1200-00

НДС не облагается.
Всего к оплате: Одна тысяча двести рублей 00 копеек.

Руководитель предприятия
Главный бухгалтер



А.Е. Романенко
О.М. Макарова
Романенко А.Е.
Макарова О.М.

Для физических лиц

Кассир	Извещение	Форма №ПД-4
	ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа) 7723809029 (ИНН получателя платежа) № 40702810700000000536 (номер счета получателя платежа) ОАО «Промсвязьбанк» Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000555 БИК 044525555 Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Кардиология и ангиология» (6 номеров) (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп. Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____	
Кассир	Извещение	Форма №ПД-4
	ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа) 7723809029 (ИНН получателя платежа) № 40702810700000000536 (номер счета получателя платежа) ОАО «Промсвязьбанк» Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000555 БИК 044525555 Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Кардиология и ангиология» (6 номеров) (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп. Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____	

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.

МИЛДРОНАТ®

мельдоний

Обладает мультифакторным действием:

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫМ
ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНЫМ
АНГИОПРОТЕКТИВНЫМ



- ★ Доказанная эффективность и безопасность
- ★ Регресс функционального класса стенокардии^{1,2}
- ★ Уменьшение неврологического дефицита³
- ★ Доступная стоимость курсового лечения и удобный режим дозирования

Молекулярная программа защиты СЕРДЦА, МОЗГА, СОСУДОВ

www.mildronat.ru

Grindex

Фармстандарт

¹ Эффективность Милдроната® при лечении стенокардии в комбинации со стандартной терапией. Д. Вилнис, Ю.М. Поздняков. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2011; 10(6)

² Влияние Милдроната® на эффективность антиангинальной терапии больных стабильной стенокардией напряжения. Н.П.Кутишенко, Н.А.Дмитриева, Ю.В.Лукина, М.П.Козырева, Ю.Э.Семенова, А.Д.Деев, С.Ю.Марцевич, Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2005; № 2, 37-42.

³ Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната®. З.А. Сулина, М.Ю. Максимова, Б.А. Кистенев, Т.Н. Федорова, ГУ НИИ неврологии РАМН, Москва; Фарматека, 2005, №13 (108) Кардиология, Неврология.

Р-р д./инъекций 500 мг/5 мл: амп. 10 – Рег. Уд. №П N016028/02

Капс. 250 мг: 40 – Рег. Уд. №П N016028/01

Капс. 500 мг: 20 или 60 – Рег. Уд. №ЛС-001115

ОАО «Фармстандарт»

Московская обл., г. Долгопрудный,

Лихачевский проезд, д. 5Б

Тел./факс: (495) 970-00-30,32