

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

В кардиологии и ангиологии

№ 2
октябрь 2006

Метаболический синдром:
современные возможности лечения

Тактика лечения истинных аневризм
бедренной и подколенной артерий

Острая сердечная недостаточность
при инфаркте миокарда

Каротидная эндартерэктомия

ТЕМА НОМЕРА: мерцательная аритмия

NYCOMED

ВАРФАРИН НИКОМЕД

Мировой стандарт в современной
антикоагулянтной терапии



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

Лечение и профилактика тромбозов и эмболии

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

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



Здравоохранение сегодня:

государственная политика, экономика, менеджмент в области кардиологии и ангиологии

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

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

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

Клиническая эффективность лечения: компромисс между качеством и стоимостью

Фармакоэкономический анализ в терапии различных заболеваний

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Стандартизация и качество медицинской помощи

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

Эффективность и безопасность лекарственных средств

Клинические и эпидемиологические исследования

НЕПРЕРЫВНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ВРАЧЕЙ

Медицинская кафедра: инновации, технологии, методики

Практические школы и лекции для лечащих врачей

Симпозиум по проблеме

Обзоры, рефераты, дайджесты, зарубежный опыт

ФОРУМ

Календарь медицинских мероприятий

Медицинские специализированные мероприятия

Международные проекты, исследования.

Зарубежные новости медицины и фармации

СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ БИЗНЕСА

Социально-значимые заболевания (статистика, прогнозы, эпидемиология)

Валеология и профилактика заболеваний (социальная реклама)

Адресная помощь социально-незащищенным и декретированным группам населения

Формирование новой социальной потребности в здоровом образе жизни

КОМПАНИИ И ИХ ПРОДУКЦИЯ

Производитель лекарственных средств: марка качества (новости, интервью, обзоры стратегий, маркетинговые программы фармацевтических компаний).

Фармакологический справочник - информация о современных препаратах (фармакологическое действие, показания, противопоказания, способ применения и дозы)

Основные рубрики журнала ЭФ

Здравоохранение сегодня

Фармакоэкономика

Эффективная фармакотерапия

Доказательная медицина

Качественная клиническая практика

Непрерывное образование врачей

Наука

Компании и их продукция

Социальная ответственность бизнеса

Форум

СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ (8500 экз.)

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

Со второго полугодия 2006 года включение в подписные каталоги. Подписка на почте во всех субъектах РФ через подписные агентства: Роспечать, Пресса России, Объединенный каталог, альтернативные и региональные агентства.

Специализированное распространение:

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

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЖУРНАЛА:

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

Современные алгоритмы диагностики заболеваний сердца, основные инструментальные исследования: ЭХО-КГ, коронарография, скинтиграфия миокарда и т.д.

Стандарты лекарственной терапии при основных сердечно-сосудистых заболеваниях и редко встречающейся патологии сердца и сосудов.

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

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

Легочное сердце, тромбоз легочной артерии, легочная гипертензия.

Эндокардиты, миокардиты, перикардиты

Кардиомиопатии: дилатационная, гипертрофическая, констриктивная.

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

Хроническая сердечная недостаточность, острая левожелудочковая недостаточность.

Нарушение липидного обмена, семейная гиперлипидемия.

Врожденные и приобретенные пороки сердца.

Современные перспективы хирургических технологий в кардиологии.

Детская кардиология.

Опухоли сердца.

Субарахноидальное кровоизлияние, инфаркт мозга, церебральный атеросклероз, последствия цереброваскулярных болезней. Болезни артерий, артериол и капилляров: атеросклероз, синдром Рейно, облитерирующий тромбангиит, эмболия и тромбоз артерий, диабетическая ангиопатия.

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

Медицинская техника в кардиологии и ангиологии.

Инвестиции в повышение квалификации врачей – инвестиции в здравоохранение России!



ОРГАНИЗАТОР
КОНФЕРЕНЦИИ

Научно-практическая конференция
для кардиологов и ангиологов Московского региона

«Актуальные проблемы лечения и профилактики больных с сердечно-сосудистой патологией»

24 октября 2006 года

В программе конференции:

- эффективная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности
- комбинированная терапия препаратами ингибиторов АПФ
- диагностика и лечение метаболического синдрома
- применение бета-блокаторов при артериальной гипертензии беременных
- заболевания сосудов нижних конечностей
- артериальная гипертензия и депрессия: особенности терапии

Проводится выставочная экспозиция МЕДЭКСПО 2006

Адрес: Москва, Дом ученых РАН, ул. Пречистенка д.16 (проезд: станция метро «Кропоткинская»).

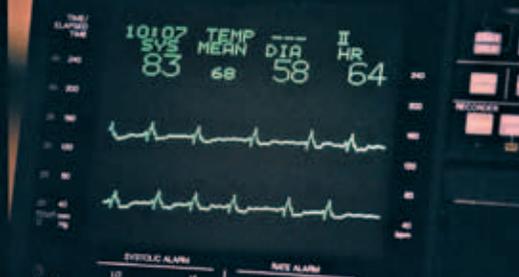
Начало регистрации в 9-30

Оргкомитет конференции: (495) 234 07 34

Координатор проекта Наталия Моисеева: expro@webmed.ru

Информационный спонсор:

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
Фармакотерапия
в кардиологии и ангиологии



Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

В кардиологии и ангиологии

Редакция журнала:

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

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

научный редактор **Д. Напалков**

выпускающий редактор **О. Дмитриева**

арт-директор **Д. Иллин**

дизайнер **О. Никанкин**

корректор **Н. Анашкина**

набор **Е. Виноградова**

подписка и распространение **Т. Кудрешова,**

менеджер по рекламе **Г. Манукян**
(e-mail: reklama62@mail.ru)

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

Редакционный совет:

Я.Л.Габинский

С.Р.Гиляревский

М.А.Гуревич

Р.И.Карпов

Н.И.Кательницкая

В.Ю.Мареев

Н.Р.Палеев

В.И.Подзолков

Ю.В.Поздняков

А.В.Покровский

Н.П.Санина

контактная информация:

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

Тираж 8500 экз.

Перепечатка материалов разрешается

только с письменного разрешения редакции

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

№ 106-7705Л от 8.09.2005 г.

№2 Октябрь 2006

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

тема номера: мерцательная аритмия

А. В. Недоступ, О.В. Благова
Как грамотно лечить больных с постоянной формой мерцательной аритмии **6**

стандарты лечения

Н.А.Мазур
Факторы риска возникновения внезапной смерти у больных с ИБС и ее профилактика **16**

А. В. Покровский, Р.В. Колосов
Каротидная эндалтерэктомия: возможно ли предотвратить инсульт? **22**

диагностический практикум

М. Ю. Гиляров, А. Л. Сыркин
Тропонин Т в диагностике инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и миокардита: возможности и ограничения **26**

лекции для врачей

В. И. Подзолков, Е. А. Гладышева, А. С. Панферов
Метаболический синдром: современные возможности лечения **34**

клиническая эффективность

А. В. Покровский, В. Н. Дан, А. В. Чупин, А. Ф. Харазов
Тактика лечения истинных аневризм бедренной и подколенной артерий **42**

Stephan Jacob, Erik J. Henrikssen
Метаболические свойства β-адреноблокаторов с вазодилирующим эффектом: тактика лечения больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом или метаболическим синдромом **46**

клинические исследования

В.А. Хорошев, А.В. Чернышев, В.Е. Нилов, Т.В. Соболева
Острая сердечная недостаточность при инфаркте миокарда. Опыт применения сенситизатора кальциевых каналов – левосимендана для купирования развивающегося кардиогенного шока **52**

И. М. Карамова
Опыт применения Симдакса при декомпрессированной хронической сердечной недостаточности **54**

дискуссия

Л. И. Ольбинская, Ж. М. Сизова
Спорные и нерешенные вопросы современной фармакотерапии хронической сердечной недостаточности **58**

форум (конференции, выставки, семинары)

Пятый международный кардиологический саммит
«Новейшие достижения в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний» **62**

Лечение с помощью имплантации ЭКС

Лечение синдрома слабости синусового узла состоит в имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС). В настоящее время показания к имплантации ЭКС разделены на три группы: А – имплантация необходима, В – имплантация желательна, С – имплантация нежелательна. Применительно к синдрому слабости синусового узла больные с его наличием попадают в группу В, а если у больного присутствует клиника (синдром МАС), то он попадает в группу показаний к имплантации А. До постановки ЭКС необходимо оценить состояние АВ проведения у больного (чреспищеводное электрофизиологическое исследование). Наличие нарушенного АВ проведения говорит о необходимости имплантации двухкамерной системы стимуляции. При сохраненном АВ проведении проводят стимуляцию предсердий. Имплантация однокамерных ЭКС со стимуляцией желудочков при синдроме слабости синусового узла не желательна. Предпочтительными являются имплантация физиологических ЭКС (частотно-адаптивных, т. е. увеличивающих ЧСС при физической активности) с биполярными внутрисердечными электродами. В случае синдрома тахи-бради предсердный электрод целесообразно устанавли-

вать в межпредсердную перегородку (для профилактики пароксизмов тахикардии) и в ходе программирования устанавливать несколько большую частоту стимуляции (75-80 в мин).

Последние данные из различных лабораторий свидетельствуют о том, что первые стадии атеросклероза имеют воспалительную природу. Georg Wick с коллегами предположили, что аутоиммунная реакция против белка теплового шока 60 (hsp60), экспрессируемого эндотелиальными клетками, подвергающимися увеличенному гемодинамическому стрессу, является инициирующим событием при атеросклерозе. Гуморальные и Т-клеточноопосредуемые иммунные ответы против hsp60 были продемонстрированы на ранней стадии болезни. Эта воспалительная стадия, которая является обратимой и даже была найдена у детей, может прогрессировать в полностью развившийся атеросклероз, демонстрируя все классические патофизиологические и функциональные последствия, если присутствуют дополнительные факторы риска, такие как высокий уровень холестерина, курение и ожирение.

Источник: center.met-medica.ru

Ожирение и увеличение фибрилляции предсердий

Все нарастающая распространенность ожирения может быть причиной увеличения частоты фибрилляции предсердий – фактора риска инсульта.

К такому выводу пришли ученые из Клиники Мауо (Рочестер, Миннесота), проанализировав данные 20-летнего проспективного исследования частоты фибрилляции предсердий (ФП) в округе Olmstead, Миннесота. В целом ФП была впервые зарегистрирована в 1980-2000 гг. у 4 618 взрослых участников. После поправки на пол и возраст, стандартизованная частота ФП составила 3,04 на 1 000 челове-

ко-лет в 1980 г. и 3,68 в 2000 г. Такому росту частоты ФП мог способствовать рост целого ряда факторов, включая гипертонию, диабет и заболевания сердца, сообщают д-р Yoko Miyasaka и коллеги. Однако поскольку распространенность ожирения за этот же самый период выросла с 10% до 25%, именно этим может объясняться эпидемия ФП. По подсчетам авторов, к 2050 г. не менее 12,1 миллиона американцев будут страдать от ФП. Если же сегодняшняя тенденция к росту частоты ФП сохранится, то эта цифра увеличится до 16 миллионов.

Источник: center.met-medica.ru

Противопоказания к антикоагулянтам

Более половины больных с инсультом, обусловленным фибрилляцией предсердий, имеют противопоказания к антикоагулянтам. Д-р Jennifer Somerfield и ее коллеги (Оклендская городская больница, Новая Зеландия) проанализировали все 412 случаев госпитализации по поводу инсульта за год. Оказалось, что у 93 пациентов имеется пароксизмальная или постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП). Из этих больных 17 умерли, 28 нуждались в постороннем уходе после выписки, 48 были выписаны домой. Менее половины выживших начали терапию варфарином. Причинами назначения варфарина были тяжелое общее состояние (13 случаев), риск падений (12 случаев), малая ожидаемая продолжительность жизни (4 случая). Лишь 13 из 64 пациентов с уже имевшейся ФП получали антикоагулянты до инсульта, и из них всего 27% имели МНО на уровне 2,0-3,0. «Таким образом, недостаточное назначение антикоагулянтов имеет место и до инсульта. После инсульта более чем в 50% случаев уже поздно назначать антикоагулянты», подчеркивают авторы.

Источник: Cardiosite.ru

Гормон роста оказывает положительный эффект при терапии больных с ХСН

Высокие дозы рекомбинантного человеческого гормона роста (ГР), возможно, имеют благоприятные эффекты у некоторых пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью, согласно данным, полученным бразильскими учеными. Доктор Edimar Bocchi считает, что результаты изучения эффектов фактора роста могут предложить новое «окно» в терапии тяжелой сердечной недостаточности, связанной с кахексией и неэффективностью традиционно используемых препаратов. В выпуске International Journal of Cardiology доктор Bocchi и коллеги из Sao Paulo University Medical School отмечают, что в моделях экспериментальной сердечной недостаточности фактор роста продлевает продолжительность жизни. В исследование вошли 6 пациентов с сердечной кахексией и нестабильной декомпенсированной сердечной недостаточностью. 5 пациентов были добутаминзависимыми. Все пациенты получали 8 IU фактора роста в день в среднем 26 дней. Системное систолическое артериальное давление увеличилось в среднем от 85 в начале исследования до 100 мм рт. ст., и фракция выброса выросла от 23 % до 28% после лечения и до 38 % – через 6-12 месяцев. Функциональный класс по NYHA улучшился у всех пациентов, несколько увеличился индекс массы тела. Все пациенты были выписаны из больницы. Кроме того, несмотря на предварительную непереносимость бета-блокаторов, 5 пациентам была начата и продолжена терапия карведилолом, все пациенты получали увеличенные дозы каптоприла. Три пациента были живы в течение 11-75 месяцев. Два пациента умерли от несердечных причин, и третий умер от прогрессивной остановки сердца из-за незапланированного прекращения приема карведилола через 36 месяцев. Авторы считают, что необходимо проведение рандомизированных исследований и предполагают, что использование фактора роста может стать новым средством оптимизации долгосрочной терапии сердечной недостаточности.

Источник: Cardiosite.ru

Пороки сердца предотвратит генная инженерия

Ученые из Юго-западного медицинского центра в Далласе вместе со своими коллегами из Остинского университета (США) выявили ген, руководящий формированием желудочков сердца. Воздействуя на этот ген, можно будет предотвратить ряд смертельных пороков развития сердца. Доктор Дипек Сревастава (Deepak Srivastava), доцент кафедры педиатрии Юго-западного медицинского центра, заявил, что он и его коллеги нашли «ген, названный ими «Вор» (англ), который включает в работу ряд других генов, в частности ген Hand2. Последний является ключевым геном в развитии правого желудочка и крайне важен для правильного формирования левого желудочка». Руководитель исследования профессор Пол Готтлиб (Paul Gottlieb) из Остинского университета, сказал, что «мы уже обнаруживали «Вор» в Т-клетках мышины иммунной системы, клетках костного мозга, а также в клетках сердца и скелетных мышц. Однако функция

этого гена оставалась неясна. Теперь ясно, что он управляет ранними этапами превращения стволовых эмбриональных клеток в зрелые кардиомиоциты (клетки сердечной мышцы). Проведено исследование на мышах, в ходе которого создавались мышинные эмбрионы, лишённые гена Вор. В результате полностью нарушалось развитие сердечной мышцы и практически не образовывался правый желудочек. Та же картина могла бы наблюдаться и у человека, если бы его лишили этого гена, так как генетические основы формирования сердца сходны у всех видов, даже у таких далеких от нас в эволюционном плане, как муха-дрозофила. По мнению Среваставы, дальнейшие исследования должны выявить влияние гена «Вор» на другие гены, участвующие в формировании сердца, а также его роль в нарушениях развития сердца.

Источник: medportal.ru

Связь между потреблением кофе и развитием ИБС

Доктор Esther Lopez-García и ее коллеги (Мадридский Университет, Испания) выполнили проспективное когортное исследование, охватившее 44 005 мужчин и 84 488 женщин – участников проектов Health Professionals Follow-Up and Nurses' Health Study. Потребление кофе оценивалось исходно, в 1986 г. для мужчин и в 1980 г. для женщин, затем повторно, через каждые 2-4 года. За 14 лет наблюдения для мужчин было зарегистрировано 2 173 подтвержденных коронарных события: 1 449 нефатальных инфарктов миокарда (ИМ) и 724 фатальных случая ИБС. За 20 лет наблюдения для женщин было отмечено 2 254 события: 1 561 нефатальный ИМ и 693 фатальных случая ИБС. Не наблюдалось отрицательного эффекта потребления кофе на риск ИБС, даже после поправки на потенциальные вмешивающиеся факторы. В то же время потребление кофе было достоверно связано с курением. «Как для мужчин, так и для женщин отмечалась тенденция снижения риска фатальной ИБС при потреблении кофе в больших количествах (не менее 6 чашек в день). Однако при этом число фатальных случаев ИБС было достаточно небольшим, и интерпретировать полученные результаты следует крайне осторожно», отмечают авторы.

Источник: Cardiosite.ru

Клеточная терапия после инфаркта

Функция сердца пациентов, прошедших после инфаркта терапию аутологичными стволовыми клетками, улучшается на месяцы и даже на годы, как показало проведенное в Германии (University in Frankfurt) исследование. Введение стволовых клеток улучшает эффективность работы сердца в среднем на 7% – казалось бы, это немного, но это достаточно значительное улучшение, когда речь идет о хроническом заболевании. У одного из пациентов, перенесшего инфаркт миокарда 30 лет назад, было достигнуто даже 11%-ное улучшение после клеточной терапии. Некоторые признаки дают исследователям основания полагать, что после повторных курсов клеточной терапии улучшения будут возрастать. Хотя исследователям еще не до конца понятно, как работает этот метод, уже стало очевидным, что стволовые клетки запускают процессы регенерации, идущие достаточно долгое время. Некоторые врачи считают, что имеющихся к настоящему времени результатов клинических испытаний еще недостаточно, чтобы клеточная терапия стала рутинным методом в кардиологии. Видимо, необходимы дополнительные более строгие и объемные исследования. Однако руководитель исследования доктор Andreas Zeiher полагает, что предварительные результаты их работы говорят о возможности применения клеточной терапии для лечения хронических болезней сердца, многие из которых не поддаются никаким методам современной медицины.

Фрамингамская шкала риска

Доктор Erin Michos и его коллеги (Институт Медицины Johns Hopkins, Балтимор, Мэриленд) наблюдали за 102 женщинами (средний возраст – 51 год), исходно без симптомов ИБС, но имеющими сестру или брата, госпитализированных по поводу ИБС в возрасте до 60 лет. Согласно Фрамингамской шкале, при оценке 10-летнего риска жестких коронарных конечных точек, 98% участниц оказались в группе низкого риска (<10%), и 2% – в группе среднего риска (10-20%). Средний балл шкалы достигал лишь 2%. Тем не менее, по данным компьютерной томографии (КТ), кальцификация коронарных артерий (ККА) имела место у 40% женщин, причём у 12% баллы ККА превышали 100, а у 6% были не ниже 400. Субклинический атеросклероз регистрировался при стандартизованных по полу и возрасту баллах ККА выше 75-ой перцентили. Согласно этим критериям, субклинический атеросклероз имел место у 32% женщин, причём у 17% баллы ККА превышали значения 90-ой перцентили. Если бы участницам не была дополнительно выполнена КТ, до трети женщин осталась бы в группе низкого риска ИБС, предупреждают авторы.

Ишемические инсульты чаще развиваются утром, геморрагические – вечером

По данным японских ученых, ишемические инсульты чаще всего развиваются при утреннем пробуждении, а геморрагические – ранним вечером. Как сообщают в очередном выпуске Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, д-р S. Omata и коллеги (Медицинский Университет Iwate, Япония), они определили время развития инсульта у 12957 участников регистра Iwate Stroke Registry. Ишемические инсульты чаще всего развивались в 6.00-8.00 часов (относительный риск, ОР, 194%) и несколько реже – в 18.00-20.00 часов (ОР 104,3%). Внутричерепные кровоизлияния (ВМК) чаще всего регистрировались в те же самые часы, но с пиком в вечернее время (ОР 165,8%; утренний ОР 153,1%). Субарахноидальные кровоизлияния регистрировались с частотой, аналогичной ВМК. Развивавшиеся во время сна инсульты чаще всего приходились на утреннее время – ОР 252,8% для САК, ОР 426,6% для ишемического инсульта. Как поясняют авторы, ночное снижение артериального давления защищает от геморрагического инсульта, но повышает риск инсульта ишемического. Расстройство дыхания во время сна также повышает риск ишемического инсульта. Кроме того, при пробуждении повышаются уровни гематокрита, агрегации тромбоцитов и параметров коагуляции – тем самым повышают вероятность ишемического инсульта и снижается риск геморрагического инсульта.

Источник: Cardiosite.ru

А. В. НЕДОСТУП,
д.м.н., профессор,
О. В. БЛАГОВА,
к.м.н.

Как грамотно лечить больных с постоянной формой мерцательной аритмии

Что такое постоянная форма мерцательной аритмии? По международной классификации мерцательной аритмии (МА) 2001 г., принятой на сегодня в России (1), под постоянной ее формой понимают длительно (не менее 7 дней) сохраняющуюся МА, которая не может быть устранена медикаментозно или с помощью электроимпульсной терапии (ЭИТ), либо рецидивирует в течение нескольких часов. Последнее условие введено в определение постоянной формы мерцательной аритмии (ПФМА) с целью отграничить ее от персистирующей формы, при которой сохраняется возможность активного восстановления синусового ритма.

Вместе с тем, граница эта весьма условна: под постоянной формой понимают обычно и те случаи, когда попытки восстановления синусового ритма просто не проводились. При этом формально, если больному с постоянной формой МА на каком-то этапе все-таки проводится попытка восстановления синусового ритма и она оказывается успешной, диагноз необходимо пересматривать в пользу персистирующей формы (отметим, что столь же условной бывает граница между персистирующей и пароксизмальной формами МА). В строгом смысле о постоянной форме говорят лишь при МА, которая длится более года и не была устранена в результате двух попыток ЭИТ. Понятно, что если пользоваться таким уточняющим критерием, круг больных с ПФМА значительно сузится. В реальной клинической практике под ПФМА понимают те случаи, когда МА су-

ществует достаточно длительно (срок 7 дней является минимальным, чаще говорят о постоянной форме по прошествии месяца от момента появления МА), т. е. по разным причинам она не была устранена на ранних сроках, и спонтанно не трансформируется в синусовый ритм. При этом подразумевается возможность активного устранения МА (чаще всего с помощью ЭИТ) у части больных. Из такого представления о ПФМА мы и будем исходить.

Устранять или не устранять постоянную форму мерцательной аритмии? Вопрос этот встает в тех случаях, когда была упущена возможность устранения МА в первые двое суток с момента ее появления. Такая пассивность врачей далеко не всегда бывает оправдана – нередко имеются все показания к устранению пароксизма МА (на которых мы не будем останавливаться в данной публикации), в то же время используются далеко не все возможности для этого: ограничиваются введением одного, далеко не всегда оптимального, антиаритмика, не прибегают к возможности ЭИТ. Столь же часто (по некоторым данным, более чем в 50% случаев) сам больной обращается за медицинской помощью уже по прошествии двух суток либо вообще не ощущает развившейся у него аритмии, которая выявляется случайно. Вопрос о целесообразности восстановления синусового ритма при ПФМА не стоит лишь при сочетании следующих обстоятельств: 1) на более ран-

них этапах были использованы все современные возможности по устранению данного эпизода МА (включая 1-2 попытки ЭИТ и введение нибентана, эффективного иногда даже после безуспешной электрической кардиоверсии), которые не дали эффекта либо МА рецидивировала в первые часы; 2) безуспешность попыток восстановления синусового ритма нельзя объяснить влиянием факторов, которые могут быть устранены перед повторной попыткой: тиреотоксикоз, некорригированный порок сердца, грубые электролитные расстройства, анемия, активный миоперикардит, ранний послеоперационный период (особенно после операций на сердце), возможно – сильный стресс, а также отсутствие адекватной антиаритмической терапии, ставшей причиной раннего рецидива МА.

Кроме того, необходимо учитывать те факторы, которые делают восстановление синусового ритма нецелесообразным, поскольку при их наличии нельзя рассчитывать на безопасность кардиоверсии и/или достаточно длительное удержание синусового ритма. К давно сложившимся противопоказаниям такого рода относят:

1. Пороки сердца, подлежащие оперативной коррекции. Малый (менее 6 месяцев) срок с момента проведения хирургической коррекции порока сердца.
2. Неустраненная активность ревматического процесса II-III степени.
3. Гипертоническая болезнь III стадии.

4. Неустраненный сопутствующий тиреотоксикоз.

5. Повторные тромбоэмболии в анамнезе (если впоследствии во время операции на сердце не была проведена тромбоэктомия).

6. Предшествующий появлению данного эпизода ПФМА синдром слабости синусового узла (выраженные клинические проявления).

7. Возраст старше 65 лет у больных пороками сердца и старше 75 лет у больных ИБС (относительное противопоказание).

8. Недостаточность кровообращения III стадии.

9. Кардиомегалия (cor bovinum).

10. Давность настоящего эпизода МА более 3 лет.

11. Частые (1 раз в месяц или чаще) приступы МА перед ее настоящим эпизодом, возникавшие на фоне адекватной антиаритмической терапии.

12. Ожирение III-IV степени.

13. Небольшой (менее 6 месяцев) срок сохранения ритма после предыдущего устранения МА (исключая случаи рецидивов МА при чрезвычайных обстоятельствах или неадекватной поддерживающей терапии).

Во всех остальных случаях у больного с ПФМА должен ставиться вопрос о целесообразности восстановления синусового ритма.

Восстановление синусового ритма остается наиболее привлекательным методом терапии ПФМА. Правда, в последнее время появились данные многоцентровых исследований (PIAF, 2000; STAF, 2001; RACE, 2002; AFFIRM, 2002), согласно которым, терапия, направленная на поддержание синусового ритма (амиодарон, препараты IC класса), и урежающая ритм терапия при сохранении МА (дилтиазем, дигоксин, β -блокаторы) достоверно не отличались друг от друга по основным конечным точкам (качество жизни, частота развития инфаркта миокарда, ТЭЛА, ОНМК, кровотечений; смертность от всех причин). Однако следует учитывать, что это отсутствие различий было во многом обусловлено неблагоприятным для удержания синусового ритма

контингентом больных (с низкой фракцией выброса) либо наличием дополнительных факторов риска тромбоэмболий. В реальной практике та и другая тактики применяются у разных больных и не могут сравниваться между собой. Эти исследования подчеркивают как важность адекватной урежающей ритм терапии, так и необходимость тщательного отбора пациентов, которым планируется восстановление и поддержание синусового ритма.

Помимо тщательного сбора анамнеза, обследование перед принятием решения о попытке кардиоверсии должно включать: 1) чреспищеводную Эхо-КГ, которая обладает 95% чувствительностью при выявлении тромбов в левом предсердии и помогает определить длительность антикоагулянтной терапии с целью предупреждения «нормализационных» тромбоэмболий; *доказанный тромбоз предсердий также является противопоказанием к кардиоверсии* (несмотря на то, что ранее, в отсутствие чреспищеводной и даже трансторакальной Эхо-КГ, подобные больные, несомненно, были среди тех, кому производилась дефибрилляция, в большинстве случаев не приводившая к тромбоэмболиям); 2) ЭГДС (для выявления эрозивно-язвенного поражения, которое должно быть пролечено прежде, чем будет назначена антикоагулянтная терапия); 3) определение уровня гормонов и УЗИ щитовидной железы (в т. ч. для выявления противопоказаний к назначению амиодарона). Есть сведения о способности непрямым антикоагулянтов (в частности, варфарина) если не растворять, то, по крайней мере, значительно уменьшать относительно свежие тромбы в предсердиях, в связи с чем может быть целесообразным повторное проведение чреспищеводной Эхо-КГ не ранее чем через месяц после обнаружения тромба.

Несмотря на довольно строгий отбор больных для восстановления синусового ритма, у значительной их части ритм сохраняется недостаточно долго. С целью прогнози-

рования срока рецидива МА еще до ее устранения у больных митральными пороками сердца и ИБС может быть использован метод математического прогнозирования (2, 3, 4).

На методиках подготовки к восстановлению синусового ритма и

Несмотря на довольно строгий отбор больных для восстановления синусового ритма, у значительной их части ритм сохраняется недостаточно долго. С целью прогнозирования срока рецидива МА еще до ее устранения у больных митральными пороками сердца и ИБС может быть использован метод математического прогнозирования.

собственно кардиоверсии мы не будем останавливаться в данной публикации (далее речь пойдет о тех больных, у которых решено воздержаться от устранения ПФМА), подчеркнем лишь возможность использования с целью кардиоверсии высокоэффективного отечественного антиаритмика III класса – нибентана, а также необходимость проведения антикоагулянтной и поддерживающей антиаритмической терапии до и после кардиоверсии.

При возникновении предсердной экстрасистолии на ранних сроках после восстановления синусового ритма она должна агрессивно подавляться (повторные в/в капельные вливания амиодарона 300 мг на 5%-ный р-р глюкозы, увеличение дозы поддерживающего антиаритмика, назначение второго препарата), т. к. это угрожает развитием рецидива МА. При возникновении раннего рецидива МА (в срок до 6 мес.) должны проводиться попытки его купирования в первые двое суток (с увеличением дозы или заменой поддерживающего антиаритмика), при сохранении МА повторное плановое восстановление синусового ритма оправдано лишь при развитии рецидива после отмены поддерживающей терапии или в результате особых обстоятельств, повторение кото-

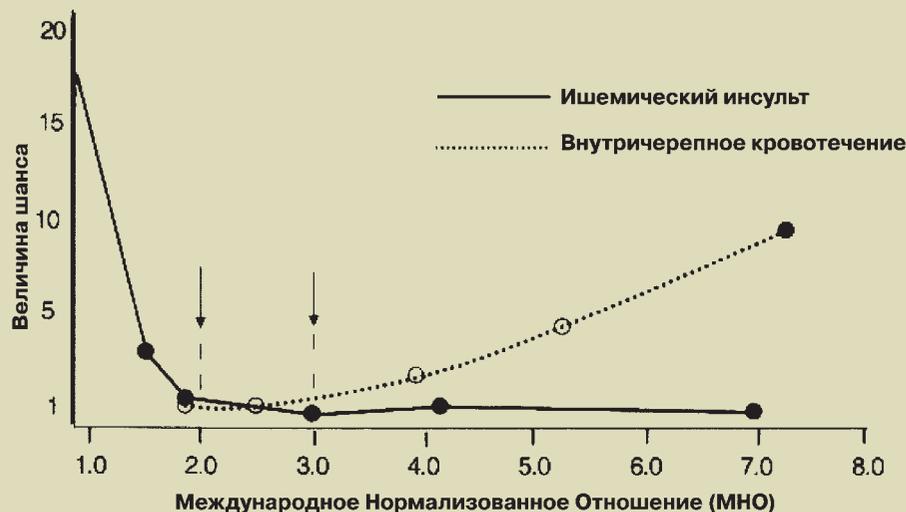


Рисунок 1. Отношения шансов ишемического инсульта и внутричерепного кровотечения относительно интенсивности антикоагуляции в рандомизированных исследованиях антиромботической терапии у пациентов с МА

рых маловероятно, а также при возможности назначения другого потенциально эффективного противорецидивного антиаритмика. Наконец, при возникновении позднего рецидива (в срок от 6 мес. до 5 лет) оправдано повторное восстановление синусового ритма (с коррекцией профилактической терапии); в срок после 5 лет эффект неустоек.

Каковы возможности хирургического устранения постоянной формы мерцательной аритмии?

На сегодняшний день они очень невелики – методов эффективного устранения ПФМА хирургическим путем пока не существует. Тем не менее, небольшому кругу больных, попадающих в поле зрения хирургов, выполняются операции, принцип которых состоит в нарушении целостности миокарда предсердий, приводящие к устранению критической мышечной массы, необходимой для поддержания МА. Пионером в данной области является J. Cox (5), у которого операции достигают наибольшей эффективности; им предложены следующие типы операций:

1. Операция «коридор» – нанесение множественных разрезов на миокард – предсердий с целью создать жесткий коридор для прохождения импульса от синусового узла к атриовентрикулярному.

2. Операция «лабиринт» – хирургическая изоляция коллектора легочных вен, удаление или

ушивание ушка левого предсердия и нанесение множественных разрезов на миокарде предсердий с целью направить импульс по определенному лабиринту.

Широкого применения данные операции не получили ввиду их недостаточной эффективности. Кроме того, в отдаленные сроки после операции «коридор» примерно 40% больных нуждаются в установке постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС).

В последние 7-8 лет бурно развиваются интервенционные методы лечения МА, в частности, радиочастотная изоляция устьев легочных вен, импульсация из которых является триггером для пароксизмов МА. Однако и для данной области аритмологии ПФМА представляет собой «крепкий орешек». При ПФМА импульсация из устьев легочных вен отходит на второй план, основную роль в поддержании МА играют дилатация левого предсердия (объем более 100 мл) и его значимое ремоделирование с участками фиброза нарушенной проводимости. Интервенционное воздействие включает: 1) до- или интраоперационную кардиоверсию; 2) изоляцию устьев легочных вен с последующей линейной аблацией предсердий под контролем системы CARTO (т. н. катетерная лабиринтизация). Эффективность процедуры на сегодня не превышает 30% – в большинс-

тве случаев возникает рецидив, несмотря на постоянный (не менее года) прием антиаритмиков; идет интенсивный поиск более эффективных методик (в первую очередь модификации линейной аблации), которые у некоторых авторов (M. Haissaguerre) дают высокие результаты.

Имеет смысл совмещение операции «лабиринт» с протезированием митрального клапана у больных с пороками сердца в том случае, если давность МА невелика. Значительный опыт подобных операций накоплен в НЦССХ имени А. Н. Бакулева (6): у больных с митральными пороками и средней длительностью ПФМА 3 года дополнительное (к протезированию клапана, редукации полости и ушиванию ушка левого предсердия с сохранением его гормональной функции) выполнение различных модификаций операции «лабиринт» приводило к сохранению синусового ритма на фоне антиаритмической терапии к моменту выписки у 83,3%, а через три года – у 71% больных. При этом у больных с умеренной дилатацией левого предсердия возможна катетерная лабиринтизация. Но особенно целесообразна такая комбинированная операция при наличии у больного с митральным пороком сердца пароксизмальной, а не постоянной формы МА (появление пароксизмов МА служит одним из показаний к оперативному вмешательству).

При отказе от устранения ПФМА проводится медикаментозная терапия, направленная на: 1) урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС); 2) профилактику системных тромбоэмболий (ТЭ); 3) уменьшение симптомов сердечной недостаточности (СН).

Как грамотно урешать ЧСС при постоянной форме мерцательной аритмии?

Более чем у 90% больных ПФМА протекает с тахикардией, следствием которой являются: 1) снижение сердечного выброса с нарастанием и/или появлением явлений СН; 2) тягостное для больного ощущение неритмичного сердцебиения (особенно при нагрузках). ЧСС считается контролируемой, если в покое она находится в пределах 60-80 уд/мин., а при нагрузках – в пределах 90-120

уд./мин. (7). С этим не всегда можно согласиться – у больных с тяжелой СН тахикардия может носить компенсаторный характер, и оптимальной с точки зрения гемодинамики может оказаться более высокая ЧСС. Не менее важными являются достижение оптимальной структуры желудочкового ритма, т. е. уменьшение степени желудочковой аритмии, которая сама по себе снижает сердечный выброс на 15% (8), стабильность урежения, отсутствие неадекватного снижения ЧСС. К основным урежающим ритм препаратам относят дигоксин, антагонисты Са (верапамил, дилтиазем) и β -блокаторы (класс рекомендаций I); в отношении амиодарона (класс рекомендаций IIb) и соталола дается менее жесткие указания (они не относятся к препаратам первой линии для урежения ЧСС).

Необходимо учитывать, что указанные препараты отличаются не только по степени и механизму замедления АВ проведения, но и по влиянию на второй фактор, определяющий ЧСС при МА, – частоту (период) волн ff. Уже довольно давно известно, что по механизму парабриоза учащение предсердной импульсации (увеличение периода волн ff) приводит к замедлению их проведению на желудочки (9,10,11,12,13,14), тем не менее, на практике это положение по-прежнему не учитывается. С помощью неинвазивного анализа электрической активности предсердий и желудочков нами подробно изучены механизмы урежающего действия вышеназванных препаратов (15,16,17), что позволило разделить их на следующие группы:

1. Обладающие исключительно АВ-блокирующим действием – антагонисты Са и β -блокаторы. Выраженная способность прямо замедлять проводимость АВ узла делает препараты эффективными при нагрузках. Однако отрицательный инотропный эффект (обычно при использовании высоких доз, особенно у больных с сердечной недостаточностью) может приводить к компенсаторному возрастанию ЧСС. Кроме того, структура ритма при монотерапии чистыми АВ-блокаторами не является оптимальной (нарастают аритмичность, количество аномально коротких и длинных интервалов RR

при нормальном среднем RR), что ведет к дополнительному снижению сердечного выброса.

2. Как уменьшающие период волн ff, так и замедляющие АВ проводимость. Этим уникальным при МА механизмом обладают лишь сердечные гликозиды. Действие дигоксина при наличии волн ff крупных и средних периодов (от 0,15 с и выше) стадийно: на I стадии развивается ff-зависимое урежение, и лишь затем – замедление АВ проводимости с появлением «дигиталисной кривой» на ЭКГ; некоторых у больных (около 20% случаев ПФМА) с исходно мелкими волнами ff (период 0,12-0,14 с) сразу может наступать II стадия дигитализации. Назначение гликозидов сопровождается, благодаря более равномерному перераспределению интервалов RR в результате проведения на желудочки «измельченных» волн ff, меньшим разбросом значений RR, структура желудочкового ритма при этом близка к оптимальной.

3. Обладающие выраженным АВ-блокирующим действием, но одновременно увеличивающие период волн ff (облегчающие тем самым их проведение через АВ узел), что ослабляет урежающий эффект – амиодарон и d,l-соталол. Их применение в качестве урежающих ритм препаратов при МА обусловлено одновременной необходимостью подавления желудочковой эктопии у ряда больных, а также способностью подавлять быстрое шунтовое проведение при МА, эктопические и развивающиеся по механизму геентру наджелудочковые ритмы на фоне МА, которые приводят к выраженной тахисистолии и устойчивы к другим урежающим ритм препаратам.

В соответствии с этими механизмами подход к урежающей ритм-терапии должен быть индивидуальным и строиться с учетом: 1) основного и сопутствующих заболеваний: при наличии бронхообструктивного синдрома целесообразно назначение антагонистов Са; при наличии тиреотоксикоза (класс рекомендаций I, уровень доказательности B), а также ИБС, артериальной гипертонии, симпатоадреналовых кризов – β -блокаторов, при наличии СН – дигоксина и т. д.; 2) исходного периода волн ff (определяется по стандар-

тной ЭКГ в отведении V1 или с помощью ЭКГ высокого разрешения с построением периодограмм волн ff); 3) частоты, структуры и варибельности желудочкового ритма (определяются с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ, построения интервальных гистограмм RR).

Ниже изложены принципы подбора терапии в зависимости от параметров МА.

1. Наиболее оптимальным при МА является комбинированное назначение препаратов с различными механизмами урежающего действия: дигоксина 0,125-0,50 мг в сутки с β -блокаторами (атенолол, метопролол 25-100 мг, конкор 5-10 мг, локрен 10-20 мг, небилет 5-10 мг в сутки) или верапамилом 120-360 мг в сутки, дилтиаземом 120-360 мг в сутки, дигоксина с амиодароном 200-300 мг в сутки или d,l-соталолом 80-160 мг в сутки. Монотерапия дигоксином, верапамилом, β -блокаторами или d,l-соталолом возможна при умеренной тахисистолии и наличии волн ff малого периода (0,12-0,14 с).

2. При наличии волн ff крупного и среднего периодов (0,20-0,15 с) базовым урежающим препаратом является дигоксин. Дигитализация должна проводиться в среднем темпе: 1-2 таб. дигоксина 0,25-0,5 мг в сутки. Признаки насыщения дигоксином (корытообразное смещение сегмента ST на ЭКГ) при отсутствии брадисистолии, холиномиметического синдрома (гипергидроз, миоз, запоры), желудочковой эктопии, диспепсических расстройств не являются основанием для отмены препарата.

Передозировка дигоксина развивается при неадекватном контроле за лечением, риск ее повышается при плохом состоянии миокарда, при некоторых заболеваниях (острый период инфаркта миокарда, амилоидоз сердца и др.). Гликозидная интоксикация устраняется полной (чаще – временной) отменой гликозидов в сочетании с в/в введением антидотов: 1) панангина со скоростью 20 мл/час или 7-10 мл 10%-ного раствора хлорида калия (под контролем калиемии); 2) унитиола в разовой дозе 250-500 мг (5-10 мл 5%-ного раствора), до 3 г и более в сутки (оказывает антиаритми-

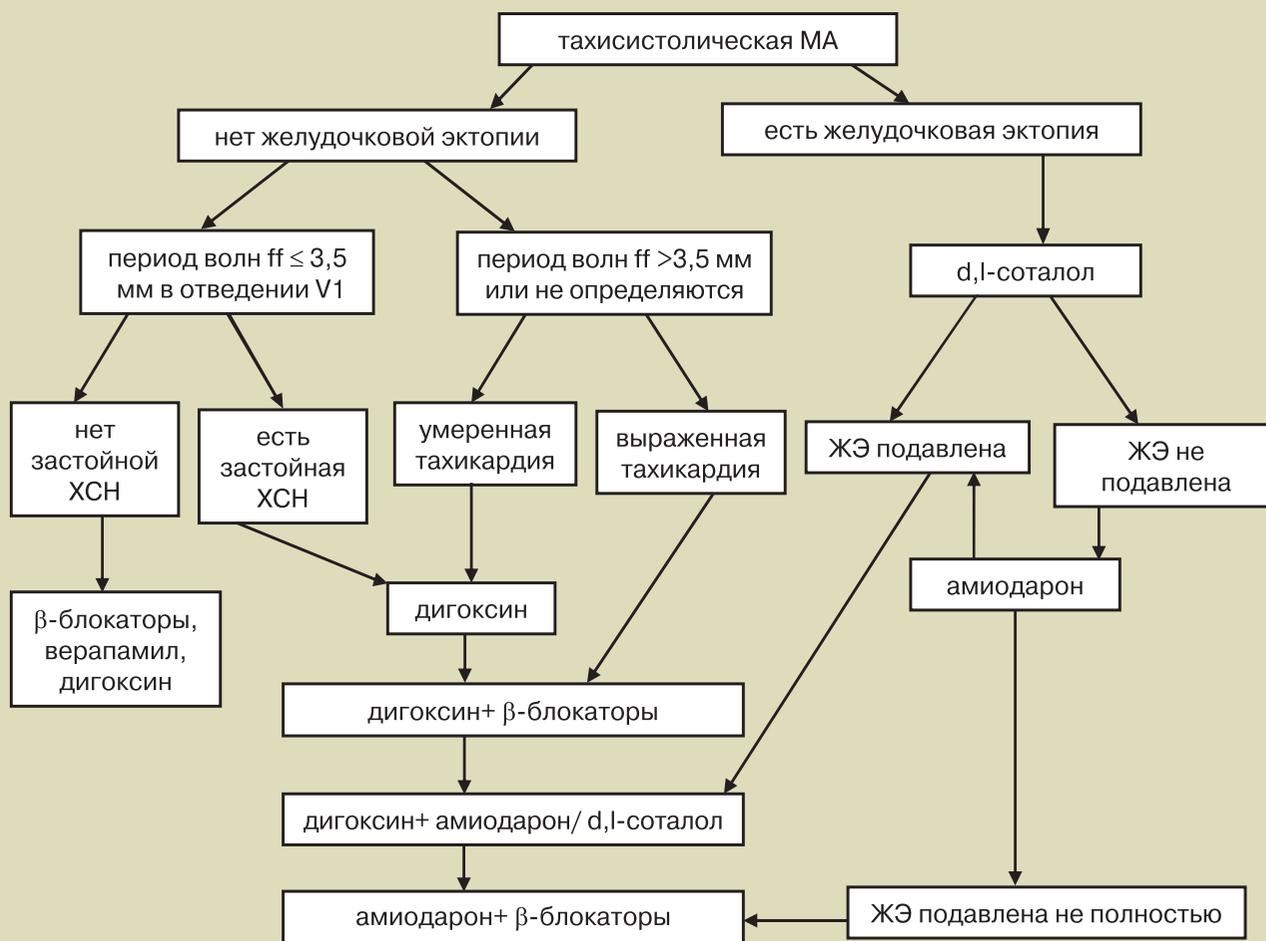


Схема 1. Упрощенный алгоритм подбора урежающей ритм терапии при постоянной форме МА

ческий эффект и непосредственно связывается с гликозидами); 3) дифенина 150-200 мг (15-20 мг/кг массы тела) до 600-800 мг суммарно со скоростью введения не более 50 мг в минуту (специфически устраняет дигиталисные аритмии и улучшает АВ проведение) или лидокаина 1-2 мг/кг массы тела болюсно и 1-4 мг/кг массы тела на изотоническом растворе со скоростью 20-50 мг/кг в минуту; антиаритмики IA и IC классов противопоказаны; 4) преднизолон 90-120 мг и более (улучшает проводимость); 5) атропина сульфата 0,6-1,0 мг для устранения рефлекторной брадикардии (меньшие дозы могут вызвать парадоксальное урежение ритма); 6) дигибинда (Fab-фрагменты антител к дигоксину) – в России отсутствует.

При недостаточном урежении ритма (сохранении тахикардии при нагрузках) на фоне «измельченных» волн ff возможно дополнительное назначение β-блокаторов, верапамила, при наличии желудочковой эктопии – d,l-сotalола и малых доз амиодарона. Уровень блокады АВ узла должен контролироваться по величине минимального интервала RR (прямого показателя АВ рефрактерности), который может быть определен при холтеровском мониторировании ЭКГ, в т.ч. с функцией построения интервальной гистограммы RR и не должен превышать 0,50-0,55 с (ввиду опасности пауз и брадикардии при больших значениях).

3. Больным с выраженной тахикардией (120-130 уд./мин. и более),

имеющим признаки аномально быстрого проведения на желудочки волн фибрилляции или частого наджелудочкового ритма на фоне МА (на стандартной ЭКГ и при ХМ – участки относительного правильного ритма с частотой до 180-220 уд./мин. – «тахикардитические цепи»), возникающие на фоне ритма с меньшей частотой; на гистограмме интервалов RR – узкий пик в области коротких интервалов RR 0,28-0,46 с, устойчивый к дигоксину), сразу должна назначаться комбинированная терапия (дигоксин + β-блокатор или сotalол, при неэффективности – дигоксин + амиодарон в полной дозе; возможно – β-блокатор + амиодарон). Комбинация «дигоксин + амиодарон» при наличии устойчивой тахикардии такого рода является одной из наиболее эффективных,

при этом амиодарон, помимо подавления наджелудочковой тахикардии, предотвращает дигиталисную желудочковую эктопию, а дигоксин в дозе 0,5 мг в сутки препятствует «укрупнению» волн ff под действием амиодарона и усиливает АВ-блокирующее действие последнего. У ряда больных с небольшой давностью МА и умеренной дилатацией предсердий можно ожидать восстановления синусового ритма – в таких случаях должен предварительно решаться вопрос о проведении транспищеводной эхокардиографии и антикоагулянтной терапии.

Мы приводим упрощенный алгоритм подбора урежающей ритм терапии при МА (схема 1). Более подробный алгоритм с его пошаговым описанием приводится в нашей специально посвященной этому публикации (16). При невозможности точно определить период волн ff мы бы рекомендовали начинать терапию с назначения дигоксина, т. к. у большинства не получавших терапии больных с тахикардией волны ff оказываются достаточно крупными. Контроль урежения ЧСС проводится теми же методами.

Необходимо подчеркнуть обязательность проведения (часто – неоднократно) суточного мониторинга ЭКГ у больных с ПФМА. Это преследует следующие цели:

1. Обнаружение периодов асистолии ≥ 3 с., что требует имплантации ЭКС.

2. Получение информации о циркадных колебаниях ЧСС, а также о ЧСС в периоды физической нагрузки, что позволяет оптимизировать терапию (рациональный подбор дозировок, их распределение во времени).

3. Выявление «тахикардических цепей».

4. Выявление нередкой при ПФМА желудочковой эктопии и оценка степени ее злокачественности с последующей коррекцией терапии (назначение дифенина по 0,117 мг – 3 раза в день – курсом или длительно, обычно в сочетании со снижением дозы или временной отменой сердечных гликозидов; возможно также назначение амиодарона или соталола).

5. Выявление периодов безболевой ишемии миокарда в виде депрессии сегмента ST важно с точки зрения установления эти-

ологии ПФМА и далее – для коррекции терапии.

При наличии выраженной тахисистолии (более 120-150 уд./мин.) следует начинать терапию с в/в капельного введения одного из препаратов: 1) дигоксин 1,0 мл 0,025%-ного р-ра (0,25 мг) в течение 2 часов/строфантин (0,5-1,0 мл 0,025%-ного р-ра)/коргликон (0,5-1,0 мл 0,06%-ного р-ра) в сочетании с панангином (10,0 мл); 2) изоптин 5-10 мг; 3) пропранолол 5-10 мг; могут также использоваться дилтиазем 0,25 мг/кг, метопролол 2,5-5 мг болюсно. В случае устойчивой тахисистолии могут одновременно вводиться изоптин и сердечные гликозиды (строфантин, коргликон). Длительные курсы в/в терапии строфантином или коргликоном не имеют смысла, т. к. эффект прекращается вскоре после отмены; после 2-3 дней парентеральной терапии следует переходить к назначению дигоксина внутрь.

При умеренной брадиаритмии (45-60 уд./мин.) и отсутствии значимой желудочковой эктопии показано назначение теопека 0,3 по ¼ таб. 2-3 раза в день, беллоида по 1 таб. 4-5 раз в день, коринфара 10 мг по 1 таб. 3-4 раза в день.

Каковы показания к имплантации ЭКС при постоянной форме мерцательной аритмии? На сегодняшний день они определены достаточно четко:

1. Выявление при холтеровском мониторинговании (или на стандартной ЭКГ) пауз более 3 с, эпизодов брадиаритмии с ЧСС < 35-40 уд./мин. или полной АВ блокады (синдром Фредерика) на «чистом» фоне, независимо от наличия синкопальных и пресинкопальных состояний. Подобных явлений можно ожидать у больных с предшествовавшими развитию МА нарушениями проводимости (синдром слабости синусового узла, АВ блокады), но ошибкой является постановка диагноза СССУ на основании выявления пауз и брадикардии при ПФМА, когда оценить функцию синусового узла невозможно и брадиаритмию следует связать с нарушенной АВ проводимостью.

2. Возникновение перечисленных нарушений на фоне приема препаратов при необходимости проводить урежающую ритм терапию или подавлять сопутствующую

желудочковую эктопию. В таких случаях становится трудным или невозможным адекватный медикаментозный контроль ритма сердца.

3. Необходимость проведения аблации АВ соединения с созданием полной АВ блокады (с целью подавления резистентной к медикаментозной терапии тахикардии). Следует иметь в виду, что хороший гемодинамический эффект достигается лишь при относительно сохранной сократительной функции левого желудочка (фракция выброса более 40%). У больных с низкой фракцией выброса искусственная АВ блокада с установкой ЭКС в общем не приводит к улучшению прогноза. Получены данные о достоверном повышении смертности через 3 года после аблации АВ соединения (18), в связи с чем на сегодня эта процедура рассматривается как шаг отчаяния, которого стоит при возможности избегать. Но следует учитывать, что повышение смертности отмечалось лишь у больных с инфарктом миокарда и застойной сердечной недостаточностью в анамнезе. В группе больных с идиопатической МА смертельных исходов за 3 года вообще не было. При низкой фракции выброса оптимальной является имплантация бивентрикулярного стимулятора или кардиовертера-дефибриллятора.

Целесообразность имплантации ЭКС у больных с пробежками желудочковой тахикардии, которую предлагают некоторые авторы, на сегодня не доказана.

Каковы особенности лечения СН при постоянной форме мерцательной аритмии? В целом оно проводится по общим для СН принципам. Особенностью лечения является наличие дополнительных веских оснований к назначению дигоксина и β -блокаторов. Обязательные в терапии сердечной недостаточности ингибиторы АПФ способствуют и обратному развитию (предотвращению) ремоделирования предсердий, развивающегося как вследствие основного заболевания, так и в результате самой МА, поэтому данный класс препаратов показан больным с ПФМА даже при отсутствии СН (что бывает редко). Тем же свойством обладает, по некоторым данным, верапа-

Таблица 1. Международные рекомендации по проведению антикоагулянтной/антиагрегантной терапии у больных с постоянной формой МА

Особенности пациентов	Терапия	Класс рекомендаций
возраст менее 60 лет, нет заболевания сердца	аспирин 325 мг/сут. или без терапии	I
возраст менее 60 лет, есть заболевание сердца, но нет факторов риска	аспирин 325 мг/сут.	I
возраст \geq 60 лет, нет факторов риска	аспирин 325 мг/сут.	I
возраст \geq 60 лет, есть ИБС или сахарный диабет	непрямые антикоагулянты (МНО 2,0-3,0), аспирин 81-162 мг/сут. дополнительно	I IIb
возраст \geq 75 лет, особенно женщины	антикоагулянты (МНО 2,0)	I
сердечная недостаточность ФВ ЛЖ \leq 35%, тиреотоксикоз и гипертензия	антикоагулянты (МНО 2,0-3,0)	I
ревматический порок сердца (митральный стеноз) протезированный клапан тромбоз в анамнезе предсердный тромбоз (чреспищеводная эхокардиография)	антикоагулянты (МНО 2,5-3,5, возможно выше)	I

мил (19). Следует помнить и о том, что активная диуретическая терапия может способствовать утрате урежающего эффекта и повышать риск дигиталисной интоксикации вследствие гипокалиемии, в связи с чем целесообразно использование верошпирона, а в ряде случаев – и панангина.

Как предотвращать ТЭ при постоянной форме мерцательной аритмии? Риск развития ТЭ при ПФМА составляет 5% в год. Всем больным с ПФМА, включая больных с идиопатической МА, показана терапия антиагрегантами (аспирин) или непрямые антикоагулянтами (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Выбор терапии определяется возрастом больного и наличием или отсутствием следующих факторов риска тромбоза: артериальная гипертензия; тиреотоксикоз; тромбоз в анамнезе; хроническая СН; дисфункция левого желудочка (фракция выброса \leq 35%); дилатация предсердий; ревматические пороки сердца (митральный стеноз); протезированные клапаны; тромбоз предсердия по данным чреспищеводной Эхо-КГ.

1. При наличии факторов риска, независимо от возраста, назначаются непрямые антикоагулянты (с повышением МНО до 2,0-3,0, при наличии механических протезов клапанов – до 2,5-3,5). У больных старше 75 лет одновременно с повышением риска развития тромбозов (особенно у женщин) повышается риск развития геморрагических осложнений терапии,

в связи с чем МНО необходимо поддерживать на уровне 2,0. Больным с тиреотоксикозом рекомендуется назначение непрямых антикоагулянтов при наличии других факторов риска (класс рекомендаций I, уровень доказательств C). Низкая фракция выброса является одним из наиболее серьезных факторов риска, требующим назначения антикоагулянтов (класс рекомендаций I).

2. В отсутствие факторов риска больным моложе 60 лет назначается аспирин в дозе 300-325 мг (предпочтителен аспирин-кардио), больным старше 75 лет без факторов риска предпочтительно назначение варфарина (с целевым значением МНО 1,8-2,0), но возможна и терапия аспирином 325 мг в сутки.

3. В возрасте 60-75 лет, независимо от наличия факторов риска, проводится терапия непрямые антикоагулянтами (с поддержанием МНО на уровне 2,5-3,0).

Эти рекомендации суммированы в таблице 1. При наличии изолированного протеза аортального клапана допустимо поддержание МНО на обычном уровне (2,0-3,0). В целом показано (рис. 1), что оптимальным является значение МНО от 1,8 до 2,5: после 1,8 количество инсультов резко снижается (70% больных, перенесших ишемический инсульт на фоне терапии антикоагулянтами, имели МНО меньше 2,0), после 2,5 начинает расти количество интракраниальных кровотечений.

Вообще, количество шкал, учитывающих факторы риска ТЭ при

МА, достаточно велико. Одной из наиболее удобных и простых является оценка риска по балльной системе CHADS₂: Chronic heart insufficient (хроническая СН) – 1, Hypertension (артериальная гипертензия) – 1, Age > 75 (возраст старше 75 лет) – 1, Diabetes mellitus (сахарный диабет) – 1, Stroke (ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе) – 2. При сумме баллов 0 риск ТЭ составляет 1,9% в год, 1 балл – 2,8%, 2 балла – 4,0%, 3 балла – 5,9%, 4 балла – 8,5%, 5 баллов – 12,5%, 6 баллов – 18,2%. При сумме баллов более 3 должны использоваться только антикоагулянты. С другой стороны, определяется риск геморрагических осложнений: возраст > 65 лет, кровотечения в анамнезе, геморрагический инсульт и недавний инфаркт миокарда оцениваются в 1 балл, при сумме 0 баллов риск кровотечений минимален, при увеличении суммы на каждый балл риск возрастает на 5%.

Значение этих шкал состоит в том, что по ним может определяться целесообразность назначения непрямых антикоагулянтов не только при ПФМА, но и при других формах МА (в т.ч. после устранения ПФМА, когда в большинстве случаев принято заменять антикоагулянты на антиагреганты. У больных с высоким риском ТЭ показано продолжение антикоагулянтной терапии и на синусовом ритме. Вообще, принципы профилактики ТЭ при пароксизмальной форме МА сегодня приближаются к таковым при ПФМА.

Противопоказаниями к антикоагулянтной и антиагрегантной терапии являются: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения или нестойкой ремиссии; неспецифический язвенный колит, болезнь Крона в фазе обострения; геморрой в фазе обострения; злокачественные опухоли, лейкозы; геморрагические диатезы; кровоизлияние в мозг в анамнезе; кровоизлияние в сетчатку (на почве сахарного диабета и др.) в анамнезе; подозрение на расслаивающую аневризму аорты; печеночно-клеточная и почечная недостаточность. С осторожностью следует назначать антикоагулянты больным с плохо регулируемой артериальной гипертензией,

с хронической алкогольной интоксикацией, с геморрагическими осложнениями антикоагулянтной и антиагрегантной терапии в анамнезе, а также с любым тяжелым заболеванием (особенно при неясном диагнозе).

Необходимо отметить, что большинство исследований эффективности антикоагулянтов (в т. ч. в сравнении с аспирином) проводилось с использованием варфарина, который (при наличии показаний) остается на сегодня «золотым стандартом» у больных с ПФМА. Вещество, аналогичное варфарину, изначально использовалось как крысиный яд (после того, как дикумарол был выделен из сладкого силосованного клевера, которым кормили коров, что привело к развитию у них кровотечений). Суточная доза варфарина назначается на один прием (обычно вечером), исходно составляет 5-7,5 мг, в дальнейшем корректируется в зависимости от МНО. Больной должен обращать внимание на потемнение мочи, кала, появление кровянистых выделений из носа, кровоточивости десен (спонтанной или во время чистки зубов), геморрагической сыпи. Возможны внутренние кровотечения любой локализации. При развитии большого кровотечения (с падением уровня Hb на 2,0% и более) варфарин необходимо полностью отменить; терапия викасолом является недостаточно эффективной (более активных препаратов витамина K₁ в России не сегодня нет), единственным доступным методом заместительной терапии остается переливание свежезамороженной плазмы. Возможно также (но крайне дорого) использование активированного рекомбинантного фактора VII. Следует учитывать, что варфарин влияет на IV (время жизни 4-6 часов), IX (24 часа) X (48-72 часа) и II (60 часов) факторы свертывания, т. е. кровоточивость может возникнуть рано (достаточно заблокировать один фактор), а эффект предотвращенная тромбоза – поздно.

По мере накопления опыта работы с варфарином стало очевидно, что эффект его не так стабилен, как хотелось бы: нередко развиваются резкие «скачки» МНО (как его понижение, так и резкое повышение на фоне приема постоянной дозы),

которые лишь у некоторых больных можно объяснить изменением режима питания или лекарственным взаимодействием. Усилению эффекта варфарина способствует употребление зелени, клюквы, зеленого чая, бобовых, рыбы, в связи с чем желателен стабильный уровень потребления больших этих продуктов; хронический алкоголизм приводит к тому же эффекту за счет стимуляции цитохрома P-450. Наиболее значима при лечении ПФМА способность амиодарона усиливать действие варфарина, что особенно трудно учитывать при их одновременном назначении. Действие варфарина усиливается на фоне лихорадки и тиреотоксикоза (который, в свою очередь, может быть индуцирован приемом амиодарона), ослабевает – при гипотиреозе. Известен целый ряд других факторов и препаратов, влияющих на выраженность клинического эффекта варфарина (20).

Не меньшую проблему представляет собой резистентность к варфарину, о которой можно говорить через неделю после назначения препарата. Установлено, что устойчивость отдельных больных к обычным дозам варфарина обусловлена особенностями их генотипа. Описаны следующие виды резистентности к варфарину.

1) Фармакокинетическая резистентность – определяется полиморфизмом гена цитохрома CYP2C9, который отвечает за метаболизм варфарина в печени и имеет три аллеля (1, 2, 3). При наличии генотипа 11 чувствительность к препарату средняя, если присутствуют аллели 2, 3 – высокая, причем при генотипе 33 выше, чем при генотипе 22 (21).

2) Фармакодинамическая резистентность – определяется полиморфизмом гена витамин-K-редуктазы VKORC1, который является основной мишенью для действия варфарина и имеет два аллеля – А и G. При наличии генотипов AG/GG чувствительность к варфарину средняя, при генотипе AA – высокая (22, 23).

3) Так называемая арС-резистентность – устойчивость к действию активированного протеина С (24). При наличии генетического дефекта в гене V фактора свертывания этот белок является нечувствительным к протеину С, кото-

рый постоянно находится в крови в активированном состоянии и должен определяться как маркер этого вида резистентности.

При выявлении устойчивости к варфарину его необходимо на сутки отменить и в дальнейшем назначить синкумар (4-8 мг в один прием) или фенилин (60-90 мг в два приема).

Предполагалось, что у больных с МА варфарину не уступит комбинация клопидогреля (75 мг) с аспирином (325 мг), однако остановленное в сентябре 2005 г. исследование ACTIVE-W (у больных хотя бы с одним фактором риска ТЭ, ранее получавших варфарин) опровергло это предположение: на сегодня даже комбинация антиагрегантов не может конкурировать с варфарином по влиянию на суммарную частоту инсультов, ТЭ, инфарктов и сердечно-сосудистых смертей. Ежегодный риск первичной конечной точки составил 5,6% на антиагрегантах и 3,9% на варфарине (относительное повышение риска на антиагрегантах на 47%); частота больших кровотечений была одинакова. Сравнение двух режимов терапии планируется у больных, не получавших варфарина (в исследовании ACTIVE-A).

Разрабатывается также новый класс препаратов – прямые ингибиторы тромбина (т. е. аналоги гепарина) для приема внутрь, терапия которыми не требует регулярного контроля коагулограммы. Представитель этого класса ксимелатран (экзанта) по данным серии исследований SPORTIF не уступал варфарину в способности предотвращать ТЭ у больных с неревматической МА, существенно не отличался по частоте кровотечений, но у 7,6% больных привел к более чем трехкратному повышению уровня печеночных трансаминаз, в связи с чем использование препарата при МА приостановлено (он продолжает применяться для профилактики венозных тромбозов у ортопедических больных). сегодня начато многоцентровое исследование RE-LY следующего представителя данного класса – дабигатрана, который по данным предварительных исследований PETRO и BISTRO соответствует варфарину по частоте развития ТЭ и геморрагических осложнений при назначении

в дозе 150 мг дважды в день и вызывает более чем трехкратное повышение трансаминаз лишь у 1,5% больных; добавление различных доз аспирина повышает риск кровотечений. Эти данные позволяют надеяться на широкое внедрение гатранов при МА.

За рубежом внедряется система наблюдения в т. н. антикоагулянтных клиниках (лаборатория, медсестра, врач-консультант), а также методика самоконтроля МНО с использованием портативных приборов (стоимость их достаточно высока).

В связи с недостаточной эффективностью антикоагулянтной терапии (риск ТЭ остается на уровне 1% в год) разрабатываются хирургические методы профилактики ТЭ при ПФМА. В первую очередь это касается чрескожной имплантации в ушко левого предсердия устройств, препятствующих выходу тромбов в системный кровоток (наподобие кава-фильтров). Начаты исследования эффекта данной процедуры (системы WATCHMAN, PLAATO и др., (25)). Кроме того, технически возможно удаление тромбов из левого предсердия катетерным способом после пункции межпредсердной перегородки. Наконец, все открытые операции по поводу митральных пороков сердца должны включать в себя ушивание ушка левого предсердия, в котором, собственно, и образуются тромбы (правда, новым источником тромбообразования становится протез клапана, что повышает суммарный риск ТЭ).

Как вести больных с неожиданным восстановлением синусового ритма? При отказе от кардиоверсии к спонтанному восстановлению синусового ритма следует относиться двояко.

1) Оно может произойти на относительно ранних сроках существования МА (от нескольких недель до года), особенно в тех случаях, когда с целью урежения ЧСС больной получает амиодарон или d,l-сotalол. Такая трансформация ритма может свидетельствовать о прекращении действия непосредственного этиологического фактора МА (например, достижение эутиреоза у больных с тиреотоксическим сердцем, подавление воспалительного процесса в миокарде), имеет благоприятный характер и требует назначения поддерживающей ан-

тиаритмической терапии в сочетании с приемом антикоагулянтов в течение 3-4 недель (аналогично плановой кардиоверсии) и последующим переходом к приему аспирина 100-300 мг в сутки.

2) Восстановление синусового ритма у больных с выраженной дилатацией предсердий, особенно после длительно (многие годы) существовавшей МА, является неблагоприятным прогностическим признаком, т. к. свидетельствует о выраженной дегенерации и склерозе миокарда предсердий и отсутствии критической массы миокарда, необходимой для поддержания МА. У больных с пороками сердца это происходит нередко в терминальной стадии. О функциональной слабости не только миокарда предсердий, но и синусового узла говорит высокая частота возникновения у таких больных гетеротопных наджелудочковых ритмов (с аномальным зубцом Р), особенно на фоне дигитализации, ведущей к повышению автоматизма миокарда. Возможны неоднократные переходы от МА к гетеротопным и синусовому ритму. Проводить поддерживающую антиаритмическую терапию в таких случаях следует с осторожностью, иногда лучше от нее воздержаться. При *многофокусной предсердной тахикардии* (не менее трех конфигураций зубца Р) назначают антидоты дигоксина в сочетании с верапамилом, реже – амиодароном. В течение 4 недель после восстановления синусового ритма показано продолжение терапии прямыми антикоагулянтами, в более поздние сроки она необходима при нестабильности синусового ритма и наличии других показаний (протезированный клапан, например), в остальных случаях больной переводится на прием аспирина 100-325 мг.

Как общаться с больным с постоянной формой мерцательной аритмии? Мы считаем целесообразным привести ниже некоторые деонтологические рекомендации. Опыт показывает, что имеется известное своеобразие при контакте врача с больным в зависимости от характера заболевания («традиционные» для данной патологии тревожащие больного моменты и соответствующие этому «традиционные» ответы на вопросы, задаваемые пациентом; форми-

рование у больного правильного отношения к заболеванию и т. д.). Этими тонкостями поведения врача не стоит пренебрегать.

При ПФМА, если избрана консервативная терапевтическая тактика, особых трудностей при контактах с больным не бывает. На первых порах следует внушить больному, что произошли изменения в состоянии его здоровья, и теперь ему надо более внимательно относиться к своему сердцу, выполнять рекомендации врача и т. д. В этих случаях часто приходится успокаивать пациентов, встревоженных диагнозом и новыми ощущениями. Больному говорят, что все зависит от того, «на какое сердце ложится аритмия», а как раз состояние самого сердца у данного пациента вполне приличное, значит, не придется ожидать чего-то плохого в будущем, хотя какой-то минимум лекарств теперь будет ему необходим, как палочка прихрамывающему человеку. Очень важно объяснить больному необходимость постоянного приема антикоагулянтов или аспирина; при этом можно не особенно педантизировать возможность тромбоэмболических осложнений, избегая слов «паралич», «ампутация» и говоря о «нарушении мозгового кровообращения», «тяжелом расстройстве кровообращения в конечностях» после тромбэмболии и т. д. При лечении сердечной декомпенсации, как и коронарной недостаточности, развивающейся после появления МА, деонтологические проблемы уже особые, и здесь мы их касаться не будем.

Особого рода трудности возникают при предпочтении радикальной тактики лечения МА, т. е. ее устранения. Назначение хинидина особых проблем не создает, так как это привычный для больного способ лечения, однако его применение малоэффективно, часто вызывает осложнения, и вообще этот метод уходит в прошлое. Иное дело – применение ЭИТ. Здесь больному приходится объяснять большую эффективность метода, его большую безопасность. Мы при этом говорим о том, что ЭИТ применяется уже более 40 лет, что сами врачи никогда не стали бы использовать опасный метод лечения. На прямой вопрос о риске процедуры мы отвечаем, что риск есть, как есть он при любой

активной терапии, даже в лечении таблетками, но что больший риск в конечном счете – оставить все так, как есть, только этот риск будет, так сказать, рассредоточен и менее заметен. Если больной все же отказывается от процедуры, мы не настаиваем на ней. К сожалению, надо признать, что настоятельное отношение больных к методу ЭИТ объясняется в большой мере нечастым ее применением, связанным, как нам кажется, прежде всего, с консерватизмом части врачей.

Трудности деонтологического плана могут возникнуть при быстром рецидиве МА после ЭИТ. В связи с этим мы еще до ее проведения упоминаем о возможности рецидива, разъясняя паллиативный характер процедуры, часто приводим и статистику отдаленных результатов. В случае быстрого рецидива МА и отказа от дальнейших попыток восстановить ритм в ближайшее время мы говорим, что «все же данная попытка лечения была оправдана и теперь и

у врача, и у больного совесть спокойна, а дальше надо посмотреть, как пойдет дело», так как повторение ЭИТ в принципе возможно, т. е. больному оставляется надежда на изменение его состояния в лучшую сторону. При этом назначается дата повторного вызова больного к врачу; тем самым дается понять, что врач заинтересован в судьбе пациента, сочувствует ему, не считает свою миссию законченной, не отказывается от попыток улучшить состояние больного. Дальнейшая тактика определяется состоянием пациента.

Иногда бывает очень трудно отказывать больному в повторных неоправданных сеансах ЭИТ. В этих случаях мы говорим, что все-таки каждая процедура ЭИТ, как и сама смена ритма, сопряжена с известным риском, который оправдан при достаточно высоких шансах на успех, т. е. на длительное сохранение ритма. В противном случае интересы самого больного вынуждают нас не предпринимать ЭИТ.

Мы понимаем, что все вышесказанное лежит в плоскости устаревшего патерналистского подхода к общению врача и пациента. Возможно, более современной выглядит обязательность получения врачом расписки больного под «информированным согласием» (кстати, достаточно безграмотное выражение, т. к. информированным о том или ином факте может быть больной, а не его действие; следовало бы вместо кальки с informed consent говорить о согласии больного, проинформированного о характере той или иной процедуры, ее эффективности и степени риска). Естественно, что при стремлении государства придать медицине рыночный характер вполне уместно получение у больного «информированного согласия», как и вообще сведение взаимоотношений врача и больного до юридического уровня. Все же мы полагаем, что элементы нормального человеческого общения должны быть сохранены даже в медицине сегодняшнего дня. **ЭФ**

Список литературы:

1. Рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной абляции и имплантации антиаритмических устройств. – М.: Золотой абрикос, 2005. – 238 с.
2. Недоступ А. В., Алексеевская М. А., Маевская И. В. Прогнозирование отдаленных результатов электроимпульсной терапии мерцательной аритмии у больных ревматическими пороками сердца. «Терапевтический архив», 1984, №1: с. 95-106
3. Недоступ А. В., Алексеевская М. А., Маевская И. В. Прогнозирование отдаленных результатов электроимпульсной терапии мерцательной аритмии у больных с ишемической болезнью сердца. «Терапевтический архив», 1990, №8: с. 56-60
4. Недоступ А. В., Алексеевская М. А., Маевская И. В. Сравнение эффективности хинидина и кордарона как средств стабилизации восстановленного синусового ритма у больных с постоянной формой мерцательной аритмии. «Терапевтический архив», 1990, №9: с. 47-51
5. Cox J. L., Canavan T. E., Schüssler R. B. et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. In: Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1991, Vol. 101: p. 406-26
6. Бокерия Л. А., Ревизилов А. Ш., Сергуладзе С. Ю. Клинические результаты различных типов хирургического лечения хронической фибрилляции предсердий у пациентов с пороками сердца. «Вестник аритмологии», 2006, Приложение А: с. 126
7. Rawles J. M. What is meant by a «controlled» ventricular rate in atrial fibrillation? Brit. Heart J., 1990, Vol. 63: p. 157-161
8. Naito M., David D., Michelson E.L. et al. The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. Am. Heart J., 1983, Vol. 106: p. 284-291
9. Moe G. K., Rheinhold W. C., Abildskov I.A., A computer model of atrial fibrillation. Am Heart J., 1964, Vol. 67: p. 200
10. Bootsma B. K., Hoelen A. J., Strackee J. et al. Analysis of R-R intervals in patients with atrial fibrillation at rest and during exercise. Circulation, 1970, Vol. 41, 5: p. 783-794
11. Urbach J. R. Mechanisms producing the ventricular response in atrial fibrillation. In: Cardiac arrhythmias. The twenty-fifth Hahnemann symposium. – Gruene and Stratton, New-York and London, 1973. – P. 113-129
12. Billette J., Roberge F., Nadeau R.A. Roles of the AV junction in determining the ventricular response to atrial fibrillation. Can. J. Physiol. Pharmacol., 1975, Vol. 53: p. 575-585
13. Недоступ А. В., Богданова Э. А., Платонова А. А. и др. Анализ структуры сердечного ритма при дигиталисной терапии больных с мерцательной аритмией. Кардиология, 1977, №4 с. 85-90
14. Leier C. V., Johuson T. M., Lewis R. P. Uncontrolled ventricular rate in atrial fibrillation – a manifestation of dissimilar atrial rhythm. Brit. Heart J., 1979, Vol. 42, №1: p. 106-109
15. А. В. Недоступ, О. В. Благова, Э. А. Богданова, А. А. Платонова. Медикаментозная урежающая терапия при мерцательной аритмии: новый подход к старой проблеме. «Терапевтический архив», 2002, № 8: с. 35-42
16. А. В. Недоступ, О. В. Благова. Современная тактика медикаментозной урежающей терапии при мерцательной аритмии. «Русский медицинский журнал», 2003 г., Том 11, № 21 (193): с. 1168-72
17. А. В. Недоступ, О. В. Благова, Э. А. Богданова, А. А. Платонова. Коррекция частоты и структуры желудочкового ритма при постоянной форме мерцательной аритмии: комплексный патогенетический подход. «Кардиология», 2004, Т.44, № 1: с. 31-39
18. Ozcan C., Jahangir A., Friedman P. A. et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med., 2001; 344 (14): p. 1043-1051
19. Ramanna H., Elvan A., Wittkamp F. H. et al. Increased dispersion and shortened refractoriness caused by verapamil in chronic atrial fibrillation. J. Am. Coll. Cardiol., 2001, Vol. 37: p. 1403-1407
20. Профилактика тромбэмболических осложнений у больных терапевтического профиля. Методические рекомендации. – М.: Sovero-press, 2005. – 30 с.
21. Hillman M. A., Wilke R. A., Caldwell M. D. et al. Relative impact of covariates in prescribing warfarin according to CYP2C9 genotype. Pharmacogenetic., 2004; 14(8): p. 539-547
22. Yuan H. Y., Chen J. J., Lee M. T. et al. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity. Hum Mol Genet., 2005; 14 (13): p. 1745-1751
23. Pelz H. J., Rost S., Hunerberg M. et al. The genetic basis of resistance to anticoagulants in rodents. Genetics, 2005; 170 (4): p. 1839-1847
24. Rylatt D. B., Hohnen-Behrens C., Pilgrim R. L. et al. Detecting APC-resistant factor V: a functional method without plasma dilution. Blood Coagul Fibrinolysis. Blood Coagul Fibrinolysis., 1999, 10(6): p. 359-366.
25. Bayard Y. L., Ostermayer S. H., Sievert H. Transcatheter occlusion of the left atrial appendage for stroke prevention. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2005, 3 (6): p. 1003-1008

Факторы риска возникновения внезапной смерти у больных с ИБС и ее профилактика

Н.А.МАЗУР

д.м.н., профессор,
РМАПО

Частота случаев внезапной смерти среди населения развитых стран в среднем составляет один случай на 1000 человек в течение 1 года. В большинстве случаев ее причиной является ИБС и только в 10-15% – другие болезни сердца. Наибольшее количество случаев внезапной смерти в общей популяции приходится на долю лиц, имевших несколько факторов риска возникновения ИБС. Второе место занимают больные ИБС, а третье – больные с хронической сердечной недостаточностью. Но среди больных, перенесших инфаркт миокарда и фибрилляцию желудочков, умирает самое большое количество (более 30% в год).

Если больные не получают лечения тромболитиками, то в течении 2,5 лет умирает в среднем около 15%. У 3/4 смерть связана с аритмией. В большинстве случаев, возникновение фатальной аритмии обусловлено

вновь возникшей ишемией миокарда. При проведении терапии тромболитиками риск летального исхода значительно меньше (в 2-3 раза).

В таблице 1 представлены прогностически неблагоприятные факторы у больных с документированной ИБС (перенесших инфаркт миокарда). К коррегируемым (в определенной степени) факторам относятся: снижение фракции выброса, вариабельность сердечного ритма, частота сердечного ритма и нарушения ритма сердца.

В рекомендациях Европейского кардиологического общества не приводится прогностически очень неблагоприятный фактор – депрессия сегмента ST, возникающая на небольшой нагрузке. Это, вероятно, связано с тем, что во многих странах Западной Европы больным, перенесшим инфаркт миокарда, перед выпиской из стационара проводится проба с нагрузкой. В

случае выявления ишемии миокарда обычно рекомендуется хирургическое лечение (аортокоронарное шунтирование, ангиопластика).

Увеличенные размеры сердца в целом, а не только левого желудочка, у больных, перенесших инфаркт миокарда, характеризуются наибольшей чувствительностью в предсказании риска возникновения ВСС (Н.А.Мазур,1985). Отрицательное влияние увеличенных размеров сердца реализуется в сочетании с другими прогностически неблагоприятными факторами (желудочковой экстрасистолией, ишемией миокарда). Об этом свидетельствует тот факт, что увеличенный объем сердца имеет низкую специфичность при определении прогноза жизни (таблица 2).

В то же время наличие у больного ИБС нормальных размеров сердца и нормальной фракции выброса сочетается с очень малой вероятностью возникновения фатальной аритмии. Однако остается неясным, какая комбинация имеющихся прогностически неблагоприятных нарушений у больного оказывает наиболее отрицательное влияние на его выживаемость. Наибольшее практическое значение могут иметь только показатели, которые определяются с помощью неинвазивных методов обследования и которые характеризуют состояние различных функций сердца и нейроэндокринной системы, регулирующей его функцию.

Предложенная нами комбинация факторов включаета:

1) наличие увеличенного объема сердца (более 800 см³), определяемого рентгенкардиометрическим методом;

Таблица 1. Стратификация риска ВС у больных, перенесших ИМ

Класс доказательств	Факторы риска
А. Данные, не вызывающие сомнений (класс I)	<ul style="list-style-type: none"> – Возраст, муж.пол – Фракция выброса левого желудочка (<35%) – Сниженные вариабельность сердечного ритма или барорефлекторная чувствительность – Увеличенный объем левого желудочка
Б. Данные противоречивы, но доказательства пользы преобладают (класс IIА)	<ul style="list-style-type: none"> – Желудочковые экстрасистолы (>10/час) – Короткие пароксизмы желудочковой тахикардии – Частота сердечного ритма в покое (прирост на каждые последующие 10%)
В. Данные противоречивы, доказательства не убедительны (класс II Б)	<ul style="list-style-type: none"> – Поздние потенциалы – Аритмия, вызванная электрокардиостимуляцией – Альтернатива зубца Т – Турбулентность сердечного ритма – Пройодимость инфарктсвязанной коронарной артерии



Зокардис®

зофеноприл таб. 7,5 мг; 30 мг № 28

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



**МГНОВЕННОЕ РЕШЕНИЕ –
СПАСЕННАЯ ЖИЗНЬ!**



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Таблица 2. Прогностическая ценность факторов риска ВСС, выявляемых с помощью рентгенкардиографии, суточного мониторирования ЭКГ и пробы с физической нагрузкой

Факторы риска	Частота ВСС в течение 2 лет (%)	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Объем сердца > 800 см ³	13,5	93	31
Желудочковые аритмии	19,0	80	61
Депрессия сегмента ST	48,1	87	89
3 фактора риска	80%	–	–

Таблица 3. Профилактика внезапной смерти у больных ИБС, включая перенесших инфаркт миокарда

Класс доказательств	Рекомендации
А. Данные, не вызывающие сомнений (класс I)	– блокаторы β-адренорецепторов (преимущественно кардиоселективные) в дозах, урежающих ритм сердца в покое и/или на нагрузке на 15-20% – липидснижающие препараты (преимущественно статины в дозе, снижающей общий холестерин в пределах до 3 ммоль/л) – аспирин, плавикс – ингибиторы АПФ в целевых дозах – ингибиторы АПФ и верошпирон (средняя суточная доза 25 мг) у больных с сердечной недостаточностью – имплантация кардиовертера-дефибриллятора у реанимированных больных или имеющих ФВ левого желудочка < 40% в сочетании со спонтанной или провоцируемой желудочковой тахикардией
Б. Данные противоречивы, но доказательства пользы преобладают (класс IIA)	– n-3 полиненасыщенные жирные кислоты – амиодарон (после насыщения средняя поддерживающая доза до 300 мг в сутки) – комбинация амиодарона и β-адреноблокатора
В. Данные противоречивы, доказательства не убедительны (класс IIB)	– имплантация кардиовертера-дефибриллятора или радиочастотная абляция, или хирургическое вмешательство у больных с желудочковой тахикардией без нарушения гемодинамики

2) возникновение безболевого или болевой депрессии сегмента ST на ЭКГ при небольшом увеличении частоты ритма сердца (менее 115 уд/мин), провоцируемой физической нагрузкой;

3) появление на указанной нагрузке частых и высоких градаций желудочковых экстрасистол, или обнаружение при суточном ЭКГ-мониторировании частых, поли-

топных, спаренных, залповых и ранних желудочковых экстрасистол, или редких (менее 30 в 1 ч.) монотопных желудочковых экстрасистол, регистрирующихся в течение не менее 8 час в сутки.

По данным проведенных исследований повышенная частота сердечного ритма в покое является независимым фактором риска фатальной аритмии. Наименьший риск смерти в ближайшие 2 года после перенесенного инфаркта миокарда имеют больные с частотой сердечного ритма в покое около 60 уд/мин., а прирост ее на каждые 10 ударов сопровождается прогрессивным увеличением риска. Причина этой связи не известна, но вероятно она может быть обусловлена пониженной активностью парасимпатической нервной системы и соответственно повышенной, хотя бы относительно, активностью симпатической нервной системы.

ФРАКЦИЯ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Ее снижение является одним из важных факторов риска смерти от любых причин и ВСС. Однако, в случае выраженного снижения ФВ (15-20%) сердечная смерть обычно не является внезапной и чаще связана с брадиаритмиями или электромеханической диссоциацией, а не желудочковыми тахикардиями. При оценке риска сердечной смерти положительная предсказательная точность сниженной ФВ (менее 35%) оказалась сравнительно небольшой (около 14%).

ПРОФИЛАКТИКА ВСС У БОЛЬНЫХ ИБС

В рекомендациях Европейского кардиологического общества выделено три класса доказательств целесообразности использования диагностического метода исследования или лечебного вмешательства:

класс I – по данным проведенных исследований или общему мнению экспертов метод обследования либо лечения полезен и эффективны;

класс IIA – данные противоречивы, но преобладают данные о наличии пользы или эффективности;

класс IIB – данные противоречивы и преобладают данные об отсутствии пользы;

класс III – по данным, полученным в исследованиях, или по мнению экспертов метод обследования или лечебное вмешательство бесполезны и неэффективны и могут увеличить летальность.

В публикациях имеется очень большое количество данных, которые относятся к классу III.

В настоящее время врач в своей практической работе имеет основания для использования рекомендаций, имеющих доказательства класса I и класса IIA. Доказательства класса IIB можно иметь в виду только в том случае, если доказательства класса I и класса IIA отсутствуют или недоступны.

В большинстве проспективных контролируемых исследований, в которых изучалась эффективность представленных в таблице 3 средств, основной первичной конечной точкой была смерть от любых причин, включая ВСС.

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Их эффективность изучалась у больных, недавно перенесших инфаркт миокарда, в т.ч. и имевших бессимптомную дисфункцию левого желудочка, умеренную и тяжелую сердечную недостаточность.

Лечение ингибиторами АПФ в целевых дозах привело (таблица 4) к снижению частоты прогрессирования сердечной недостаточности

Увеличенные размеры сердца в целом, а не только левого желудочка, у больных, перенесших инфаркт миокарда, характеризуются наибольшей чувствительностью в предсказании риска возникновения ВСС.

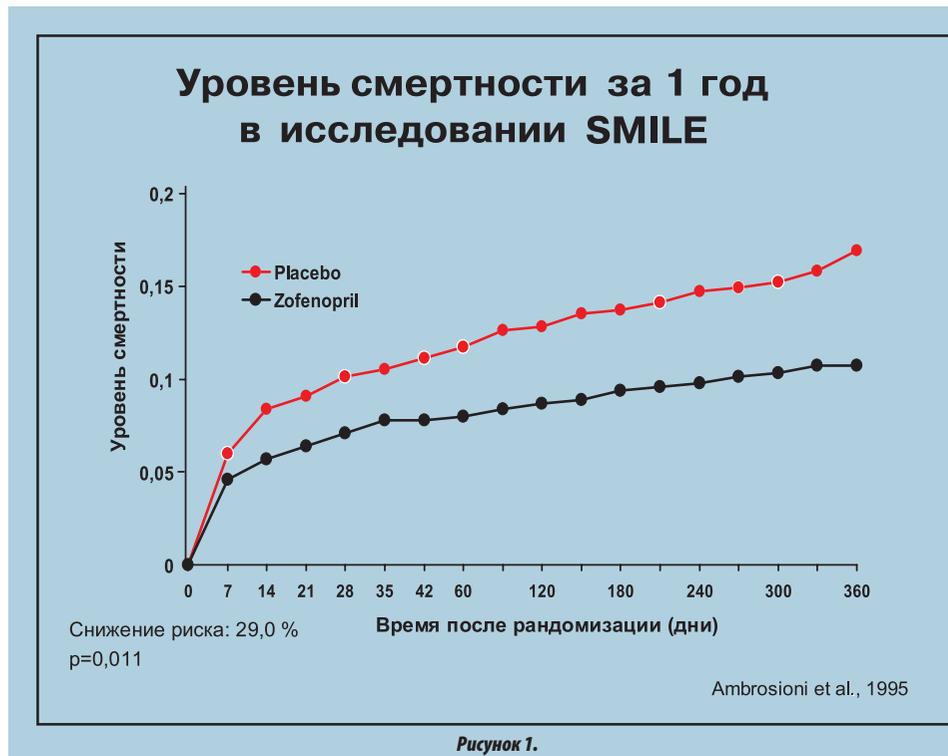
и смерти от нее, а также риска ВСС. Степень снижения риска частоты ВСС под влиянием ингибиторов АПФ варьировала от 30% до 54% и была статистически достоверной. Положительный эффект проявляется достаточно быстро. В частности, при терапии зофеноприлом снижение летальности отмечено спустя 1 неделю от начала терапии, что продемонстрировано на рисунке 1.

ГИПОЛИПДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

В исследованиях, в которых изучалась их польза, не включали больных с явной сердечной недостаточностью, хотя, несомненно, часть больных с перенесенным инфарктом миокарда страдали бессимптомной дисфункцией левого желудочка. В этих исследованиях параллельно со снижением общей смертности под влиянием гиполипидемических средств (симвастатин, аторвастатин и правастатин) было отмечено уменьшение частоты ВСС. Недавно было также доказано, что применение n-3 полиненасыщенных жирных кислот (до 1000 мг в сутки этиловых эфиров эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот) улучшает прогноз у больных коронарной болезнью сердца.

БЕТА-БЛОКАТОРЫ

По данным мета-анализа 31 исследования отмечено, что эти препараты снижают риск ВСС на 43-51% по сравнению с группой у больных, не получавших их. Исключение составляют бета-адреноблокаторы, обладающие собственным симпатомиметическим действием (сектраль, вискен и др.). Эта группа в отличие от препаратов, которые не имеют данного свойства, оказывает весьма умеренное влияние на частоту сердечного ритма. Вместе с тем, сегодня доказано, что положительный эффект бета-блокаторов достоверно ассоциируется с их брадикардическим действием. В частности, в нашем исследовании у больных с высоким риском ВСС после перенесенного инфаркта миокарда, получавших обзидан в индивидуально подобранных дозах (80-320



мг), урежение ритма составило 15-20%, что сочеталось с достоверным снижением летальности. Анализ данных, полученных в исследованиях с использованием метопролола (MERIT-HF) или бисопролола (CIBIS – II) при длительном лечении больных с сердечной недостаточностью, показал важность достижения целевого уровня снижения частоты сердечного ритма (около 60 уд/мин), который у разных больных обеспечивался различными дозами.

В исследовании CAPRICORN, в которое включали больных с дисфункцией левого желудочка (ФВ<40%) после инфаркта миокарда, терапия карведилолом, который обладает свойствами бета- и альфа-блокатора, привела к снижению общей смертности и обеспечила лишь появление тенденции к снижению частоты ВСС.

АМИОДАРОН (КОРДАРОН)

Недавно проведенные рандомизированные исследования показали, что он оказывает умеренное влияние на общую смертность. Однако амиодарон значительно снижает (примерно на 30%) риск ВСС.

ДЕЗАГГРЕГАНТЫ

Наиболее доступным препаратом из данной группы является аспирин. В тех случаях, когда имеются противопоказания для его назначения или возникают побочные действия во время терапии, препаратами выбора становятся плавикс или тиклид, что нашло отражение в согласительном документе Рабочей группы Европейского кардиологического общества. ➡

Таблица 4. Целевые дозы и АПФ

Препарат	Начальная (мг)	Целевая (мг)
Каптоприл	6,25 мг 3 раза	25 - 50 мг 3 раза
Эналаприл	2,5 мг 2 раза	5 - 10 мг 2 раза
Лизиноприл	2,5 - 5 мг 1 раз	30 - 35 мг 1 раз
Рамиприл	2,5 мг 1 раз	5 мг 2 раза, 10 мг 1 раз
Трандолаприл	1 мг 1 раз	4 мг 1 раз
Зофеноприл	7,5 мг 1 раз	30 мг 2 раза



CONSENSUS DOCUMENT (ЭКСПЕРТЫ ЕКО)

1. Результаты исследований:
 - а) 75 мг аспирина у больных ИБС (стенокардией) снижает риск ИМ и ВС на 34%;
 - б) 162,5 мг аспирина у больных ИМ снижает летальность на 23%, нефатальные сосудистые осложнения – на 50%;
 - в) сравнительная оценка аспирина (А.), тиклопидина (Т.) и клопидогреля (К.) у больных после ИМ не выявила достоверных различий в эффективности;
 - г) у больных с НС лечение А. и Т. снижает риск ИМ и смерти на 50%;
 - д) у больных ОКС без подъема ST комбинация А. и К. дополнительно (по сравнению с А.) снижает риск смерти, ИМ, МИ на 20%.

Приведенные рекомендации соответствуют требованиям доказательной медицины, и им следует при обеспечении терапии больных все врачи Европы, Америки. К большому сожалению, этих принципов не придерживаются врачи и организаторы здравоохранения нашей страны.

Огромная часть средств тратится на вещества, которые не имеют доказательств положительного влияния на выживаемость больных. Об этом свидетельствуют данные, представленные RMBS в 2005 г. (таблицы 5 и 6).

При сравнении имеющихся данных видно, что огромные средства расходуются в нашей стране на так называемую «метаболическую терапию», которая практически не используется в странах Западной Европы (таблица 7), что демонстрируют результаты опроса кардиологов различных стран. В то же время затраты на лечение больных препаратами, имеющими доказательства положительного влияния на выживаемость, в России во много раз меньше, чем на препараты, которые приведены в таблица 5.

Только в странах Восточной Европы, как показывают результаты опроса врачей, доказательная медицина пока не получила полного понимания.

Таблица 5. Препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (агентство RMBS, 2005 г)

А. Препараты, не имеющие доказательств влияния на прогноз жизни

Препарат и место в списке	Льготный отпуск (млн \$)	Препарат и место в списке	Розничный отпуск (млн \$)
1. Предуктал	40,3	1. Актовегин	46,8
3. Церебролизин	30,3	9. Кавинтон	27,3
4. Кавинтон	28,6	10. Предуктал	26,9
10. Актовегин	19,5	17. Церебролизин	25,4
32. Милдронат	12,3	43. Милдронат	16,08
70. Кавинтон-форте	6,8	509. Коккарбоксилаза	2,4

Таблица 6. Препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, имеющие доказательства пользы (агентство RMBS, 2005 г)
Б. Статины, β-блокаторы

Препарат и место в списке	Льготный отпуск (млн \$)	Препарат и место в списке	Розничный отпуск (млн \$)
53. Вазилип	8,2	162. Зокор	7,6
172. Симвакард	2,1	235. Липримар	5,6
144. Конкор	2,6	660. Симгал	1,7
150. Локрен	2,5	647. Атенолол	1,8
170. Атенолол	2,1	1201. Метопролол	0,68

По данным проведенных исследований повышенная частота сердечного ритма в покое является независимым фактором риска фатальной аритмии. Наименьший риск смерти в ближайшие 2 года после перенесенного инфаркта миокарда имеют больные с частотой сердечного ритма в покое около 60 уд/мин., а прирост ее на каждые 10 ударов сопровождается прогрессивным увеличением риска.



НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ (ХИРУРГИЧЕСКИЕ) МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ВСС

Результаты сравнительных исследований показали, что имплантация кардиовертера/дефибриллятора (КД) обеспечивает снижение общей смертности (по сравнению с таковой на фоне медикаментозной терапии) у отобранных больных из группы высокого риска (снижение функции левого желудочка, нестойкая желудочковая тахикардия и развитие устойчивой желудочковой тахикардии при программируемой стимуляции). Этот эффект был достигнут за счет выраженного снижения частоты смерти от аритмий. 

Таблица 7. Euro Heart Survey Терапия больных стенокардией (ЕНЖ, 2005,26)

Страна	Частота назначения (%)							
	Аспирин	Статин	β-бл.	Нитраты	АК	иАПФ	Никорандил	Метабол, препараты
Швеция	79	50	71	54	20	20	0	0
Англия	94	72	72	73	33	23	10	1
Нидерланды	41	23	46	33	17	16	0	<1
Западная Европа (в целом)	52	30	52	35	18	23	<1	<1
Украина	71	14	43	100	14	71	0	100
Болгария	100	67	93	83	33	83	0	43
Грузия	98	51	64	84	33	56	0	38
Латвия	83	39	83	94	22	50	0	28

Список литературы:

1. Мазур Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью. М.: Медицина, 1985. 189 с.
2. Мазур Н.А. Очерки клинической кардиологии. М.: МИА, 1999. 255 с.
3. International 2000 Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: international consensus on science. Resuscitation, 2000. 46: 1-448
4. Wood D.A., De Backer G, Faergeman O, Graham I., Mancia G, Pyorala K. on behalf of the Task Force. Prevention of coronary disease in clinical practice. Recommendations of the second joint Task Force of the European society of Cardiology. European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Eur. Heart J., 1988, 19, 1434-1503
5. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur HeartJ., 2001, 22, 1374-1450.

Каротидная эндартерэктомия: возможно ли предотвратить инсульт?

А. В. ПОКРОВСКИЙ,
д.м.н., профессор,

Р. В. КОЛОСОВ,
к.м.н.

Институт хирургии им.
А. В. Вишневского РАМН

По определению ВОЗ (2004 г.) церебральный инсульт является проблемой чрезвычайно медицинско и социально значимой, глобальной эпидемией, угрожающей жизни и здоровью населения всего мира. Ежегодно в мире инсульт переносят более 6 млн человек.

По данным Национального регистра инсульта, средняя заболеваемость инсультом в России составила 3,45 человека – на 1000 населения в год, а смертность – 1,32 на 1000 населения в год (1). Большинство острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) – около 80% – являются ишемическими, а летальность в остром периоде инсульта в России достигает 35 %, заметно повышаясь с возрастом и увеличиваясь на 12-15% к концу первого года после перенесенного инсульта. Среди выживших у 6-20% больных в течение первого года наблюдается повторное нарушение мозгового кровообращения.

В России показатели заболеваемости и смертности от инсульта остаются одними из самых высоких в мире: инсульт ежегодно развивается у 450 тысяч человек, с фатальным исходом – примерно у 200 тысяч из них. В стране про-

живает более 1 миллиона лиц, перенесших инсульт, 80% из которых являются инвалидами, что обуславливает наличие важнейшей медико-социальной проблемы (2). Постинсультная инвалидизация занимает первое место среди всех причин инвалидизации и составляет 3,2 человека на 10 000 населения. К активной социальной жизни возвращается не более 20% лиц, перенесших инсульт, а 40% остаются инвалидами, в той или иной степени не способных самостоятельно себя обслуживать. По различным данным регресс симптоматики после инсульта достигается в 11,5-12,3% случаев.

Приведенные данные со всей очевидностью свидетельствуют об огромной медико-социальной значимости и актуальности решения проблемы ранней диагностики и эффективного хирургического лечения данной патологии.

Причиной примерно половины ишемических инсультов являются облитерирующие заболевания преимущественно экстракраниальных артерий, кровоснабжающих головной мозг. В 90-95% к их развитию приводит атеросклероз с локализацией процесса в бифуркации сонных артерий с распространением на внутреннюю сонную артерию.

Основным механизмом развития ишемического инсульта при атеросклеротическом поражении бифуркации сонных артерий является артериальная микроэмболия головного мозга с элементами деструкции бляшки и микротромбами, которые могут образовываться на ее поверхности. Клинически это может проявляться возникновением преходящей или стойкой ишемии головного мозга. Среди больных ишемическим инсультом причины заболевания в виде кардиогенных эмболий или других факторов встречаются гораздо реже.

Решающее значение в снижении смертности и инвалидизации вследствие инсульта принадлежит первичной профилактике, заключающейся в превентивном лечении, направленном на устранение этих механизмов у бессимптомных больных, а также вторичной профилактики, снижающей риск повторных ишемических инсультов. Медикаментозных методов, направленных на предупреждение ОНМК, до настоящего времени нет, поэтому еще с 50-х годов прошлого века разрабатывались подходы к хирургическому лечению данной патологии.

В 1953 году впервые в мире М. Е. De Bakey успешно выполнил тромбэндартерэктомию из внутренней сонной артерии (ВСА) с первичным швом артериотомического дефекта, положив тем самым начало каротидной хирургии. В последующие годы происходило совершенствование методик каротидной эндартерэктомии. Смысл данной операции заключается в удалении атеросклеротической бляшки из просвета ВСА с последующим восстановлением нормаль-

В России показатели заболеваемости и смертности от инсульта остаются одними из самых высоких в мире: инсульт ежегодно развивается у 450 тысяч человек, с фатальным исходом – примерно у 200 тысяч из них. В стране проживает более 1 миллиона лиц, перенесших инсульт, 80% из которых являются инвалидами, что обуславливает наличие важнейшей медико-социальной проблемы.

ного кровоснабжения головного мозга и исключением возможности его микротромбоэмболического повреждения.

Каротидная эндартерэктомия стала второй по частоте операций в мире после аортокоронарного шунтирования. Она признана высокоэффективным и надежным способом предотвращения последствий окклюзионно-стенотических поражений сонных артерий.

По статистике, в мире ежегодно выполняется более 1 млн подобных вмешательств и наблюдается непрерывный рост их количества, особенно в последнее десятилетие. В 1996 году только в США выполнено 108 275 каротидных эндартерэктомий, а в настоящее время число таких операций достигло 153 тысяч. В Швеции с 1994 по 1996 год выполнено 1518 каротидных эндартерэктомий, при населении 8,5 млн человек (в среднем 89 операций на 1 млн человек в год).

В России, ориентировочное число всех операций на брахиоцефальных артериях в 1997 году составило 3028, в 1998 г. – 2328, в 2002 г. – 2585, в 2003 г. – 3381 (из них 2443 – на сонных артериях).

В 1991 году были опубликованы результаты завершившихся международных рандомизированных многоцентровых исследований по лечению стенозов внутренней сонной артерии более 70% у больных с клиническими проявлениями – NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) и ECST (European Carotid Surgery Trial).

В первом исследовании было рандомизировано 659 больных, находившихся в 50 центрах Канады и США. Через 2 года после включения в исследование частота гомолатеральных инсультов у оперированных больных составила 3%, а у больных, получавших консервативное лечение дезагрегантами, – 26%. При этом частота летальных и инвалидизирующих инсультов в группе больных, получавших консервативное лечение, составила 2,5% и 13,1% соответственно. Исследование было прекращено по этическим соображениям.

В Европейское исследование (ECST) было включено 778 бессимптомных пациентов, и через

3 года частота гомолатеральных инсультов у оперированных и неоперированных больных составила 12,3% и 21,9% соответственно. Полученные данные окончательно разрешили вопрос о необходимости и преимуществе хирургического лечения при более чем 70%-ных стенозах, которое в таком случае носит как лечебный, так и профилактический характер.

В 1995 г. было завершено исследование по сравнению хирургического и консервативного лечения у бессимптомных больных – ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study). Оно показало, что риск развития инсульта в течение 5 лет у неоперированных больных составляет 11% и возрастает до 33% у пациентов с гемодинамически значимыми билатеральными стенозами, а после хирургического лечения за то же время – всего лишь 5,1%

Результаты многоцентровых рандомизированных исследований подтверждают преимущества хирургического метода лечения пациентов с гемодинамически значимыми стенозами сонных артерий по сравнению с консервативным лечением (ECST, NASCET, ACAS) (3, 4, 5).

Проведенные исследования по изучению состояния оперированных больных и пациентов, получавших консервативную терапию, со стенозами сонных артерий, позволили выработать требования к качеству оперативного лечения при стенозах ВСА, которые делают его более эффективным в сравнении с медикаментозной терапией. Сочетанный показатель «инсульт + летальность от инсульта» после проведения каротидной эндартерэктомии не должен превышать 3% у бессимптомных больных, 5% – у больных с ТИА, 7% – у лиц после перенесенного инсульта, 10% – при рестенозах сонных артерий, а летальность в каждой из перечисленных групп не должна превышать 2% (6).

Основными методами диагностики окклюзионно-стенотического поражения брахиоцефальных артерий являются физикальное обследование, цветное ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, магнитно-резонансная ангиография, рентгеноконтрастная ангиография.

Клинические проявления поражения брахиоцефальных артерий

могут быть представлены следующим образом:

- бессимптомное течение заболевания;
- возникновение транзиторных ишемических атак (преходящих нарушений мозгового кровообращения) либо amaurosis fugax с полным регрессом очаговой неврологической симптоматики.

Основным механизмом развития ишемического инсульта при атеросклеротическом поражении бифуркации сонных артерий является артериальная микроэмболия головного мозга с элементами деформации бляшки и микротромбами, которые могут образовываться на ее поверхности. Клинически это может проявляться возникновением преходящей или стойкой ишемии головного мозга.

томатика или восстановления зрения в течение 24 часов;

- признаки хронической дисциркуляторной энцефалопатии, т. е. хроническое течение заболевания с наличием общемозговой симптоматики или хронической вертебро-базиллярной недостаточности без перенесенного очагового нарушения в анамнезе или его последствий;
- «малый» или «большой» инсульт.

Скрининг-тестом выявления поражения сонных артерий является аускультация сонных артерий. Систолический шум может выслушиваться у 86% больных с атеросклерозом сонных артерий, однако при увеличении степени стеноза частота выявления шума над сонными артериями снижается до 75%, а исчезновение шума может соответствовать критическому сужению артерии, либо ее окклюзии. Аускультация по-прежнему остается самым доступным и простым методом клинического обследования больного.

Цветное ультразвуковое дуплексное сканирование (ЦДС) является неинвазивным, безопасным и высокоинформативным способом, позволяющим не только определять степень стеноза сонных артерий, но и оценивать гемодинамику. При помощи ЦДС возможно определять структуру атеросклеротической бляшки, ее протяженность, локализацию, скоростные харак-



теристики кровотока в артерии, а также определять степень стеноза по спектру кровотока при использовании цветного картирования.

Доказана высокая точность ЦДС (от 85 до 95%), подтвержденная интраоперационными данными на большом клиническом материале. Преимуществом дуплексного сканирования перед каротидной рентгеноконтрастной ангиографией является неинвазивность, безопасность, а также возможность выявления небольших атеросклеротических бляшек, осложненных (нестабильных) бляшек с кровоизлияниями и изъязвлениями.

Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография – основные, дополняющие друг друга методы диагностики изменений головного мозга, встречающихся при окклюзионно-стенотических поражениях экстракраниальных артерий. Эти методы позволяют выявить постинсультные изменения головного мозга, оценить их характер и локализацию.

До 3% среди всех ишемических инфарктов мозга протекают бессимптомно. Использование томографии в полноценном комплексе обследований позволяет выявить различные изменения головного мозга. Так, у бессимптомных больных со стенотическим поражением сонных артерий “немые” ишемические очаги встречаются в 15-30%, у больных после транзиторных ишемических атак такие очаги выявляются в 47% наблюдений. Информация, полученная с помощью методов компьютерной томографии и МРТ, позволяет правильно оценить риск и хирургическую тактику у данной категории больных.

Для определения риска оперативного лечения больных со стенозами сонных артерий крайне важно выявлять сопутствующие заболевания – ИБС, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, а также такой независимый фактор риска как курение. Эти факторы могут влиять как на прогрессирование заболевания, так и

на развитие редких постоперационных осложнений – рестенозов сонных артерий или развитие инсультов – в отдаленные сроки после операции. Учет факторов риска и их медикаментозная коррекция (постоянный прием дезагрегантов – аспирина и плавикса, коррекция нарушений липидного обмена статинами, лечение артериальной гипертензии) уменьшает вероятность их развития.

Необходимо отметить появление и внедрение в клиническую практику в последнее десятилетие принципиально другого метода лечения стеноза сонных артерий – ангиопластики и стентирования внутренних сонных артерий. Подобный подход вызывает противоречивые мнения у разных исследователей, однако все чаще рассматривается как альтернатива открытой операции – каротидной эндартерэктомии. Данное вмешательство целесообразно проводить в случаях, когда имеется высокий риск осложнений каротидной эндартерэктомии: у лиц старше 80 лет, при серьезной кардиальной патологии, окклюзии контралатеральной внутренней сонной артерии, в остром периоде инфаркта миокарда, после лучевой терапии шейной области, рестенозах сонных артерий.

Существуют следующие показания для оперативного лечения больных со стенозом внутренней сонной артерии: стеноз внутренней сонной артерии 65-70% и более; наличие эмбологенной бляшки; наличие в анамнезе транзиторных ишемических атак в бассейне стенозированной сонной артерии; малого инсульта без грубого неврологического дефекта с сохраненной проходимостью внутренней сонной артерии и ненаступившей окклюзии. Также оперативное лечение показано больным со стенозом внутренней сонной артерии более 70%, но без нарушений мозгового кровообращения в анамнезе (т. е. бессимптомных больных).

Противопоказанием к операции является окклюзия внутренней

сонной артерии, а также тяжелые неврологические дефекты. Временным противопоказанием к операции является недавно (менее 2 месяцев назад) перенесенный инсульт.

Подобные вмешательства целесообразно выполнять в отделениях, где риск операционных осложнений соответствует выработанным стандартам качества.

В сосудистом отделении Института хирургии им. А. В. Вишневского за 20-летний период были оперированы свыше 1900 больных с поражением брахиоцефальных артерий (40% из них имели инсульт в анамнезе). Послеоперационная летальность при каротидной эндартерэктомии колеблется в пределах 1,7-1,9% (основная причина – инфаркт миокарда). Нефатальные осложнения в виде инсультов наблюдаются у 1,1-1,5% оперированных больных.

При оценке отдаленных результатов данной операции проведено обследование 157 больных, у которых срок наблюдения после операции составил 11 лет (со средними сроками 3-5 лет). Оказалось, что у 98,4% больных после каротидной эндартерэктомии не было зафиксировано нарушений мозгового кровообращения в оперированном бассейне.

Каротидная эндартерэктомия является в настоящее время единственным эффективным способом предупреждения ишемического инсульта при атеросклеротических стенозах внутренних сонных артерий и приводит к многократному снижению риска развития инсульта в течение длительного срока наблюдения, по сравнению с консервативным лечением. Динамическое наблюдение за больными, правильная медикаментозная терапия в постоперационном периоде, наблюдение сосудистого хирурга, контроль над состоянием сосудов при помощи цветовой ультразвуковой дуплексной сканирования улучшает отдаленные результаты лечения. 

Список литературы:

1. Гусев Е. И. Проблема инсульта в России // Ж. неврологии и психиатрии (приложение «Инсульт»). – 2003. – №9. – С. 3-7
2. Скворцова В. И. Проблема церебрального инсульта в Российской Федерации // Российские медицинские вести. – 2005. – №3. – С. 4-9
3. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery // Lancet. – 1995. – №345. – P. 209-212
4. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis // N.Engl. J. Med. – 1991. – № 325. – P. 445-453
5. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Group. Carotid endarterectomy for patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis // JAMA. – 1995 – Vol. 273. – P. 1421-8
6. Beebe H.G., Glagett G.P., De Weese J.A., Moore W.S., Robertson J.T., Sandok B., Wolf P.A. Assessing risk associated with carotid endarterectomy // Circulation. – 1989. – Vol. 79. – P. 472-473

Российские Конференции

ОКТАБРЬ

10.10.2006-12.10.2006 / г. Москва

Российский национальный конгресс кардиологов

www.cardiosite.ru (информация по Конгрессу)

13.10.2006-14.10.2006 / г. Москва

Альтернативные методы реваскуляризации миокарда.

II международная конференция

(495) 414 77 34; (495) 414 76 68

19.10.2006-20.10.2006 / г. Новосибирск

Современные подходы к диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Региональная кардиологическая конференция

cardio@dus.nsc.ru

28.10.2006-01.11.2006 / г. Москва

XII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов

(495) 414 77 34; (495) 414 76 68

31.10.2006-31.10.2006 / г. Щелково, Московская обл.

Школа по неотложной кардиологии

www.cardiosite.ru

НОЯБРЬ

02.11.2006-03.11.2006 / г. Тюмень

Актуальные вопросы кардиологии. Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием

www.infarkta.net

02.11.2006-02.11.2006 / г. Санкт-Петербург

Школа по неотложной кардиологии

www.cardiosite.ru

08.11.2006-10.11.2006 / г. Тюмень

Жизнесохраняющие технологии в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. IV всероссийская научно-практическая конференция по профилактической кардиологии

(3452) 20 21 91; (3452) 32 91 35; (3452) 20 62 00. www.petrik@tokb.ru

09.11.2006-09.11.2006 / г. Ярославль

Школа по неотложной кардиологии

stereschenko@yandex.ru www.cardiosite.ru

24.11.2006-24.11.2006 / г. Нижний Новгород

Школа по неотложной кардиологии

stereschenko@yandex.ru www.cardiosite.ru

29.11.2006-29.11.2006 / г. Воронеж

Школа по неотложной кардиологии

stereschenko@yandex.ru www.cardiosite.ru

30.11.2006-01.12.2006 / г. Самара

Артериальная гипертония и ассоциированные состояния: возможности оптимизации диагностики и терапии. Всероссийская конференция

www.cardiosite.ru

ДЕКАБРЬ

06.12.2006-08.12.2006 / г. Москва

Сердечная недостаточность-2006. Конгресс

Международные Конференции

ОКТАБРЬ

29.09.2006-01.10.2006 / г. Ницца, Франция

XI ежегодный съезд Европейского совета сердечно-сосудистых исследований

www.escardio.org

04.10.2006-06.10.2006 / г. Милан, Италия

Революция в сердечно-сосудистой визуализации: структура, функция, биология

www.infomedica.com

11.10.2006-13.10.2006 / г. Париж, Франция

VIII конгресс по интервенционной кардиологии

www.congres-cfci.com

15.10.2006-19.10.2006 / Япония

XXI научный съезд Международного Общества по изучению гипертонии

ish2006@congre.co.jp

21.10.2006-24.10.2006 / г. Прага, Чехия

Неотложная кардиологическая помощь-2006. Съезд Рабочей группы Европейского общества кардиологов

www.escardio.org

26.10.2006-29.10.2006 / г. Кейптаун, ЮАР

Всемирный Конгресс по инсульту

stroke2006@kenes.com

НОЯБРЬ

02.11.2006-04.11.2006 / г. Ницца, Франция

Импантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы. Кардиальная ресинхронизирующая терапия. Обучающий курс Европейского Общества кардиологов

www.escardio.org

12.11.2006-15.11.2006 / г. Чикаго, США

Ежегодная научная сессия Американской кардиологической Ассоциации-2006

www.americanheart.org

18.11.2006-19.11.2006 / г. Киев, Украина

Сосудистые заболевания-2006. Международная конференция

www.nbscience.com

ДЕКАБРЬ

02.12.2006-07.12.2006 / г. Флоренция, Италия

ИБС, аритмии и патология йодного обмена. II флорентийский медицинский западно-восточный симпозиум

www.fondazione-delbianco

Тропонин Т в диагностике инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и миокардита: возможности и ограничения

М. Ю. ГИЛЯРОВ,
к.м.н.,

А. Л. СЫРКИН,
д.м.н., профессор,

ММА им. И. М. Сеченова

В течение последних десятилетий был достигнут существенный прогресс в лечении инфаркта миокарда (ИМ). Произошло это прежде всего благодаря внедрению в клиническую практику методов восстановления кровотока по инфаркт-связанной коронарной артерии, таких как системный тромболитизис и баллонная ангиопластика. Однако существенное влияние на эффективность этих методов оказывает временной фактор. Наибольшего эффекта удается добиться при восстановлении проходимости артерии в течение первых шести часов от момента возникновения ангинозного приступа. Поэтому большое значение имеет своевременная диагностика ИМ.



другой стороны, системная тромболитическая терапия представляет определенную угро-

зу для больного в связи с возможным развитием побочных эффектов, из которых наиболее серьезным является геморрагический инсульт. Все это требует от врача максимально точной и быстрой диагностики ИМ, чтобы, с одной стороны, не затягивать момент начала реваскуляризирующего вмешательства, а с другой – не подвергать пациента ненужному риску от проводимой терапии (1, 2).

Для выделения тех пациентов, которым требуется экстренная помощь, была определена группа состояний, объединенных под названием «острый коронарный синдром» (ОКС). И на начальном этапе диагностики врачу необходимо и достаточно поставить именно этот диагноз, который служит основанием для немедленной госпитализации и определения дальнейшей тактики лечения.

Следующий этап – это выделение группы пациентов, которые нуждаются в безотлагательном восстановлении кровотока по коронарной артерии с помощью тромболитизиса или ангиопластики. К таковым относятся больные, имеющие подъем сегмента ST на ЭКГ, что отражается в международных рекомендациях, где такие пациенты объединены в группу «острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST» (2).

Таким образом, для проведения системного тромболитизиса или ангиопластики данные ЭКГ – это основа терапевтического решения, и при наличии характерного болевого синдрома их достаточно для постановки диагноза ИМ и начала реваскуляризирующего вмешательства.

Но подъем сегмента ST может

быть не только при ИМ. Существует целая группа заболеваний (таблица 1), при которых ЭКГ-картина может быть схожей с таковой при ОКС с подъемом сегмента ST.

Группу пациентов с ОКС без подъема сегмента ST составляют больные с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без Q зубца. Эти две группы пациентов существенно различаются по прогнозу и, следовательно, по степени агрессивности терапевтического вмешательства. И здесь речь идет, прежде всего, о максимально раннем применении ангиопластики и стентирования коронарных артерий или проведении аортокоронарного шунтирования у больных с ИМ без Q зубца (3). По данным ЭКГ не всегда просто отличить нестабильную стенокардию от ИМ без Q зубца. В случае, когда данных клинической картины и ЭКГ недостаточно, существенную помощь в диагностике ИМ могут оказать биомаркеры повреждения миокарда, такие как МВ фракция креатинфосфокиназы (КФК), миоглобин и тропонины Т и I. Определение уровня аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АЛТ и АСТ) является недостаточно специфичным и чувствительным тестом для диагностики некроза миокарда, поэтому эти ферменты не должны использоваться при дифференциальной диагностике ИМ (3, 4). При этом следует отметить, что реваскуляризирующее вмешательство в случае типичной клинической и ЭКГ картины должно быть начато немедленно, не дожидаясь получения резуль-

Таблица 1. Состояния, симулирующие ЭКГ-картину острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST [7].

Расслаивающая аневризма аорты
Тромбоз легочной артерии
Перикардит
Миокардит
Миоперикардит
Ранняя реполяризация
Синдром WPW
Субархноидальное кровоизлияние
Гипертрофическая кардиомиопатия
Гипертрофия левого желудочка
Синдром Бругада
Блокада ножек пучка Гиса
Гиперкалиемия
Стенокардия Принцметала
Панкреатит или панкреонекроз

татов исследования на маркеры повреждения миокарда (2).

Особо надо подчеркнуть, что важен не только факт обнаружения повышенного уровня того или иного биомаркера, но динамика его концентрации в крови. Характерные для ИМ изменения концентрации маркеров некроза миокарда представлены на рисунке 1 (2).

На сегодняшний день наиболее чувствительными маркерами повреждения миокарда являются сердечные тропонины Т и I. Их чувствительность и специфичность достигают по данным разных исследований 95-99% (4-6). Внедрение в клиническую практику иммуноферментных методов определения тропонинов позволило с высокой точностью выявлять даже незначительные по размеру повреждения миокарда. С помощью этого метода диагностика даже самых малых некрозов миокарда стала легкой и доступной. Исследования показали, что даже небольшие некрозы миокарда оказывают негативное влияние на прогноз у пациентов с ИБС. Данные, полученные в течение последних лет, показывают, что любая концентрация тропонина, обнаруживаемая в крови пациента, имеет значение для прогноза заболевания. Любое повышение этого биомаркера связано с ухудшением течения ИБС. В связи с этим в 2000 г. Американская коллегия кардиологов/Американская сердечная ассоциация и Европейское общество кардиологов дали новое определение инфаркта миокарда (4). Согласно этому определению, обнаружение тропонина Т или I в крови в сочетании с типичным болевым синдромом и/или характерными изменениями ЭКГ является основанием для постановки диагноза ИМ. Таким образом, в качестве порогового значения на сегодняшний день выступает та минимальная концентрация, которую способен определить иммуноферментный метод. В настоящее время большинство доступных систем определяет тропонин Т начиная с 0,1 нг/мл.

Значение определения тропонина Т может проиллюстрировать следующее клиническое наблюдение.

Пациент У., 74 лет, был госпитализирован с жалобами на боли за грудиной при физической нагрузке, купирующиеся нитратами. Пациент в течение последних 15 лет страдает артериальной гипертензией, регулярной антигипертензивной терапии не получал. 02.01.2005 отметил появление болей за грудиной при физической нагрузке. Амбулаторно были назначены атенолол, эналаприл, тромбо-АСС и изосорбида мононитрат, однако у больного сохранялись боли за грудиной при физической нагрузке, в связи с чем 18.01.2005 был госпитализирован в клинику. 20.01.2005 боли за грудиной неоднократно рецидивировали, в т. ч. и в состоянии покоя, в связи с чем пациент был переведен в отделение реанимации. На ЭКГ от 20.01.2005 отмечено появление депрессии сегмента ST в II, III, aVF, а также отведениях V4-6 по сравнению с исходной ЭКГ (рисунок 2 и 3). В дальнейшем было отмечено формирование отрицательных зубцов Т, достигших максимума к 24.01.2005 (рисунок 4). При ЭхоКГ отмечено появление зон гипокинеза всех сегментов передней и передне-боковой области левого желудочка и снижение фракции выброса с 58% до 44% по сравнению с ЭхоКГ, выполненной 19.01.2005.

Казалось бы, клиническая картина, динамика ЭКГ и данные ЭхоКГ убедительно свидетельствовали о наличии у больного ИМ без Q зубца передне-перегородочной области левого желудочка, однако серия анализов крови на тропонин Т, выполненных 20, 22 и 24.01.2005 дала отрицательный результат. Это ставило диагноз ИМ под сомнение. 25.01.2005 пациенту была выполнена коронароангиография, при которой выявлен 90% неосложненный стеноз на границе проксимального и среднего сегментов передней межжелудочковой артерии. Признаков пристеночного тромбоза не обнаружено (рис. 5). Проведена ангиопластика с имплантацией стента Cipro, получен хороший непосредственный результат. В дальнейшем ангинозные боли не рецидивировали, на ЭКГ к 28.01.2005

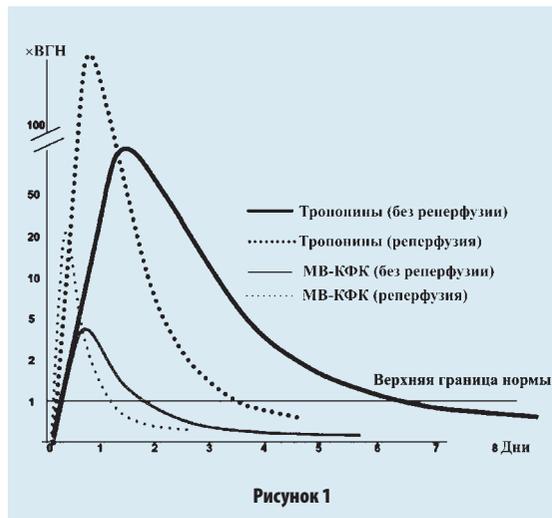


Рисунок 1

отмечено восстановление положительных зубцов Т в грудных отведениях (рисунок 6).

Таким образом, в данном случае, вероятнее всего имел место феномен т. н. гибернированного или «спящего» миокарда, и после восстановления нормального кровотока по стенозированной артерии было отмечено полное восстановление сократительной функции сердца. По данным контрольной ЭхоКГ от 28.01.2005 отмечено исчезновение зон гипокинеза и возрастание фракции выброса до 54%, что практически не отличается от исходной. Приведенное клиническое наблюдение иллюстрирует примат тропонина над другими методами диагностики ИМ и подтверждает, что если нет повышения уровня тропонина, нет и некроза миокарда.

Однако клинические ситуации могут быть гораздо сложнее, и простые формулы не всегда применимы в реальной жизни. Тропонин Т является весьма чувствительным и специфичным маркером некроза миокарда, но при этом природа некроза может быть

Повышенный уровень тропонина может обнаруживаться при перикардите, миокардите, миоперикардите, тромбозмболии легочной артерии, сепсисе и шоке, тяжелой сердечной недостаточности, почечной недостаточности.



Рисунок 2

любой и не обязательно ишемической. Обнаружение повышенного уровня тропонина говорит о наличии, но не об этиологии повреждения миокарда. Поэтому залогом успешной диагностики должна быть полная и всесторонняя оценка всех имеющихся у врача клинических, инструментальных и лабораторных данных.

Повышенный уровень тропонина может обнаруживаться при перикардите, миокардите, миоперикардите, тромбоэмболии легочной артерии, сепсисе и шоке, тяжелой сердечной недостаточ-

ности, почечной недостаточности. Кроме этого, возможны и ложноположительные результаты иммуноферментного анализа на тропонин (7).

По данным Vonnefoу и соавторов у 49% пациентов с острым идиопатическим перикардитом в крови обнаруживался тропонин I в концентрации более чем 0,5 нг/мл, а у 22% – более чем 1,5 нг/мл (8). При миокардите, по данным Myocarditis Treatment Trial, у 34% пациентов, у которых миокардит был подтвержден данными эндомикардиальной биопсии, было обнаружено повышение уровня тропонина I. Уровень МВ-КФК при этом был повышен только у 6% больных (9).

По нашему мнению, при наличии признаков острого перикардита (боли в грудной клетке, конкордантный подъем сегмента ST на ЭКГ) в сочетании с повышенным уровнем маркеров некроза миокарда, вероятно, имеет место сочетание миокардита и перикардита, т. е. миоперикардит. Данное заболевание встречается относительно редко и чаще всего имеет вирусную этиологию (10). Диагностика вирусной природы заболевания достаточно трудна, и в 35% случаев не удается уста-

новить этиологию заболевания даже с помощью анализа клеток биоптата эпикарда и перикардиальной жидкости с помощью полимеразной цепной реакции (11). Миоперикардиты вызываются различными вирусами, чаще вирусами Коксаки группы В, ЕСНО, парвовирусом В19, аденовирусами, вирусами краснухи, полиомиелита, гепатита В (10). В США в последнее время отмечено увеличение частоты миоперикардитов, являющихся осложнением вакцинации против натуральной оспы, которая проводилась в связи с угрозой биотерроризма (12, 13).

Для клинической картины заболевания характерны боли в грудной клетке длительного характера, связанные с дыханием и изменениями положения тела. Боль может носить выраженный характер и имитировать таковую при инфаркте миокарда.

Убедительным доказательством является шум трения перикарда, однако его отсутствие не исключает наличия перикардита. Шум трения перикарда выслушивается у 30-50% больных (10).

Большое значение в диагностике миоперикардита придается динамике данных ЭКГ. Показательным является конкордантное смещение сегмента ST сначала в тех отведениях, где комплекс QRS направлен вверх, а по мере развития заболевания – и в других отведениях. При этом придается значение сохранению S зубца (т. е. кривая в отличие от инфаркта миокарда не носит монофазный характер) (10).

Изменения локальной кинетики миокарда по данным С. Р. Мравяна и М. А. Гуревича выявляются относительно редко.

За последнее время мы наблюдали три случая миоперикардита, в части из которых он был ошибочно расценен как ИМ.

Больной П. 19 лет, госпитализирован 26.10.2003 с жалобами на давящие боли за грудиной, иррадиирующие в левую руку, усиливающиеся при изменении положения тела, а также при вдохе, повышение температуры тела до 38,5 °С. До декабря 2000 г. считал себя

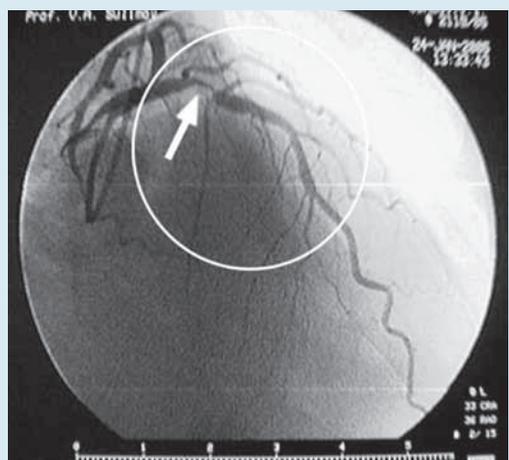


Рисунок 3

практически здоровым. В декабре 2000 г. внезапно отметил повышение температуры тела до 39,0 °С в течение двух суток. На третий день появились давящие боли за грудиной в покое, длившиеся около 30 минут и прошедшие самостоятельно. Ночью того же дня вновь отметил появление давящих болей за грудиной. Был госпитализирован в ГКБ № 15 г. Москвы, где на ЭКГ был выявлен подъем сегмента ST во II, III и aVF отведениях, повышение уровня КФК до 893 ед/л. При проведении ЭхоКГ отмечено появление гипокинеза нижней трети задне-боковой стенки и верхушечной области левого желудочка. Состояние было расценено как субэндокардиальный инфаркт миокарда задне-боковой области левого желудочка с распространением на верхушку от 04.12.2000. Была проведена коронароангиография, которая не выявила изменений в коронарных артериях. Проводилась терапия β-блокаторами, ингибиторами АПФ, аспирином. Выписан в удовлетворительном состоянии. При контрольной ЭхоКГ отмечено восстановление локальной сократимости. Периодически в течение последующего года беспокоили боли за грудиной без четкой связи с физической нагрузкой, возникавшие редко. Начиная с 2002 года боли практически прекратились, физические нагрузки переносил хорошо.

24.10.2003 отметил повышение температуры тела до 38,5 °С. 25.10.2003 около 22:00 появились интенсивные давящие боли за грудиной. Бригадой скорой медицинской помощи с диагнозом «повторный инфаркт миокарда» госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии клиники кардиологии ММА им. И. М. Сеченова.

При поступлении состояние средней тяжести. Кожные покровы обычной окраски, отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 17 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичны, шумов нет, ЧСС 115 в мин, АД 150/90 мм Hg.

На ЭКГ, снятой при поступлении (26.10.2003 в 02:23), регистрировался подъем сегмента ST во II, III,

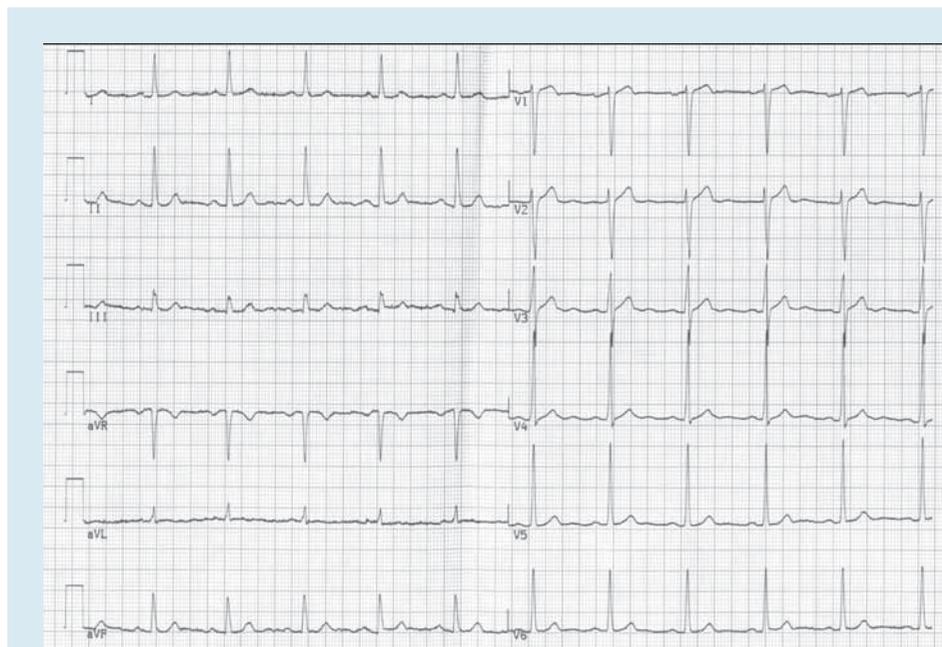


Рисунок 4

aVF отведениях, отведениях V5-6, депрессия сегмента ST в отведении V1 (рис. 7). Имеется также депрессия сегмента PQ во II отведении и в отведениях V2-4. Этот симптом является высокоспецифичным, хотя и относительно редким признаком перикардита. Однако это обстоятельство не было принято во внимание врачами.

В анализах крови при поступлении обращало на себя внимание повышение уровня тропонина T до 1,2 нг/мл. В дальнейшем, 28.10.03 уровень тропонина T составил 1,4 нг/мл, а 30.10.03 – 0,1 нг/мл. Кроме этого отмечалось повышение уровня КФК до 412 ед/л (норма 38-174 ед/л) и МВ-КФК до 50 ед/л (норма 2,3-9,5 ед/л). В анализе крови от 26.10.03 (после проведения тромболитика) выявлено повышение уровня С-реактивного белка до 21,7 мг% (норма – менее 0,8 мг%).

На ЭхоКГ при поступлении: аорта не уплотнена, не расширена (корень аорты 32 мм). Камеры сердца не расширены. Толщина межжелудочковой перегородки – 10 мм, задней стенки левого желудочка – 10 мм. Фракция выброса – 40%. Выявлен гипо- и акинез базальных и средних задне-боковых сегментов, бокового и перегородочного сегментов верхушки, частичный гипокинез базальных и средних задних сегментов левого желудочка. Данных за выпот в полости перикарда нет.

Учитывая клиническую картину, данные ЭКГ, наличие нарушений локальной сократимости по данным ЭхоКГ, а также повышение уровня тропонина T, состояние пациента было расценено, как повторный инфаркт миокарда нижне-боковой и верхушечной области левого желудочка. Дежурной бригадой было принято решение о проведении системного тромболитика альтеплазой (актилизе, Boehringer Ingelheim, Австрия) с последующей инфузией гепарина в дозе 1000 ед/ч под контролем АЧТВ. Был назначен аспирин 250 мг внутрь, метопролол 50 мг/сут, периндоприл 4 мг/сут. Боль была купирована внутривенным введением морфина.

Однако несмотря на проводимую терапию, у больного сохранялась элевация сегмента ST в I, II, aVF и в V2-6 отведениях, а также рецидивировали боли за грудиной. В связи с этим 27.10.2003 была выполнена коронароангиография, не выявившая, как и в предыдущий раз, изменений в коронарных артериях.

Однако несмотря на проводимую терапию, у больного сохранялась элевация сегмента ST в I, II, aVF и в V2-6 отведениях, а также рецидивировали боли за грудиной. В связи с этим 27.10.2003 была выполнена коронароангиография, не выявившая, как и в предыдущий раз, изменений в коронарных артериях.



Рисунок 5

Отсутствие изменений коронарных артерий, характерной динамики ЭКГ и депрессия сегмента PQ, а также необычный для инфаркта миокарда характер болевого синдрома (связь с изменением положения тела, дыхательными движениями), заставил пересмотреть диагностическую концепцию и отвергнуть диагноз инфаркта миокарда.

При перфузионной томосцинтиграфии миокарда с Tc было выявлено диффузное неравномерное включение индикатора в миокард левого желудочка с множественными участками гипоаккумуляции РФП во всех отделах, что характерно для некоронарогенного поражения миокарда левого желудочка.



Рисунок 6

Учитывая стойкую элевацию сегмента ST в большинстве отведений, отсутствие дискордантных изменений, депрессию сегмента PQ, связь болей с дыханием и изменениями положения тела, наиболее вероятным представлялся диагноз перикардита. Однако налицо были несомненные признаки поражения миокарда в виде повышения уровня тропонина Т, КФК и МВ-КФК, а также появления зон гипо- и акинеза по данным ЭхоКГ, наличие характерных для миокардита изменений по данным перфузионной сцинтиграфии миокарда. Все это заставило предположить наличие у пациента миоперикардита неясной этиологии.

На фоне терапии метилпреднизолоном 20 мг в сутки была отмечена выраженная положительная динамика: температура тела стала нормальной, прекратились боли. При контрольной ЭхоКГ 10.11.2003 отмечено исчезновение нарушенной локальной кинетики, увеличение фракции выброса до 57%.

В описанном случае повышение уровня тропонина Т послужило решающим доводом для ошибочной диагностики инфаркта миокарда, несмотря на то, что другие данные противоречили этому диагнозу. Боли в грудной клетке, связанные с дыханием и изменением положения тела, конкордантный подъем сегмента ST на ЭКГ в сочетании с депрессией сегмента PQ (которая, к сожалению, не была принята во внимание) и анамнестические указания на схожий приступ, при котором не было выявлено изменений в коронарных артериях, а также молодой возраст больного должны были заставить врачей задуматься над правильностью диагноза ИМ. Справедливости ради следует отметить, что сомнения были и после обнаружения повышенного уровня тропонина, а решение о постановке диагноза ИМ и проведении системного тромболитического лечения было принято после обнаружения зон гипо- и акинеза при ЭхоКГ, которые и стали последней каплей, склонившей чашу весов в пользу диагноза ИМ.

Но «опыт – сын ошибок трудных». Поэтому в следующем наблюдении повышенный уровень тропонина

не явился для врачей диагностическими шорами, закрывающими другие клинические данные.

Пациент Ш., 20 лет, 18.02.2005 обратился в поликлинику в связи с кашлем, повышением температуры тела до 38 °С. При рутинной регистрации ЭКГ были выявлены изменения, в связи с чем был направлен на обследование в клинику кардиологии. Пациент пешком дошел от поликлиники до клиники (около 3 км). При этом одышка и боли в области сердца его не беспокоили. При осмотре состояние удовлетворительное. В легких хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, шумов нет, ЧСС 108 в мин, АД 130/80 мм Нг. На ЭКГ – синусовая тахикардия, подъем ST и формирование отрицательных T в отведениях V2-4 (рисунок 8). Отмечено повышение уровня тропонина Т до 1,5 нг/мл. При ЭхоКГ выпота в полость перикарда выявлено не было, нарушения локальной кинетики отсутствовали. Отмечалась гипертрофия левого желудочка (толщина задней стенки и межжелудочковой перегородки до 13 мм). Фракция выброса 53%. При этом врач, проводивший исследование, отметил необычный характер гипертрофии, охарактеризовав миокард как «отечный».

В данном случае диагноз миокардита не вызвал сомнений. Следует отметить, что задача врачей облегчалась отсутствием характерного болевого синдрома, да и изменения ЭКГ не были достаточно типичными для ИМ. Кроме того, молодой возраст делал диагноз ИМ маловероятным. В такой ситуации даже повышение уровня тропонина не могло заставить расценивать состояние больного как ИМ. Конечно, сказался и опыт с предыдущим пациентом.

Важной особенностью данного случая было обнаружение «гипертрофии» левого желудочка, которая полностью исчезла на фоне лечения (при контрольной ЭхоКГ толщина МЖП и ЗСЛЖ – 10 мм).

По данным литературы такая «псевдогипертрофия» является хотя и редким, но весьма характерным для миокардита симптомом и отражает воспалительные изменения миокарда (14-16).

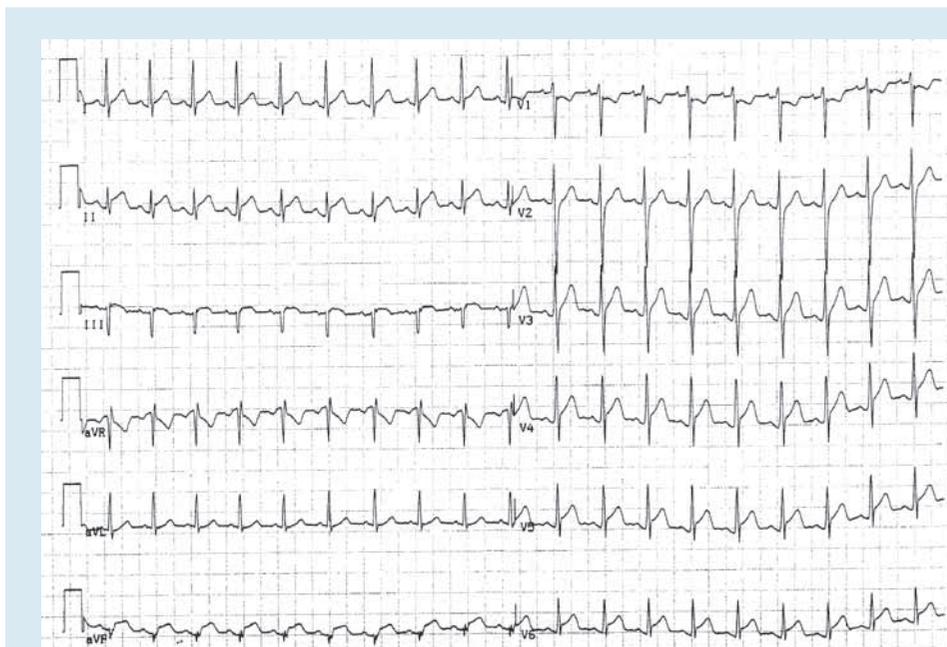


Рисунок 7

Принимая решение о постановке диагноза ИМ, врач оценивает множество составляющих, из которых не последнее значение играет возраст пациента. Хотя ИМ «помолодел», все же он остается редкостью среди людей моложе 30 лет. В нашей клинике за последние 10 лет было два случая ИМ у пациентов моложе 30 лет. У лиц же от 40 до 50 лет (особенно у мужчин) ИМ не является казуистической редкостью и обнаружение изменений ЭКГ, напоминающих ИМ, в таком случае обычно трактуется как ишемический некроз миокарда, хотя иногда такой диагноз может представляться спорным.

Приведем еще одно наблюдение.

Больной С., 43 лет, доставлен в клинику бригадой «Скорой помощи» 10.03.2005 с жалобами на ощущение учащенного сердцебиения, боли в области сердца сжимающего характера, иррадиирующие в левую руку и лопатку, чувство онемения в левой руке и общую слабость. Пациент курит до 30 сигарет в день в течение 25 лет. Указанные жалобы возникли накануне утром, когда появились боли в области сердца. После приема валокордина боли прошли. Одна-

ко в ночь на 10.03.2005 отметил рецидив болей, что сопровождалось ощущением сердцебиения и онемением левой руки.

При поступлении: состояние средней тяжести, кожные покровы бледные. Тоны сердца ритмичные, приглушены, ЧСС 96 уд/в мин, АД 140/110 мм рт. ст. Дыхание жесткое, хрипов нет, ЧДД 19/в мин.

На ЭКГ (рисунок 9) – подъем сегмента ST в отведениях V1-4, I, aVL. Депрессия сегмента ST в отведениях II, III, aVF.

В анализах крови – лейкоцитоз до $13,8 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 69%, тропонин Т – 0,16 нг/мл. В дальнейшем уровень тропонина Т составил: 11.03.2005 в 15:01 – 1,2 нг/мл, в 20:15 – 1,5 нг/мл, 12.03.2005 в 13:04 – 0,86 нг/мл.

Состояние пациента было расценено как инфаркт миокарда, был проведен системный тромболитический альтеплазой (актилизе, Boehringer Ingelheim, Австрия) с последующей инфузией гепарина в дозе 1000 ед/ч под контролем АЧТВ. Был назначен аспирин 250 мг/в сут, начата инфузия пропранолола, в дальнейшем назначен метопролол 50 мг/сут. Утром 11.03.2005 указанные изменения на ЭКГ сохранялись, кроме

того был отмечен рецидив болей. В связи с этим пациенту была выполнена коронароангиография, при которой не было обнаружено изменений коронарных артерий. По данным ЭхоКГ выявлен диффузный гипокинез левого желудочка, ФВ 40%. Толщина миокарда на верхней границе нормы. При сцинтиграфии миокарда выявлено включение индикатора в миокард левого желудочка с неравномерным распределением без четких локальных зон гипоаккумуляции РФП. Данных за очаговые изменения получено не было.

На основании данных коронароангиографии, ЭхоКГ и сцинтиграфии миокарда диагноз ИМ был отвергнут, состояние расценено как вирусный миоперикардит. На фоне терапии нестероидными противовоспалительными средствами исчезли боли в грудной клетке, при контрольной ЭхоКГ фракция выброса возросла до 52%.

Данный случай был наиболее диагностически сложным. Болевой синдром носил типичный для ИМ характер. Боли возникли накануне и были сначала не столь сильно выражены, в дальнейшем они усилились, появилось онемение левой руки, учащенное сердцебиение.

На ЭКГ имелись дискордантные изменения в виде депрессии сегмента ST в отведениях II, III, aVF. Однако следует отметить, что в грудных отведениях ЭКГ не носит типичного для ИМ монофазного характера и в отведениях V3-4 сохраняются зубцы S. В отведени-

ях V1-2 желудочковый комплекс имеет характер rSr, а не QS.

В сочетании с повышенным уровнем тропонина T, лейкоцитозом, возрастом пациента (43 года) и наличием факторов риска (мужской пол, курение) эти данные привели к ошибочной диагностике ИМ. В подобной ситуации выполнение коронароангиографии не представляется чрезмерным, т. к. от правильности и своевременности лечения во многом зависит судьба пациента. Об этом же свидетельствует и наблюдение Марфуниной А. А. и соавторы (17), в котором у больного 42 лет развился серозно-гнойный миоперикардит вследствие прорыва абсцесса поджелудочной железы в плевральную полость и полость перикарда. Состояние было расценено как ИМ, и ситуация закончилась смертью больного.

Проведение системного тромболитика в такой ситуации также видится оправданным. Врачи использовали весь имеющийся в их распоряжении диагностический арсенал, а выполнение сцинтиграфии миокарда, которая не выявила очагового поражения миокарда, в момент госпитализации по техническим причинам было невозможно.

Системный тромболитиспримиио-перикардите является нередкой ситуацией, но, по счастью, не носит характера фатальной ошибки и не ухудшает прогноз заболевания. Так, по данным Millaire и соавторов, проанализировавших 9

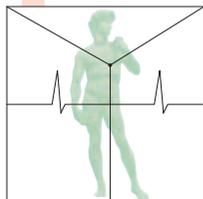
случаев ошибочного проведения тромболитика при миоперикардите, не было зарегистрировано ни острых, ни отдаленных осложнений данного вмешательства при длительном наблюдении в среднем 46 +/- 29 месяцев (18).

Подводя итог, следует отметить, что в диагностике ИМ не бывает мелочей, и необходимо учитывать всю имеющуюся в распоряжении врача информацию. Конечно, с появлением тестов на тропонин в руках врачей оказался мощный диагностический инструмент и вполне справедливо, что стандарты диагностики ИМ были пересмотрены. Тем не менее, следует помнить, что тест на тропонин высоко специфичен и чувствителен в отношении некроза миокарда любой этиологии, а, следовательно, для правильной его трактовки необходимы и другие данные, подтверждающие наличие ишемии миокарда. В случаях же, когда ишемический генез некроза вызывает сомнения, следует думать о других возможных причинах повышения уровня тропонинов и, в частности, о миоперикардите, особенно, когда речь идет о молодых пациентах.

В том же случае, когда серия тестов на тропонин носит отрицательный характер, можно достаточно уверенно исключить некроз миокарда, т. к. отрицательная предсказательная ценность тропонинов крайне высока и вплотную приближается у тестов последнего поколения к 100%. 

Список литературы:

- Сыркин А. Л. Инфаркт миокарда. МИА, М., 2003, 465 с.
- ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. // www.acc.org/clinical/guidelines/stemi/index.pdf
- The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. // Eur. H. Journal; 2002; 23: 1809-1840.
- The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial Infarction Redefined – A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. // JACC; 2000; 36: 959-970.
- Jaffe A. S., Ravkilde J., Roberts R. Et al. It's Time for a Change to a Troponin Standard. //Circulation; 2000;102:1216-1220.
- French J. K., White D. H. Clinical implication of the new definition of myocardial infarction. //Heart; 2004; 90: 99-106.
- Roongsritong C, Warraich I, Bradley C. Common Causes of Troponin Elevations in the Absence of Acute Myocardial Infarction. //Chest; 2004; 125: 1877-1884.
- Bonnefoy E, Gordon P, Kirkorian G, et al. Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. //Eur Heart J 2000; 21:832-836.
- Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, et al. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis, experimental and clinical correlates. //Circulation 1997; 95:163-168.
- Мравян С. Р., Гуревич М. А. Особенности клиники, диагностики и лечения мио-перикардитов и диффузных миокардитов // Российский кардиологический журнал, 2003; № 5; С. 85-88.
- Maish B., Ristic A. D., Pankuweit S. Intrapericardial treatment of autoreactive pericardial effusion with triamcinolone // Eur. Heart J.; 2002; V. 23; P. 1503-1508.
- Arness MK, Eckart RE, Love SS et al. Myopericarditis following smallpox vaccination // Am. J. Epidemiol.; 2004; V. 160; P. 642-51.
- Eckart RE, Love SS, Atwood JE et al. Incidence and follow-up of inflammatory cardiac complications after smallpox vaccination // J. Am. Coll. Cardiol.; 2004; V. 44; P. 201-205.
- Sagrera R. M., Sala F. M., Barcena P. J. et al. Acute myocarditis and left ventricular "hypertrophy". //Echocardiography; 2000; 17: 567-570.
- Piancastelli M, Grilli M, Ravaioli ML, Preziosi S, Bellanti G, Zabberoni W. Acute viral myocarditis with transient concentric pseudohypertrophy of the left ventricle complicated by cardiogenic shock. //G. Ital. Cardiol. 1993;23:1223-1228.
- Wilansky S, Pollick C. Acute myocarditis presenting as asymmetric septal hypertrophy. //Can. J. Cardiol. 1989;5:75-76.
- Марфунина А. А., Порог К. А., Дайтер И. И. и соавт. Повышенный уровень тропонина I у пациента с перикардитом. Проблемы интерпретации. //Сердце; 2004; 3 (4): 220-223.
- Millaire A, de Groote P, Decoulx E, Leroy O, Ducloux G. Outcome after thrombolytic therapy of nine cases of myopericarditis misdiagnosed as myocardial infarction // Eur. Heart J.; 1995; V. 16; P. 333-338.



Кардиология

2007

22 - 25 января

МОСКВА

Центр
международной
торговли

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

КАРДИОЛОГИЯ 2007



**ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ФОРУМ**

ОРГАНИЗАТОР

ЗАО «МЕДИ Экспо»

СОВМЕСТНО С

Всероссийским научным обществом
кардиологов, Научным центром
профилактической медицины Росздрава

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ И УЧАСТИИ

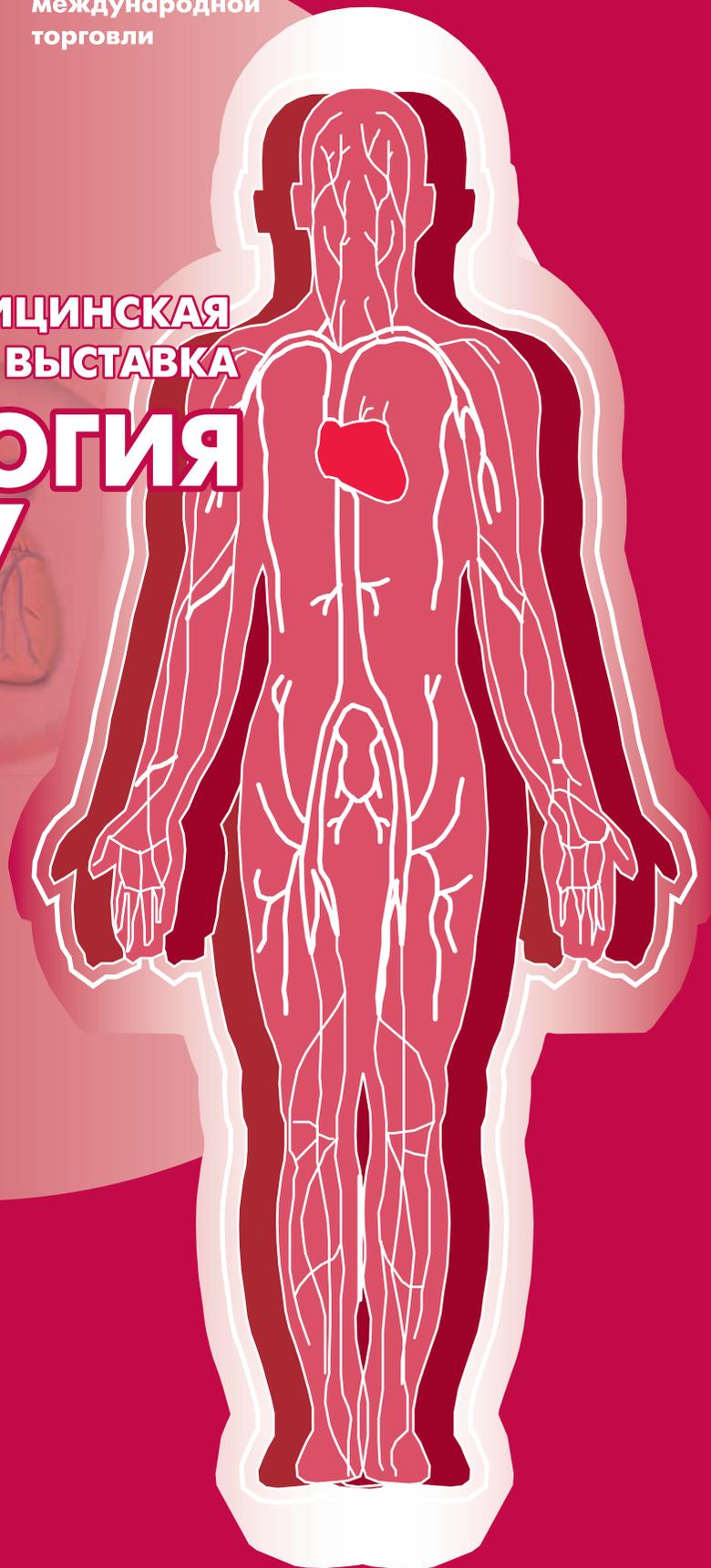
Министерства здравоохранения и
социального развития России

Тел.: (495) 938-9211;
Факс: (495) 938-2458

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



МЕДИ Экспо
МЕДИЦИНСКИЕ ВЫСТАВКИ



В. И. ПОДЗОЛКОВ,
д.м.н., профессор,

Е. А. ГЛАДЫШЕВА,
А. С. ПАНФЕРОВ

ММА им. И.М. Сеченова

Метаболический синдром: современные возможности лечения

В течение последних десятилетий метаболический синдром (МС) в зарубежной литературе стали называть «эпидемией высокоразвитых стран, население которых страдает от переизбытка и ведет малоактивный образ жизни». По данным M.Hanefeld, около 15% всех людей в возрасте от 40 до 75 лет страдают этим сложным симптомокомплексом, включающим в себя как минимум три компонента из нижеперечисленных: нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарный диабет II типа, андронидный (абдоминальный) тип ожирения, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), гиперурикемия, микроальбуминурия и тенденция к быстрому прогрессированию атеросклероза и его осложнений.

Именно больные МС входят в группу риска быстрого развития сахарного диабета и различных форм ИБС.

В многоцентровом исследовании, проведенном в США на большом клиническом материале (22 561 мужчина и 18 495 женщин с АГ), было показано, что наибольший уровень смертности имелся в группе у больных МС с нарушением всех видов обмена (углеводного, липидного, пуринового).

Только в Европе, по данным ВОЗ, от 40 до 60 млн человек страдает МС. В 2000 г. в Швеции и Дании было завершено исследование, в котором были применены новые подходы к диагностике МС. Его результаты продемонстрировали, что даже при ненарушенной толерантности к глюкозе инсулинорезистентность, которая лежит в основе МС, выявлялась у 10% женщин и у 15% мужчин. При раз-

витии НТГ процент ее выявления возрастает до 42 – у женщин и до 64 – у мужчин, а при наличии сахарного диабета – соответственно – до 78 и 84.

Актуальность проблемы разработки комплексных междисциплинарных подходов к тактике обследования и лечения больных МС обусловлена тем, что, несмотря на большой интерес к этому вопросу со стороны кардиологов, эндокринологов и гинекологов, каждый из специалистов работает в своей «нише» и занимается отдельными составными частями МС.

Главными целями терапии МС являются лечение ожирения, воздействие на инсулинорезистентность, нормализация углеводного и липидного обмена, лечение АГ, и, как следствие, профилактика сахарного диабета (СД) II типа, развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Модификация образа жизни – важнейший компонент немедикаментозного лечения пациентов с МС. Снижение массы тела может быть достигнуто при уменьшении калоража пищи и регулярных аэробных физических нагрузках. Немалый вклад в улучшение прогноза таких больных вносит отказ от курения. При сочетании немедикаментозных и медикаментозных методов можно значительно улучшить самочувствие больного, предотвратить развитие СД II типа, сердечно-сосудистых заболеваний и/или их осложнений.

Высокая эффективность немедикаментозных мероприятий не

вызывает сомнений и была доказана результатами многочисленных крупных рандомизированных исследований: TOMHS, TOPH, TAIM (R. Grimm и соавторы, 1997). Немедикаментозное лечение является более физиологичным, доступным и не требует больших материальных затрат, однако для его осуществления необходимы значительные усилия со стороны врачей и самого больного.

Курение является одним из главных факторов сердечно-сосудистого риска. Согласно некоторым данным, эффект отказа от курения превышает эффективность любого из доказанных фармакологических вмешательств.

Физическая активность. Систематические физические упражнения благоприятно влияют на ряд метаболических факторов риска и снижают вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Стандартные рекомендации по физическим нагрузкам – это минимум 30 минут суммарной физической активности умеренной интенсивности ежедневно (Thompson P. D., Buchner D., Pina I. L. и соавторы, 2003). Начать физические упражнения и сохранить режим физической активности может помочь включение множества коротких (10-15 мин.) периодов активности (быстрая ходьба). В свободное время следует избегать пассивного отдыха (просмотр телевизора, компьютерные игры), а в расписании дня предусматривать время для физических упражнений.

Борьба с избыточной массой тела. Ожирение – это хроническое заболевание обмена веществ и, как любое другое хроническое заболевание, требует проведения лечебных мероприятий на протяжении всей жизни.

Уменьшение избыточной массы тела и предупреждение ее дальнейшего накопления – одна из важнейших профилактических мер у пациентов с МС. Уменьшение массы тела на 10% приводит к снижению общей смертности приблизительно на 10%.

Программа по уменьшению массы тела включает в себя следующие мероприятия: немедикаментозные (диета, ведение дневника питания, изменение пищевых привычек, повышение физической активности) и медикаментозные (средства, подавляющие чувство голода или уменьшающие всасывание жиров в кишечнике).

Наиболее эффективной и физиологичной является диета со сниженным содержанием жиров (особенно насыщенных), повышением доли сложных углеводов, которая обеспечивает умеренный дефицит калорийности в 500-600 ккал. Такая диета способствует снижению массы тела, повышению чувствительности тканей к инсулину, улучшению липидного профиля и снижению АД.

Регулярные физические упражнения способствуют снижению массы тела и поддержанию достигнутых результатов.

Лечение гипергликемии. Коррекция образа жизни, а также медикаментозная терапия могут снизить риск перехода НТГ в сахарный диабет. Актуальность контроля уровня гликемии существенно возрастает при развитии ИБС у больных СД.

Основной причиной смерти при СД II типа являются сердечно-сосудистые осложнения, обусловленные развитием микро- и макроангиопатий (почти в 50% случаев – острый инфаркт миокарда). Главная роль в развитии этих осложнений диабета принадлежит гипергликемии, которая запускает ряд патологических механизмов, таких как эндотелиаль-

ная дисфункция, оксидативный стресс и нарушение реологических свойств крови и системы гемостаза.

В настоящее время в арсенале врача имеется большой спектр противодиабетических препаратов, и этот список продолжает пополняться. К ним относятся производные сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид, гликведон, глимепирид, глипизид), бигуаниды (метформин), тиазолидиндионы (троглитазон, пиоглитазон, розиглитазон), ингибиторы α -глюкозидазы (акарбоза).

Лечение артериальной гипертензии. АД при МС является не только симптомом заболевания, но и одним из важнейших звеньев патогенеза данного симптомокомплекса наряду с гиперинсулинемией (ГИ). АД наряду с дислипидемией и гипергликемией является основным фактором повышенного риска общей смертности, развития инфаркта миокарда и инсульта у данной категории пациентов. Поэтому лечение АД у больных с МС является патогенетически обоснованным.

Результаты исследования UKPDS убедительно доказали эффективность достижения целевого уровня АД в лечении АД у больных с СД. В ходе выполнения исследования было установлено, что в группе больных с жестким контролем целевого уровня АД (< 150/80 мм рт. ст.) снижался риск общей смертности на 24%, развития микроангиопатий – на 37%, инсультов – на 44% и смертности от СД и его осложнений – на 32%, по сравнению с группой, в которой целевой уровень АД был менее жестким (< 180/105 мм рт. ст.).

Анализ проведенных исследований, в том числе исследования HOT, показал, что наиболее безопасным для больных СД является уровень ДАД в диапазоне 77-82 мм рт. ст. В исследовании SHEP эффективная терапия изолированной систолической гипертензии сопровождалась снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений у больных пожилого возраста на 34% (по сравнению с плацебо).

В дальнейшем мы остановимся на основных классах антигипер-

тензивных средств и обсудим целесообразность их применения у больных МС.

Диуретики. Эффективность мочегонных препаратов в отношении уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных АД была продемонстрирована мно-

Наиболее эффективной и физиологичной является диета со сниженным содержанием жиров (особенно насыщенных), повышением доли сложных углеводов, которая обеспечивает умеренный дефицит калорийности в 500-600 ккал. Такая диета способствует снижению массы тела, повышению чувствительности тканей к инсулину, улучшению липидного профиля и снижению АД.

жеством исследований (TOMHS, SHEP, NESTOR).

В исследовании TOMHS, помимо хорошего гипотензивного эффекта при применении хлорталидона, была продемонстрирована его способность достоверно уменьшать массу миокарда левого желудочка, в сравнении с плацебо (J. Neaton и соавторы, 1993).

Еще одно исследование, в котором использовался хлорталидон (SHEP), показало, что за 4,5 года наблюдения у пациентов с изолированной систолической гипертензией при уровне САД от 160 до 219 мм рт. ст. и ДАД менее 90 мм рт. ст. достоверное снижение АД приводило к уменьшению числа как фатальных, так и нефатальных инсультов на 33%, ИБС – на 25% и других сердечно-сосудистых осложнений – на 32% (H. Black и соавторы, 1991).

Несомненные преимущества данного класса препаратов отчасти нивелируются их побочными эффектами – гипокалиемией, нарушением углеводного, липидного и пуринового обмена, эректильной дисфункцией.

Согласно результатам клинических исследований, все тиазидные диуретики в больших дозах ухудшают углеводный обмен, особенно у лиц с наследственной предрасположенностью

к СД (M. Houston, 1988). Кроме того, тиазидные диуретики также могут оказывать неблагоприятное влияние на липидный обмен, увеличивая содержание в крови общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) (J. Bauer и соавторы, 1981; R. Ames, P. Hill, 1982; R. Ames, 1983).

Петлевые диуретики также могут вызывать нарушение толерантности к глюкозе, глюкозурию и даже развитие некетонемической комы. Имеющиеся в литературе сведения о влиянии петлевых диуретиков на липидный обмен противоречивы. В работах одних авторов имеются указания на повышение уровня ТГ и снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), согласно другим данным, достоверных изменений липидного профиля на фоне приема петлевых диуретиков не наблюдается (R. Ames, P. Hill, 1982).

Неблагоприятное влияние мочегонных препаратов на углеводный, липидный и пуриновый обмены проявляется при назначении их в относительно больших дозировках, превышающих 25-50 мг гидрохлортиазида. Меньшие дозы значительно безопаснее. В связи с этим интерес представляет мочегонный препарат индапамид и его пролонгированная форма индапамид-ретард.

Антигипертензивная эффективность и выраженные органопротективные свойства индапамида-ретард были наглядно продемонстрированы в исследовании LIVE [Ph. Gosse и соавторы, 2000]. Целью исследования было сравнение эффективности индапамида-ретард и эналаприла у пациентов с мягкой и умеренной АГ с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ). В результате проведенного исследования было выявлено, что при эквивалентной антигипертензивной активности индапамид-ретард вызывал значительно более выраженное уменьшение массы миокарда левого желудочка (на 6%), чем при назначении эналаприла (на 1,4%).

В недавно завершившемся исследовании NESTOR были подтверждены нефропротективные

свойства индапамида-ретард у пациентов с АГ и СД II типа (M. Marre и соавторы, 2002). Помимо выраженного кардио- и нефропротективного действия индапамид отличается метаболическая нейтральность. Отсутствие влияния препарата на углеводный, липидный и пуриновый обмен было доказано на основании результатов мета-анализа трех рандомизированных двойных плацебо-контролируемых исследований (P. Weidmann, 2001).

В связи с этим из числа диуретиков препаратом выбора при лечении больных МС можно считать пролонгированную форму индапамида.

β-адреноблокаторы. Результаты многочисленных исследований по изучению применения β-блокаторов для вторичной профилактики ИБС показали снижение смертности на 25% и снижение случаев повторных инфарктов миокарда на 29%. Причем у больных с СД II типа отмечено почти в 3 раза большее снижение смертности по сравнению с больными без СД (37 и 13% соответственно) при лечении β-блокаторами (M. Jonas и соавторы, 1996).

Тем не менее, на протяжении длительного времени применение β-блокаторов у больных с МС и особенно с СД II типа было ограничено и даже противопоказано. Это было связано с неблагоприятным влиянием неселективных β-блокаторов на углеводный и липидный обмен (M. Houston и соавторы, 1988). Кроме того, многие селективные β1-блокаторы (A. Loadi и соавторы, 1989) в больших дозах утрачивают свою селективность и их антагонизм проявляется и в отношении β-адренорецепторов. Такие β-блокаторы способны удлинять гипогликемические состояния и маскировать симптомы гипогликемии. В ряде случаев они приводят к гипергликемии и даже к гипергликемической коме, блокируя β-рецепторы поджелудочной железы и, таким образом, тормозя высвобождение инсулина. Неблагоприятно влияя на липидный обмен, неселективные β-блокаторы приводят к усугублению дислипидемии.

В то же время результаты исследования UKPDS показали, что селективный β-блокатор (атенолол) и ингибитор АПФ (каптоприл) были одинаково эффективны как в отношении снижения уровня АД, так и риска развития микро- и макрососудистых осложнений СД, а также смертности от осложнений СД. Целый ряд других исследований также подтвердил безопасность применения современных селективных β1-блокаторов у пациентов с МС и СД II типа (L. Heinemann и соавт., 1995; L. Dominguez и соавторы, 1997; T. Haneda и соавторы, 1998). Это послужило поводом для того, чтобы включить β-блокаторы в перечень препаратов, применяющихся для лечения АГ у пациентов с СД II типа, как это сделано в опубликованных в 2003 г. рекомендациях по лечению АГ JNC-7.

Результаты последних многоцентровых исследований показали, что наиболее перспективным в плане лечения АГ в рамках МС представляется 3-е поколение β-блокаторов – неселективные препараты с вазодилатирующими свойствами (небиволол, карведилол).

Антагонисты кальция. В качестве антигипертензивных средств данной группы в клинической практике применяются фенилалкиламины (верапамил), бензотиазепины (дилтиазем) и дигидропиридины (нифедипин, фелодипин, исрадипин, лаципин, амлодипин и др.). Отличительной чертой данного класса препаратов является их метаболическая нейтральность, а некоторые представители этого класса лекарств оказывают положительный эффект на состояние липидного обмена (R. Estacio и соавторы, 1998). Эффективность и безопасность применения антагонистов кальция у больных с МС и СД II типа были доказаны в целом ряде крупных многоцентровых исследований (B. Dahlöf и соавторы, 1992; M. Packer и соавторы, 1996; F. Zannad и соавторы, 1999; M. Brown и соавторы, 2000). В литературе также встречаются данные о том, что терапия дигидропиридиновыми антагонистами кальция (нифедипин, никардипин) сопро-

вождается ухудшением контроля гликемии и повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений. С другой стороны, согласно результатам исследования Syst-Eur, прием нитрендипина позволяет улучшить прогноз больных СД II типа (Tuomilehto и соавторы, 1999). Более того, терапия фелодипином в исследовании HOT сопровождалась достоверным снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (Hansson и соавторы, 1998). В настоящее время вопрос о целесообразности применения и эффективности антагонистов кальция остается предметом активного обсуждения (Parving и соавторы, 1998; Poulter, 1998; Gasowski и соавторы, 2000; Verdecchia и соавторы, 1999), однако их нефропротективные и антиатерогенные свойства все же делают данную группу вполне приемлемой при лечении АГ в рамках МС.

Ингибиторы АПФ. В исследовании TOMHS (1993) была доказана эффективность применения ингибиторы АПФ (иАПФ) при АГ, сопоставимая с тиазидными диуретиками и β -блокаторами. Частота сердечно-сосудистых осложнений при лечении иАПФ эналаприлом оказалась такой же, как и при применении хлорталидона и ацебутолола. Согласно исследованию CAPP (1998) сахарный диабет II типа развивался во время лечения иАПФ достоверно реже, чем при лечении диуретиком и/или β -блокатором (в среднем на 21%), а среди лиц, имевших сочетание АГ с СД II типа, терапия каптоприлом сопровождалась более выраженным снижением сердечно-сосудистых осложнений (в среднем на 41%; $p < 0,01$) в сравнении с группами, получавшими диуретики и/или β -блокаторы.

В другом исследовании – ABCD – также было продемонстрировано преимущество эналаприла перед антагонистом кальция нисолдипином в отношении профилактики фатального и нефатального инфаркта миокарда у больных с СД II типа. Исследование FASET показало преимущество фозиноприла по сравнению с антагонистом

кальция амлодипином при оценке комбинированного риска инфаркта миокарда, инсульта и госпитализации в группе больных с СД II типа. Исследования SAVE и TRACE также показали, что ингибиторы АПФ эффективны у пациентов с СД II типа. Терапия этими препаратами положительно влияет на ремоделирование левого желудочка сердца, функцию эндотелия и нейрогуморальную активацию. Анализ 2790 больных СД II типа, включенных в исследование GISSI-3, показал существенное снижение 6-недельной смертности у лиц, получавших лизиноприл в течение первых 24 часов после ИМ.

Таким образом, иАПФ, обладая нейтральным действием на состояние углеводного и липидного обмена, а также целым рядом органопротективных эффектов являются препаратами первого ряда при лечении больных АГ с МС.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II. Не так давно было обнаружено, что образование ангиотензина II может осуществляться помимо основного пути, в котором ключевую роль играет АПФ, и другими способами. Поэтому воздействие на рецепторы, через которые осуществляется действие ангиотензина II, позволяет практически полностью нейтрализовать действие данного гормона (Т. Jackson и соавторы, 1996). Также известно, что антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) не влияют на брадикининую систему, поэтому для них не характерны такие побочные эффекты, как сухой кашель и ангионевротический отек, возникновение которых связывают с повышенным уровнем брадикинина.

В настоящее время завершился целый ряд крупномасштабных исследований, который подтвердил высокую безопасность АРА у больных с АГ и при наличии СД II типа. Одно из них – исследование LIFE, результаты которого показали, что лозартан значительно эффективнее снижает риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности, по сравнению с атенололом у больных с СД и АГ.

В настоящее время в клинической практике применяются и другие представители класса АРА – валсартан, эпросартан, кандесартан, ирбесартан, телмисартан.

α_1 -адреноблокаторы. Важное клиническое значение имеют метаболические

э ф ф е к т ы

α_1 -адрено-
блока-
торов.

Эти пре-
параты с н и -
ж а ю т
с о д е р -
ж а н и е

в крови
ОХС за счет

его атерогенной

фракции – липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и одновременно повышают уровни антиатерогенных ХС ЛПВП; содержание ТГ при этом также имеет тенденцию к снижению. Наряду с этим, α_1 -адреноблокаторы повышают чувствительность тканей к инсулину, снижают агрегационную способность тромбоцитов, индуцированную адреналином, коллагеном и АДФ.

Вместе с тем, по данным недавно проведенного исследования ALLHAT, на фоне терапии доксазозинном, в 2 раза чаще развивается по сравнению с хлорталидоном, застойная сердечная недостаточность (Furberg и соавторы, 2000). Влияние α_1 -блокаторов на прогноз у пациентов с МС или АГ в сочетании с СД II типа не изучалось. Кроме того, серьезные побочные эффекты (ортостатическая гипотензия) ограничивают применение данного класса антигипертензивных средств и несмотря на хороший метаболический профиль, целесообразность широкого применения α_1 -адреноблокаторов для лечения больных АГ в рамках МС в настоящее время ставится под сомнение.

Агонисты имидазолиновых рецепторов (I₁). В рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению АГ, разработанных экспертами ВНОК в 2001 г., в группу препаратов первой линии антигипертензивной те-

Известно, что антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) не влияют на брадикининую систему, поэтому для них не характерны такие побочные эффекты, как сухой кашель и ангионевротический отек, возникновение которых связывают с повышенным уровнем брадикинина.

рапии помимо диуретиков, α - и β -блокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов АПФ и АРА был включен еще один класс антигипертензивных препаратов – агонисты имидазолиновых рецепторов первого типа.

Данные препараты относятся к антигипертензивным средствам центрального действия (симпатолитикам). «Старое» поколение этих препаратов (клонидин, метилдопа) обладает большим числом побочных эффектов, наиболее опасным из которых является синдром «отмены». Вероятно, это обусловлено большим сродством этих препаратов к α_2 -рецепторам, нежели к I_1 -рецепторам.

Агонисты I_1 имидазолиновых рецепторов возникли в структуре антигипертензивных средств как альтернатива группе центральных α_2 -адренергических рецепторов. Помимо лучшей переносимости I_1 -имидазолиновых агонистов их выгодно отличает наличие таких особенностей действия, как уменьшение инсулинорезистентности. Кроме того, происходит торможение высвобождения катехоламинов надпочечниками, что реализуется благодаря периферическому эффекту стимуляции I_1 -имидазолиновых рецепторов (Julius, 1993). Селективная стимуляция центральных имидазолиновых I_1 -рецепторов ведет к снижению периферической симпатической активности и последующему уменьшению периферического сопротивления артериол, что практически не сопровождается изменением сердечного выброса и гемодинамики малого круга кровообращения. Относительно недавно было созданы симпатолитики третьего поколения – агонисты имидазолиновых рецепторов – моксонидин и рилменидин.

Моксонидин (препарат «Физиатенз», компания Solvay Pharma) – эффективный антиги-

пертензивный препарат, который избирательно связывается с имидазолиновыми рецепторами I типа нижнего отдела ствола головного мозга, что приводит к снижению активности симпатической нервной системы. Гипотензивное действие препарата обусловлено стимуляцией I_1 -имидазолиновых рецепторов, расположенных в рострально-вентролатеральной области продолговатого мозга (RVLM). Активированные моксонидином I_1 -имидазолиновые рецепторы запускают каскад реакций с участием арахидоновой кислоты и фосфолипидных сигнальных молекул в нервных клетках, что в конечном счете приводит к подавлению активности симпатических нейронов.

Доклинические и клинические исследования показали, что для препарата характерно благоприятное влияние на метаболические показатели. Клиническая эффективность моксонидина у пациентов с АГ была доказана в целом ряде работ (B. Prichard и соавторы, 1992; G. Lotti и соавторы, 1993; M. Frei и соавторы, 1994).

Важной особенностью действия моксонидина, помимо его основного антигипертензивного эффекта, как уже говорилось выше, является снижение инсулинорезистентности. Это приводит к повышению чувствительности периферических тканей к инсулину, снижению уровня глюкозы и ТГ, а также повышению концентрации ЛПВП. Способность моксонидина повышать чувствительность к инсулину была доказана в ряде клинических работ, например, в исследовании H. Lithell (A. Naenni и соавторы, 1999). Повышение чувствительности к инсулину на фоне лечения было также продемонстрировано в работе В.А. Алмазова и соавторы (Л.А. Соколова и соавторы, 2000). В ней изучали действие моксонидина (0,2-0,6 мг/сут) у 30 больных с АГ в течение 3 месяцев. Иссле-

дователи отметили, что высокий антигипертензивный эффект моксонидина был у пациентов с наибольшей степенью инсулинорезистентности.

В 2003 г. в России завершилось проспективное открытое рандомизированное исследование в параллельных группах ALMAZ. В данном исследовании проводилась сравнительная оценка влияния моксонидина и метформина на гликемический профиль у пациентов с избыточной массой тела, мягкой АГ, инсулинорезистентностью, НТГ либо бессимптомным СД, в лечении которого применяется только диета. Полученные результаты убедительно доказывают, что на фоне приема моксонидина улучшается чувствительность периферических тканей к инсулину, происходит уменьшение общей площади под кривой (AUC) для секреции инсулина в ответ на пероральную нагрузку глюкозой у больных с АГ.

Обращают на себя внимание также работы исследователей Sanjuliani и соавторы (2002), которые на фоне терапии моксонидином у больных АГ без СД продемонстрировали снижение уровня инсулина в плазме через 2 часа (при проведении перорального теста толерантности к глюкозе), а также установили, связали динамику данного показателя с уменьшением плазменных уровней норадреналина.

В настоящее время продолжается контролируемое клиническое исследование MARRIAGE с изучением влияния терапии рамиприлом и моксонидином на гликемический профиль, уровни АД у лиц с избыточной массой тела и мягкой АГ, имеющих натошачковую гипергликемию. Сравнение результатов исследования MARRIAGE с данными, полученными в исследовании DREAM (2003), позволит также прояснить некоторые моменты в представлениях о выборе терапии у больных с АГ и нарушением чувствительности к инсулину.

Как известно, высокие уровни ОХС и ТГ в плазме крови и низкие уровни ХС ЛПВП предрасполагают к раннему развитию ИБС. В

Микроальбуминурия является ранним маркером поражения почек при СД и АГ, а, следовательно, важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

отличие от целого ряда антигипертензивных препаратов, неблагоприятно влияющих на уровни липидов в плазме крови, моксонидин метаболически нейтрален и может считаться препаратом выбора при лечении АГ, сочетающейся с нарушениями углеводного и липидного обмена. При объединенном анализе всех плацебоконтролируемых исследований с назначением моксонидина не выявлено каких-либо значимых отклонений биохимических показателей; достоверных различий по сравнению с плацебо также не было.

В одном из специальных исследований (Elisaf и соавторы) в группе из 20 больных с артериальной гипертензией изучалось влияние моксонидина на уровень ЛПНП в крови, а также подверженность этих липопротеидов медь-индуцированной окислительной модификации. Полученные результаты показали, что моксонидин в дозе 0,4 мг/сут не вызывает изменений содержания ЛПНП в крови.

Микроальбуминурия является ранним маркером поражения почек при СД и АГ, а, следовательно, важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В исследованиях Strojek и соавторов в группе из 15 больных СД с микроальбуминурией, имеющих нормальное АД, изучалось влияние моксонидина в сравнении с плацебо на скорость экскреции альбумина с мочой. При назначении моксонидина в дозах, не вызывающих значимого влияния на уровень АД, наблюдалось достоверное снижение данного показателя по сравнению с плацебо. Данный феномен можно объяснить подавлением центральной симпатической стимуляции функции почек на фоне лечения моксонидином.

Для оценки влияния моксонидина на гипертрофию ЛЖ у больных АГ использовались методы МРТ и ЭХО-КГ. У 20 больных АГ прием моксонидина в дозе 0,2-0,4 мг/сут в течение 6 месяцев приводил к снижению среднего АД со 179/97 до 158/84 мм рт. ст. Снижение АД

сопровождалось достоверным уменьшением толщины межжелудочковой перегородки и значительным увеличением внутреннего диаметра левого желудочка (для обоих параметров $p < 0,001$).

В ходе четырехнедельного сравнительного исследования с назначением моксонидина в дозе 0,4 мг/сут ($n=12$) и нифедипина замедленного высвобождения в дозе 40 мг/сут ($n=14$) у больных, получавших моксонидин, средняя величина конечного систолического объема ЛЖ достоверно уменьшалась (с 75 мл до 64 мл; $p < 0,01$), при этом отмечалась тенденция к увеличению фракции выброса. На фоне терапии нифедипином выявлялось достоверное увеличение средней величины конечного систолического объема ЛЖ (с 63 мл до 72 мл; $p < 0,05$), и незначительное снижение фракции выброса.

Общая безопасность и переносимость моксонидина оценивалась примерно в 100 клинических исследованиях, в многочисленных постмаркетинговых наблюдательных исследованиях, а также на основании текущего фармакологического наблюдения, при этом объем данных превысил 1 миллион пациенто-лет воздействия в течение более чем 10 лет присутствия препарата на фармакологическом рынке.

Моксонидин при назначении в рекомендуемых терапевтических дозах продемонстрировал хорошую переносимость. Нежелательные явления, преимущественно несерьезные, возникали редко и быстро исчезали при отмене препарата. Серьезные нежелательные явления на фоне лечения были скорее редкостью, при этом в большинстве случаев их причинная связь с приемом моксонидина была сомнительна или неочевидна. При анализе базы данных результатов плацебо-контролируемых исследований в группе моксонидина, по сравнению с плацебо, более часто отмечались общая слабость и утомляемость, сухость во рту и сонливость.

Моксонидин продемонстрировал особенно хорошую переносимость у пожилых лиц, у которых

при отсутствии патологических изменений со стороны почек моксонидин можно назначать без коррекции дозы препарата.

Безопасность при длительном применении оценивалась в трех клинических исследованиях с продолжительностью терапии не менее 12 месяцев и общим количеством участников 311 человек. Характерными побочными эффектами лечения являлись астения, головокружение, сухость во рту и головная боль, при этом частота данных событий имела четкую тенденцию к снижению со временем. На сегодняшний день моксонидин принимают более 1 млн человек во всем мире. Побочные эффекты, относимые к категории «серьезных», наблюдались крайне редко.

На базе факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова ММА им. И. М. Сеченова нами было проведено открытое проспективное 24-недельное исследование, в которое были включены 58 пациентов (34 мужчины и 24 женщины, средний возраст $52,97 \pm 9,89$). Все пациенты имели АГ, избыточную массу тела и дислипидемию (преимущественно IIб и IV типа). Исходно и через 24 недели у всех пациентов оценивался 10-летний фатальный риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE, проводилось суточное мониторирование АД аппаратом АВРМ-04 (Meditech, Венгрия), вычислялись индекс массы тела (ИМТ) и индекс отношения объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ). Кроме этого, определялись уровни мочевого кислоты и глюкозы в плазме крови. Все пациенты были распределены на три группы: I группа – физиотенз 0,2 мг/сут + гиполипидемическая диета, II группа – физиотенз 0,2 мг/сут и III группа – только гиполипидемическая диета.

При анализе полученных результатов можно отметить, что, помимо достижения целевых уровней АД, в группах пациентов, принимающих физиотенз в дозе 0,2 мг/сут, было отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение показателя



ОТ/ОБ у женщин на 4,2%, а также показателя ОТ/ОБ у женщин на 3,8% от исходного. Также происходило достоверное ($p < 0,05$) повышение ЛПВП у мужчин в I и II группах на 1,14% от исходных значений, снижение уровня тощаковой глюкозы у мужчин и женщин в I и II группах – на 2,78% ($p < 0,1$). Также можно отметить недостоверное снижение уровня мочево-

кислоты к концу периода наблюдения в I и II группах – на 1,89%.

Наши результаты подтверждают данными многоцентрового исследования CAMUS, проходящего в настоящее время в Германии. Предварительные данные показали, что на фоне терапии моксонидином отмечается достоверное снижение массы тела у лиц с избыточным весом.

В этой связи нам представляется, что использование в качестве антигипертензивной терапии препарата Физиотенз (компания Solvay Pharma) у больных АГ с МС не ухудшает углеводный и липидный обмен, а также может способствовать снижению избыточной массы тела – независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. 

Список литературы:

1. Мычка В. Б. Артериальная гипертония и ожирение. // Consilium provisorum – 2002. – №5. – С. 18-21.
2. Мычка В. Б., Горностаев В. В., Богиева Р. М., Чазова И. Е. артериальная гипертония у больных сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом. // Consilium Medicum. Приложение Артериальная гипертония. – 2001. – №1. – С. 25-30.
3. Оганов Р. Г., Александров А. А. Гиперинсулинемия и артериальная гипертония: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study. // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10. – №11. – С. 486-491.
4. Проект Второго пересмотра рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Т. 3. – №3. – ч.1.
5. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром. М., Медиа, – 2004. – С. 168
6. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром и артериальная гипертония. // Артериальная гипертония. – 2002. – 8 (1).
7. Чазова И. Е., Мычка В. Б., Горностаев В. В., Двоскина И. М., Сергиенко В. Б. Цереброваскулярные осложнения у больных артериальной гипертонией: первичная и вторичная профилактика. // Consilium Medicum 2003; №5 (2): 61 – 4
8. Ames R. P., Hill P. H. Antihypertensive therapy and risk of coronary heart disease. // Cardiovasc Pharmacol. – 1982; – 4 (Suppl.2): S 206 – 16.
9. Ames R. P. Negative effect of diuretic drugs on metabolic risk factors of coronary heart disease: possible alternative drug therapies. // Amer J Cardiol – 1983. – 51: 632 – 8.
10. Bauer J. H., Brooks C. S., Weidmann I. et al. Effect of diuretic and propranolol on plasma lipoprotein lipids. // Clin Pharmacol Ther. – 1981. – 30: 35 – 43.
11. Black H. R., Curh J. D., Pressel S. et al. Systolic hypertension in the Elderly Program (SHEP). // Hypertension. – 1991; 17 (Suppl.11): 11 – 1-171.
12. Brown M. J., Palmer C. R., Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention is Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). // Lancet. – 2000. – 356: 366 – 72.
13. Dahllof B., Pennert K., Hansson L. Reversal of the left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies. // Am J Hypertens. – 1992. – 5: 95-110.
14. Dominguez L.J., Barbagallo M., Jacober S.J. et al. Bisoprolol and captopril effects on insulin receptor tyrosine kinase activity in essential hypertension. // Am J Hypertens. – 1997. – 10: 1349-55.
15. Elisaf M. S., Petris C., Bairaktari E., Karabina S. A., Tzallas C., Tselepis A., Siamopoulos K.C. The effect of moxonidine on plasma lipid profile and on LDL subclass distribution. // J Human Hypertension. – 1999. – №13: 781-785.
16. Ernsberger P. Pharmacology of moxonidine: An 11-imidazoline receptor agonist. // J Cardiovascular Pharmacology. – 2000. – № 35 Suppl. 4: 27-541.
17. Estasio R. O., Jeffers B. W., Hiatt W. R. et al. The effect of nisoldipine as compared with non insulin dependent diabetes end hypertension. // N Engl J Med. – 1998. – 338: 645-52.
18. European Guidelines on cardiovascular disease prevention on clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and invited experts). // Eur Heart J. – 2003. – 24: 1601 – 10.
19. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). // JAMA. – 2001. – 285: 2486 – 97.
20. Gosse P.H., Sheridan D.J., Zannad F. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5 mg versus enalapril 20 mg: LIVE study. // J Hypertens. – 2000. – 18: 1465-75.
21. Grimm R.H., Grandits G.A., Culter J.A., Stewart A.L. et al. Relationship of quality of life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the treatment of mild hypertension study (TOMHS). // Arch Intern Med. – 1997. – 157: 638-48.
22. Haneda T., Ido A., Fijikane T., et al. Effect of bisoprolol, a β 1-selective β -blocker, on lipid and glucose metabolism and quality of life in elderly patients with essential hypertension. // Jpn J Geriatr. – 1998. – 35: 33-8.
23. Hansson L. et al. Effect of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. // The Lancet. – 1998. – 351: 1755-62.
24. Heinemann L., Heise T., Ampudia J. et al. Four week administration of an ACE inhibitor and cardioselective β -blocker in healthy volunteers: no influence on insulin sensitivity. // Eur J Clin Invest. – 1995. – 25: 595-600.
25. Houston M.C. The effects of antihypertensive drugs on glucose intolerance in hypertensive nondiabetics and diabetics. // Am Heart J. – 1988. – 115; 3: 640-56.
26. Jackson T.K., Garrison J.C. The Pharmacological Basis of Therapeut. // Eds J Hardman et 9-th ed. New York. – 1996. – 733-58.
27. Jonas M, Reicher-Reiss H, Royko V. et al. Usefulness of β -blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. // Am J Cardiol. – 1996.-77: 1273-7.
28. Julius S., Guabrandsson T., Jamerson K., Shahab S.T., Andersson O. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. // J Hypertens. – 1991. – 9: 983-6
29. Kirch W., Hutt H.J., Planitz V.: The influence of renal function on clinical pharmacokinetics of moxonidine. // Clin Pharmacokinet. – 1988. – № 15: 245-253.
30. Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N., Triposkiadis P., Stoical C., Kiribati D., Votteas V., Kyriakidis M. Moxonidine effect on microalbuminuria, trombomodulin and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension. // Cardiovasc Drugs Ther. – 1998. – № 12(5): 463-467.
31. Loidal A., Polese A., Montorsi P. et al. Comparison of nifedipine, propranolol and isosorbid dinitrate on angiographic progression and regression of coronary narrowings in angina pectoris. // Am J Cardiol. – 1989. – 64: 434-9.
32. Marre M., Fernandez M., Garcia-Puig J et al. Value of natrilix SR in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria. // J Hypertens. – 2002. – 20 (Suppl.4): S338.
33. Neaton J.D., Grimm R.H.Jr., Prineas R.J. et al. Treatment of Mild Hypertension study/ Final results. // JAMA. – 1993. – 270: 713-24.
34. Packer M.O., Connor C., Ghali J et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. // New Engl J Med. – 1996. – 335: 1107-14.
35. Strojek K., Grzeszczak W., Gorska J., Leschinger M., Ritz E. The effect of moxonidine on albumin excretion in normotensive, microalbuminuric type 1 diabetic patients. // 36th Annual Meeting of the EASD (2000); Jerusalem. Israel 17-21 september..
36. Waters K., Ashford J., Jager B., Wonacott S., Verboome C.N. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension – results of the TOPIC (Trial Of Physiotens In Combination) Study. // J Clin Basic Cardiol – 1999. – № 2: 219-224.
37. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. // Drug safety. – 2001. – 24: 1155-65.
38. Zanna F., Bernaud C.M. Fau R. Double-blind randomized multicentre comparison beyond in patients with mild to moderate hypertension. // J Hypertens. – 1999. – 17: 137-46.
39. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. // J Hypertension 1999; 15:1-183; 30(Suppl.2): 1-7.

13th INTERNATIONAL
SPECIALIZED EXHIBITION
"APTEKA 2006"

ТРИНАДЦАТАЯ
МЕЖДУНАРОДНАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ
ВЫСТАВКА "АПТЕКА 2006"

АПТЕКА 2006

24-27 ОКТЯБРЯ, 2006 года
МОСКВА, СК "ОЛИМПИЙСКИЙ"

OCTOBER 24-27, 2006
MOSCOW SC "OLYMPIISKY"



Министерство
здравоохранения
и социального развития
Российской Федерации

Ministry of Healthcare &
Social Development of
Russian Federation



ВЫСТАВКА
"АПТЕКА" -
ВЫСТАВКА
СПЕЦИАЛИСТОВ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
НА БЛАГО ЛЮДЕЙ



**НЕДЕЛЯ
ПРОФЕССИОНАЛОВ
ФАРМИНДУСТРИИ**



VI Международная Ассамблея
НОВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ
ТЕХНОЛОГИИ

Организаторы:



MECCE



МЕДИЦИНСКАЯ АССАМБЛЕЯ

Генеральный
информационный спонсор:

*Фармацевтический
ИНВЕСТНИК*

Официальный
информационно-аналитический партнер:

РЕМЕДИUM
ГРУППА КОМПАНИЙ

Информационная поддержка:



Тел.: 105-65-61/62
www.msiepo.ru/apteka

А. В. ПОКРОВСКИЙ,
д.м.н., профессор,

В. Н. ДАН,
д.м.н., профессор

А. В. ЧУПИН,
д.м.н.,

А. Ф. ХАРАЗОВ,
к.м.н.,

Институт хирургии им.
А.В. Вишневского РАМН

Тактика лечения истинных аневризм бедренной и подколенной артерий

Аневризмы бедренной и подколенной артерий встречаются чаще других истинных периферических аневризм. Они составляют около 90% всех периферических аневризм (цитируется по Moore W. et al.). Если раньше эти аневризмы были преимущественно инфекционной или травматической этиологии, то в настоящее время большинство аневризм данной локализации имеют атеросклеротическое происхождение.

Патогенез возникновения атеросклеротических бедренной и подколенной аневризм не совсем ясен. Имеются указания на турбулентный кровоток ниже места «относительного» стеноза артерии. На бедре это сужение может быть обусловлено сдавлением паховой связки, а в подколенной ямке – сухожильной щелью большой приводящей мышцы или дугообразной подколенной связкой и головками икроножных мышц. Повреждения артериальной стенки при вибрации или турбуленции проксимальнее места отхождения крупной ветви или при сгибании в тазобедренном и коленном суставах также могут вносить свою лепту в формирование аневризм. Однако ни один из вышеперечисленных

факторов не может полностью объяснить множественность аневризм и выявление их преимущественно у мужчин. Генетические нарушения X-хромосомы могут помочь объяснить факт преобладания аневризм в мужской популяции, что доказано на мышах так называемой «аневризматической» линии, у которых мутация X-хромосомы вызвала нарушение связей между коллагеном и эластином. Однако доказательств данной генетической концепции у людей не существует. В нашем материале соотношение мужчин и женщин составило 8,5:1.

Доказано наличие воспалительной инфильтрации стенок бедренных и подколенных аневризм, как и при аневризмах брюшной аорты, но роль ее в возникновении расширения артерии остается невыясненной.

Множественный характер периферических аневризм по-видимому отражает системные нарушения артериальных стенок. У 83% пациентов с аневризмами бедренных и подколенных артерий выявляются аневризмы другой локализации, а 92% пациентов с поражением бедренной артерии и 64% с вовлечением подколенной артерии имеют аневризму брюшной аорты и/или подвздошных артерий. Доля пациентов с сочетанием периферической аневризмы и аневризмы брюшной аорты, наблюдавшихся в нашем отделении, была несколько меньше – около 60%.

Учитывая преимущественно атеросклеротическое происхождение заболевания, неуди-

вительно, что аневризмы нетравматического генеза чаще наблюдаются у пожилых людей. Средний возраст наших пациентов составлял 60,8 лет (53-75).

Симптоматика аневризм чаще всего бывает представлена пульсирующим образованием (до 97,8%). Реже аневризмы могут проявляться локальной болезненностью, связанной с их увеличением или сдавлением нервных структур, окружающих вен и отеком конечности.

Ишемия конечности, проявляющаяся перемежающейся хромотой, болями в покое или трофическими нарушениями, связана с развитием осложненной этого заболевания – разрыва аневризмы, тромбоза или эмболии. Хотя разрывы встречаются достаточно редко (в среднем – в 2,5% случаев), аневризмы бедренных и подколенных артерий представляют серьезную угрозу для здоровья. И в первую очередь эта опасность связана с возможностью тромбоза полости аневризмы и эмболией дистального русла. По нашим данным, в 57% случаях у бессимптомных больных с аневризмами подколенной артерии возникли тромбозэмболические осложнения в течение 5 лет. У 31% прежде бессимптомных пациентов возникла критическая ишемия конечности в течение 3 лет. Клинические проявления периферических аневризм у пациентов нашего отделения представлены в таблице 1.

При пальпации пациента обнаруживается увеличение зоны пульсации бедренной или подколенной артерии. Некоторые

Таблица 1

Симптом	Число пациентов
Локальная боль	11%
Ощущение пульсации на бедре или в подколенной области	14%
Сдавление вен (по данным дуплексного сканирования)	16%
Ишемия конечности	20%

исследователи предполагают, что если вам удастся ощутить пульсацию подколенной артерии, то в первую очередь нужно заподозрить расширение этой артерии. Все остальные симптомы – систолический шум, изменение цвета кожных покровов над аневризмой – при истинном ее характере встречаются достаточно редко.

Основную роль в диагностике играют инструментальные методы исследования: дуплексное сканирование, компьютерная томография (желательно с трехмерной реконструкцией) и ангиография. Применение последней необходимо во время планирования операции, так как позволяет оценить состояние дистального русла.

Дифференцировать аневризмы бедренной или подколенной артерии чаще приходится с флегмоной, новообразованием или лимфаденитом, что при доступности современных методов диагностики не представляет особого труда.

Оперативное лечение показано во всех случаях осложненных или симптоматических аневризм. Пациентам с эмболией, тромбозом или разрывом показана экстренная операция. Увеличивающиеся и дающие локальную симптоматику (боль, сдавление вен или нервов) аневризмы также являются показанием к хирургическому лечению. В отношении тактики лечения бессимптомных аневризм бедренных и подколенных артерий существуют некоторые отличия.

Количество исследований, в которых более чем 10 больных с бессимптомными аневризмами бедренных артерий наблюдались длительное время, невелико. В одной из таких работ угрожающие целостности конечности осложнения наблюдались лишь в трех случаях из 105 в течение 28 месяцев (Graham et al., 1980). Средний диаметр аневризмы у пациентов с осложнениями существенно не отличался от диаметра аневризм

у пациентов без осложнений – 2,8 см. Можно предположить, что малые (до 2 см) бессимптомные аневризмы бедренных артерий протекают более доброкачественно, чем аневризмы подколенных артерий. Низкий процент осложнений при естественном течении бессимптомной аневризмы бедренной артерии позволяет ограничиться наблюдением за такими больными, особенно если они имеют тяжелые сопутствующие заболевания и высокий риск хирургического вмешательства. В настоящее время большинство хирургов считает, что диаметр бессимптомной аневризмы бедренной артерии, превышающий 2,5 см, и тенденция к росту являются основными показаниями к хирургическому лечению бессимптомных аневризм бедренной артерии.

В отношении тактики лечения бессимптомных аневризм подколенных артерий в настоящее время также не существует достаточно крупных исследований, определяющих уровень осложнений или потери конечности при наличии в арсенале хирургов катетерной эмболизмии и тромболитической терапии. Dawson и соавторы (1997) сообщают о 29 работах, опубликованных между 1980 и 1994 годами, в которые вошли в общей сложности 1673 пациента с 2445 аневризмами подколенной артерии, в которых они обнаружили, что у 35% пациентов, не подвергавшихся хирургическому лечению, развились ишемические осложнения. Это сочеталось с 25%-ным средним уровнем ампутаций, несмотря на попытки проведения реконструктивного вмешательства.

С увеличением длительности заболевания растет и процент осложнений. Roggo и соавторы (1993) сообщают, что у всех больных с 45 аневризмами подколенной артерии, которые лечились консервативно, развились симптомы ишемии конечности, что потребовало хирургического вмешательства

в среднем в течение 4,2 лет после установления диагноза, причем у половины – в течение первых двух лет. В связи с высокой частотой осложнений, невозможностью их прогнозирования на основании размеров аневризм, высоким уровнем ампутации после развития осложнений, низким уровнем проходимости протезов после хирургического лечения осложненных аневризм по сравнению с бессимптомными аневризмами, многие хирурги рекомендуют оперативное лечение всех бессимптомных аневризм подколенной артерии, кроме пациентов из группы высокого риска.

Другим подходом к ведению пациентов с бессимптомными аневризмами подколенной артерии является выделение больных с высоким

У 83% пациентов с аневризмами бедренных и подколенных артерий выявляются аневризмы другой локализации, а 92% пациентов с поражением бедренной артерии и 64% с вовлечением подколенной артерии имеют аневризму брюшной аорты и/или подвздошных артерий.

Ишемия конечности, проявляющаяся перемежающейся хромотой, болями в покое или трофическими нарушениями, связана с развитием осложнений этого заболевания – разрыва аневризмы, тромбоза или эмболии. Хотя разрывы встречаются достаточно редко (в среднем – в 2,5% случаев), аневризмы бедренных и подколенных артерий представляют серьезную угрозу для здоровья. И в первую очередь эта опасность связана с возможностью тромбоза полости аневризмы и эмболией дистального русла.

или низким риском развития осложнений. Предложено множество факторов риска, таких как диаметр аневризмы, превышающий 2 см, внутрисосудистый тромбоз, «плохое» дистальное русло. Lowell и соавторы выявили как минимум один из вышеперечисленных факторов риска у 11

Основную роль в диагностике аневризм играют инструментальные методы исследования: дуплексное сканирование, компьютерная томография (желательно с трехмерной реконструкцией) и ангиография. Применение последней необходимо во время планирования операции, так как позволяет оценить состояние дистального русла.

из 12 бессимптомных больных, наблюдавшихся ими, у которых в дальнейшем развились осложнения. Это привело их к заключению, что бессимптомные аневризмы при наличии даже одного фактора риска должны оперироваться в плановом порядке, если пациенты имеют достаточную ожидаемую продолжительность жизни. Выявление аневризм с высоким риском тромбоза может быть полезно в подборе больных для планового хирургического лечения, но проспективных исследований по данной проблеме пока нет.

Суммируя вышеизложенное, можно заключить, что отказ от операции у пациентов с бессимптомными аневризмами подколенных артерий оправдан только в случае высокого риска самой операции и «плохого» дистального русла. Всех остальных пациентов следует оперировать.

Независимо от этиологии, принципы оперативного лечения аневризм сходны. Аневризма должна быть выключена из кровотока с восстановлением проходимости сосуда. Так как у больных часто имеется множественная локализация аневризм, тактика хирургического вмешательства должна быть определена в соответствии с симптоматикой, аневризмами другой локализации и протяженности

аневризм бедренной артерии. Если у пациента имеется симптоматическая аневризма, то начинать лечение надо именно с нее. Последовательный подход применяют при бессимптомных аневризмах брюшной аорты, бедренной и подколенной аневризм. В первую очередь, оперируют аневризму брюшной аорты, затем аневризму подколенной артерии и в последнюю очередь аневризму бедренной артерии.

С 1983 по 2006 гг. в институте хирургии им. А. В. Вишневского РАМН был прооперирован 51 пациент с аневризмами бедренной и подколенной локализации, большая часть из которых имела аневризмы подколенной артерии (2 пациента имели одновременно аневризмы и бедренной и подколенной артерии, еще 5 – аневризмы только бедренных артерий). Средний размер аневризмы бедренной артерии был 2,9 см, подколенной артерии – 3,3 см. В 60% случаев имелись множественные аневризмы или сочетание аневризмы с расширением брюшной аорты. Основным видом реконструктивной операции была операция резекции аневризмы с последующим протезированием. Для доступа к аневризме подколенной артерии чаще всего использовался задний доступ, все остальные

этапы операции были стандартными.

Тромбоз в ближайший послеоперационный период возник у 2 пациентов, что потребовало повторной операции в виде тромбэктомии и дополнительной реконструкции. Летальных исходов не было. При выписке протезы были проходимы у 97% больных.

В последнее время широкое распространение получили методы эндоваскулярного лечения (ангиопластика со стентированием аневризмы) и тромболитическая терапия. Так, из 455 пациентов, которым были выполнены только реконструктивные операции при тромбозе полости аневризмы, сохранить конечность удалось в 73% случаев. Среди 30 пациентов, у которых в этом случае выполнялись тромболитизис и последующая реконструкция, ампутация не было (Hoelting T. et al., 1996).

В заключение можно сказать, что аневризмы бедренных и подколенных артерий представляют собой состояния, требующие, как минимум, пристального наблюдения за такими пациентами. Учитывая высокую долю больных с сочетанными аневризмами брюшной аорты и периферических артерий, при подозрении на аневризму брюшной аорты следует обследовать не только аорту, но и крупные периферические артерии на предмет их расширения. Ранние оперативные вмешательства позволяют предотвратить наступление таких грозных осложнений, как тромбоз полости аневризмы и эмболия в дистальное русло, сохраняя таким образом работоспособность человека на долгие годы. 

Список литературы:

1. Roggo A., Brunner U., Ottinger LW, Largiader F. The continuing challenge of aneurysms of the popliteal artery. *Surg Gynecol Obstet* 177:565-572, 1993
2. Graham L. M, Zelenock G. B, Whitehouse WM Jr, et al: Clinical significance of atherosclerotic femoral artery aneurysms. *Arch Surg* 115:502-507, 1980
3. Wesley S. Moore. *Vascular surgery: a comprehensive review*. 6th edition. Elsevier Science Health Science, 2001.
4. Dawson I., Sie R. B, van Bockel J. H: Atherosclerotic popliteal aneurysms. *Br J Surg* 84:293-299, 1997.
5. Lowell R. C, Gloviczki P, Hallett J. W Jr, Naessens J. M, Maus T. P, Cherry K. J Jr, Bower T. C, Pairolo P. C. Popliteal artery aneurysms: the risk of nonoperative management. *Ann Vasc Surg*. 1994 Jan;8(1):14-23.
6. Ramesh S, Michaels J. A, Galland R. B. Popliteal aneurysm: morphology and management. *Br J Surg*. 1993 Dec;80(12):1531-3.
7. Hoelting T, Paetz B, Richter G. M, Allenberg J. R. The value of preoperative lytic therapy in limb-threatening acute ischemia from popliteal artery aneurysm. *Am J Surg*. 1994 Sep;168(3):227-31.

ЕВРОРЕМОНТ ВАШИХ СОСУДОВ

SCHWARZ
P H A R M A

ВАЗАПРОСТАН®

ПРОСТАГЛАНДИН E1, 20 мкг, ЛИОФИЛИЗАТ

ОТЛАДИТ
ВСЮ
СИСТЕМУ
ДО КОНЧИКОВ
ПАЛЬЦЕВ

ТИКЛО®

ТИКЛОПИДИН 250 мг

ОЧИСТИТ
ОТ ТРОМБОВ

ВАЗОНИТ®

ПЕНТОКСИФИЛЛИН 600 мг РЕТАРД

НАПИТАЕТ
КИСЛОРОДОМ



**СДЕЛАЕТ СЛАЖЕННАЯ БРИГАДА
НЕМЕЦКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД
ГАРАНТИЯ КАЧЕСТВА**

Подробности о препаратах – в инструкциях по применению

Компания SCHWARZ PHARMA AG – www.medline.ru
Московское представительство – Россия, 119048, Москва, ул. Усачева, д. 33/2, стр. 5
Тел.: +7 (495) 933-02-82, факс: +7 (495) 933-02-83. E-mail: sprussia@co.ru

SCHWARZ
P H A R M A

STEPHAN JACOB,
MD., Клиника Альберта
Швейцера, Тубинген,
Германия

ERIK J. HENRIKSSON,
PhD. Аризонский
университет,
США

Метаболические свойства β -адреноблокаторов с вазодилатирующим эффектом: тактика лечения больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом или метаболическим синдромом

В основе развития артериальной гипертензии и сахарного диабета II типа лежит общий патогенетический механизм – инсулинорезистентность, что, возможно, и обуславливает высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, включая развитие ИБС, инсульта и хронической сердечной недостаточности. β -адреноблокаторы давно зарекомендовали себя как эффективные антигипертензивные препараты, однако использование их у пациентов с диабетом было ограничено вследствие негативного влияния на углеводный и липидный обмен: увеличивалась инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе и усиливалась выраженность дислипидемии.

Традиционно используемые β -адреноблокаторы, селективные и неселективные, вызывают периферическую вазоконстрикцию благодаря отсутствию α -адреноблокирующих свойств. При этом β -адреноблокаторы с вазодилатирующим эффектом лишены негативного метаболического действия на углеводный и липидный обмен. В данном обзоре обсуждается взаимосвязь между инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией и сахарным диабетом, особо подчеркивая влияние ренин-ангиотензиновой (РАС) и

симпатической нервной системы, (СНС) на чувствительность периферических тканей к инсулину и утилизацию глюкозы. Обсуждается клинический опыт применения β -адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами при лечении артериальной гипертензии и для снижения сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом.

Пациенты с сахарным диабетом II типа (СД) даже без сопутствующей ИБС, так же как и больные с ИБС, имеют высокий 10-летний риск (более 20%) развития основных сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда (ИМ), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), инсульт или внезапную коронарную смерть (1). В связи с этим стало очевидно, что больным СД необходимо проводить агрессивную терапию, аналогичную той, что назначается пациентам с перенесенным ИМ или ишемической кардиомиопатией для снижения цереброваскулярного и коронарного риска. В число обязательно назначаемых средств данной группе пациентов входят статины для достижения целевых значений липидного профиля согласно NCEP, а также ингибиторы АПФ (иАПФ) и β -адреноблокаторы (БАБ) для лечения симптоматической и бессимптомной дисфункции левого желудочка (ЛЖ)

(1, 2). Диабет часто сопровождается артериальной гипертензией (АГ). К 45-летнему возрасту около 40% больных СД имеют АГ, а к 75 годам их число увеличивается до 60% (3). В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), в которое вошли более чем 300 000 мужчин среднего возраста, больные СД имели сопутствующую АГ в 40% случаев, а пациенты с нормальным уровнем сахара в крови – лишь в 24% случаев (4). Таким образом, АГ в 2 раза чаще встречается у больных СД, чем в остальной популяции. В недавно завершившемся исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction) среди 9 222 пациентов с АГ у 13% был также выявлен СД, в то время как у лиц с нормальным уровнем АД СД встречался только в 7% случаев (5).

Как СД, так и АГ, являются важными предикторами развития сердечно-сосудистых осложнений, особенно ИБС, инсульта и ХСН (1). Наличие СД удваивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у мужчин и утраивает его у женщин (6). У больных СД существуют более сильные корреляции между уровнем сердечно-сосудистой смертности и уровнем АД (4). Кроме того, СД и АГ являются независимыми факторами риска развития дислипидемии, обуславливающей течение ИБС (1). У лиц с СД отмечается повышенный уровень триглицеридов (ТГ) и атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛНП), а также снижение концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛВП) (7).

Данные многоцентровых исследований рекомендуют добиваться жесткого контроля АГ у больных

При развитии СД или АГ на фоне инсулинорезистентности инсулин-опосредованное снижение периферического сопротивления сосудов, имеющее место в норме, нивелируется за счет уменьшения синтеза эндотелийзависимого оксида азота, являющегося мощным вазодилататором, в то время как прессорное влияние СНС сохраняется.

СД при помощи диуретиков, иАПФ, блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР), БАБ и антагонистов кальция (АК) (8). При этом целевые значения АД у пациентов с СД должны быть ниже, чем у лиц без СД, и для достижения поставленных задач приходится использовать два и более антигипертензивных препарата (8).

Клинические исследования у больных ИМ, ХСН и АГ показали, что применение БАБ приводит к достоверному снижению основных сердечно-сосудистых осложнений, включая ИМ, инсульт, и в целом сердечно-сосудистой смертности. Длительная терапия БАБ позволяет снизить смертность у больных ХСН на 35%, а у пациентов с АГ приводит к уменьшению частоты развития основных сердечно-сосудистых осложнений на 20-30% (9, 10).

Назначение БАБ больным СД оправдано. Недавно проведенный мета-анализ шести основных исследований, включавших больных ХСН, показал, что некоторые БАБ (биспролол, метопролол и карведилол) уменьшают общую смертность у больных СД, хотя и в меньшей степени, чем у лиц с нормальным углеводным обменом (11). Однако в исследовании COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) назначение карведилола, БАБ с вазодилатирующими свойствами, пациентам с тяжелой ХСН снижало общую смертность как пациентам с СД, так и без него (12). Возможно, БАБ назначаются реже, чем это необходимо, вследствие своего негативного влияния на углеводный и липидный обмен. При лечении больных АГ было показано, что назначение как селективных, так и неселективных БАБ увеличивает инсулинорезистентность периферических тканей, что приводит к увеличению количества новых случаев СД и способствует дислипидемии (13). В отличие от терапии диуретиками, иАПФ и АК, применение БАБ у больных АГ связано с повышением риска развития СД на 28% по сравнению с лицами без антигипертензивной терапии, хотя в рамках одного исследова-

ния «случай-контроль» не было выявлено различий между лечением АГ препаратами различных классов и частотой возникновения новых случаев СД (14, 15). Врачи также старались не назначать БАБ больным СД, учитывая тот факт, что эти препараты вызывают вазоконстрикцию, способную усугубить расстройства периферического кровообращения и отрицательный инотропный эффект, что может ухудшать течение ХСН (13). Тем не менее, в исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) использование антигипертензивной терапии, основанной на БАБ, у лиц с СД привело к аналогичному снижению заболеваемости и смертности, что и при использовании иАПФ, если удавалось достигнуть целевых цифр АД (3). В настоящее время появились новые БАБ с вазодилатирующими свойствами. Эти препараты обладают незначительным негативным или даже нейтральным влиянием на углеводный и липидный обмен и поэтому становятся приоритетными средствами для снижения сердечно-сосудистого риска у больных СД, сочетающимся с АГ (16).

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ, ДИАБЕТ И АГ

Инсулинорезистентность периферических тканей является ключевым патогенетическим фактором развития СД II типа. Она приводит к компенсаторному усилению функции β -клеток поджелудочной железы, вызывая гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемию и, в конце концов, развернутую клиническую картину СД.

Наличие АГ также часто связано со снижением чувствительности к инсулину. Более того, инсулинорезистентность также выявляется у ближайших родственников больных АГ даже без сопутствующего ожирения (17). Хотя инсулин обладает прямым гипотензивным эффектом, инсулинорезистентность сопровождается увеличением ригидности аорты и увеличением общего периферического сопротивления сосудов (18).

Развитие инсулинорезистентности часто предшествует появлению АГ и может быть предиктором высокого риска АГ у здоровых лиц с нормальным АД. Так, например, в ходе проспективного исследования факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у 840 лиц с нормальным АД было показано, что уве-

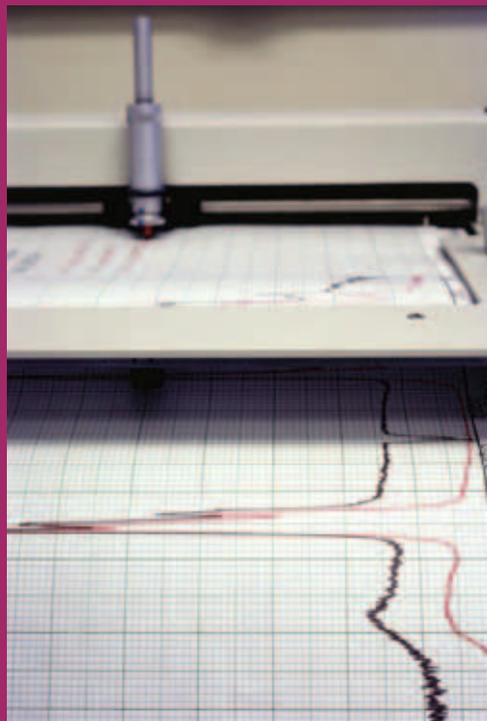
Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД) даже без сопутствующей ИБС, так же как и больные с ИБС, имеют высокий 10-летний риск (более 20%) развития основных сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда (ИМ), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), инсульт или внезапную коронарную смерть.

личение степени инсулинорезистентности сопровождалось ростом 5-летнего риска развития АГ (19).

Помимо корреляций с развитием АГ и СД, инсулинорезистентность напрямую связана с такими независимыми факторами риска ИБС, как центральное ожирение и дислипидемия, а также протромботический и провоспалительный статус. Все вышеперечисленное входит в понятие метаболический синдром, который также связан с высоким сердечно-сосудистым риском (1).

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА

Хотя реальные патофизиологические механизмы, обеспечивающие взаимосвязь генотипа с инсулинорезистентностью и АГ, остаются неясными, возможно, что отдельные генетические детерминанты оказывают влияние на степень чувствительности к инсулину и состояние периферического сосудистого тонуса. Так, гены, отвечающие за функционирование РАС, могут быть напрямую связаны с развитием обоих вышеуказанных состояний. Например, полиморфизм гена АПФ влияет на степень инсулинорезистентности у больных АГ, и лица с повышенным АД (в отличие от нормотензивных



исследуемых) имеют достоверную корреляцию между наличием инсулинорезистентности и DD-генотипом (21).

Взаимосвязь между инсулинорезистентностью и активностью PAC может быть объяснена снижением чувствительности к инсулину вследствие уменьшения доставки глюкозы в ткани из-за снижения кровотока на периферии. При лечении иАПФ эналаприлом больных АГ происходило достоверное улучшение как эндотелиальной функции (эндотелийзависимая вазодилатация), так и чувствительности к инсулину (22).

Некоторый свет на механизмы действия препаратов, влияющих на PAC, проливают модели инсулинорезистентности в опытах на животных. В исследованиях на крысах линии Zucker с ожирением, имеющих выраженную инсулинорезистентность скелетных мышц в сочетании с преддиабетом, было показано, что иАПФ улучшают транспорт глюкозы в мышечные клетки и ее метаболизм благодаря действию брадикинина (опосредованно через V2-рецепторы к брадикинин и связанную с ними

продукцию оксида азота) и нивелированию негативных метаболических эффектов (опосредованно через АТ1-рецепторы) (24-26).

Независимо от подлежащих механизмов клинические исследования показали, что блокада PAC благодаря действию иАПФ или БАР может уменьшить частоту возникновения новых случаев СД у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (23-25).

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И СИМПАТИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Один из механизмов повышения степени усваиваемости глюкозы тканями реализуется благодаря свойствам инсулина усиливать кровоток и доставку энергетических субстратов к поперечнополосатым мышцам вследствие снижения местного сосудистого сопротивления (26). В то же время инсулин вызывает активацию СНС, в результате чего происходит повышение периферического сосудистого сопротивления и нарушается транспорт глюкозы в мышечные клетки (27).

При развитии СД или АГ на фоне инсулинорезистентности инсулин-опосредованное снижение периферического сопротивления сосудов, имеющее место в норме, нивелируется за счет уменьшения синтеза эндотелийзависимого оксида азота, являющегося мощным вазодилататором, в то время как прессорное влияние СНС сохраняется (26, 27). Дисбаланс автономной нервной системы в сочетании с доминированием симпатической над парасимпатической нервной системой является предиктором развития диабета у лиц с нормальным углеводным обменом. Исследование ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), в которое были включены более 8000 лиц среднего возраста, не страдающих СД, но имеющих автономную дисфункцию (основываясь на уровне ЧСС и ее вариабельности), показало, что у данной группы лиц имеется в 2 раза больший риск развития СД в течение ближайших 8 лет по сравнению с остальной популяцией (28). Целый ряд позитивных

эффектов при ингибировании PAC в отношении чувствительности к инсулину может реализовываться через подавление активности СНС (29).

Сосудистые и метаболические последствия активации СНС опосредуются через три типа адренорецепторов, находящихся в периферических резистивных сосудах: α_1 , β_1 и β_2 . Стимуляция β_1 -адренорецепторов приводит к изменению внутриклеточных уровней циклических нуклеотидов и ионов кальция, в результате чего происходит вазоконстрикция; в то же время стимуляция α_1 - и β_2 -адренорецепторов приводит к вазодилатации. Кроме того, активация β_1 -адренорецепторов повышает активность PAC за счет усиления экскреции ренина почками и концентрацию ангиотензина II, что, в свою очередь, еще больше потенцирует активность СНС. Блокада β_1 -адренорецепторов снижает экскрецию ренина, а стимуляция – утилизацию глюкозы; активация α_1 - и β_2 -адренорецепторов может приводить к усилению периферического кровотока и улучшению усваивания глюкозы тканями.

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Как уже говорилось выше, β-адреноблокаторы продемонстрировали свою эффективность в отношении снижения цереброваскулярного риска за счет улучшения течения ИБС у пациентов с СД и без него. Большой спектр β-адреноблокаторов, имеющихся в распоряжении современного врача, позволяет индивидуально подходить к решению поставленных задач при лечении каждого пациента исходя из позитивных и негативных эффектов препаратов. β-адреноблокаторы назначаются при лечении АГ, стенокардии и для вторичной профилактики ИМ; ряд представителей данного класса используется для терапии симптоматической и бессимптомной систолической дисфункции ЛЖ. Некоторые средства из группы β-адреноблокаторов способны в разной степени способствовать прогрессированию инсулиноре-

зистентности и дислипидемии, а также вызывать спазм периферических сосудов и ухудшать бронхиальную проходимость.

Исходно класс β -адреноблокаторов состоял из неселективных (β_1 - и β_2 -блокаторы) препаратов, к которым относятся пропранолол, тимолол и пиндолол. Впоследствии были синтезированы новые, высокоселективные β_1 -адреноблокаторы – атенолол, метопролол и бисопролол. Эти препараты в меньшей степени влияли на бронхи и периферические сосуды. В настоящее время появились неселективные β_1 , β_2 -адреноблокаторы с дополнительными (вазодилатирующими) свойствами. В таблице 1 приводятся типичные представители данного класса препаратов. Обращает на себя внимание тот факт, что механизмы действия отдельных β -адреноблокаторов третьего поколения различны. Карведилол обладает α_1 -адреноблокирующими свойствами, в то время как небиволол усиливает высвобождение оксида азота, а целипролол и дилевалол являются β_2 -агонистами. Буциндолол также обладает небольшим вазодилатирующим эффектом, но его точный механизм не известен.

β -адреноблокаторы широко применяются для лечения больных с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний при наличии АГ, ИБС или систолической дисфункции ЛЖ. Несмотря на различные механизмы, лежащие в основе улучшения периферического кровотока, β -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами не обладают негативными для больных СД метаболическими свойствами, присущими другим β -адреноблокаторам: усилением инсулинорезистентности, увеличением уровня ТГ и ЛНП, снижением концентрации ЛВП (33). Патогенез данных нарушений по-видимому связан с ингибированием двух ферментов, участвующих в процессе метаболизма липопротеидов: липопротеин-липазы и лецитин-холестерин ацилтрансферазы. Интересно, что блокада α_1 -адренорецепторов усиливает действие

данных ферментов (34). К β -адреноблокаторам с вазодилатирующими свойствами, возбуждающих β_2 -адренорецепторы, относятся селективный β_1 -адреноблокатор целипролол и неселективный дилевалол. У 25 пациентов с АГ с дислипидемией, но без СД 6-месячная терапия целипрололом приводила к уменьшению инсулинорезистентности на 35%, снижению уровня ТГ и повышению концентрации ЛВП (35). В другом исследовании проводилось сравнительное изучение эффектов дилевалола и селективного β_1 -адреноблокатора метопролола на 42 пациентах. На фоне лечения дилевалолом инсулин-опосредованное усвоение глюкозы тканями улучшилось на 19%, а чувствительность к инсулину возросла на 10%; на фоне терапии метопрололом данные показатели ухудшились соответственно на 10% и 22%. Уровень ТГ плазмы уменьшался на 22% на фоне приема дилевалола, а при лечении метопрололом увеличивался на 10% (36).

Карведилол является неселективным β -адреноблокатором, обладающим вазодилатирующими свойствами за счет блокады α_1 -адренорецепторов, что в свою очередь приводит к повышению чувствительности тканей к инсулину и увеличению концентрации ЛВП (37). Метаболические свойства карведилола сравнивались с таковыми у атенолола и метопролола у пациентов с АГ. В одном из исследований, в которое вошли 72 больных АГ без СД, чувствительность к инсулину возросла на 8,5% на фоне лечения карведилолом, в то время как прием метопролола приводил к ее уменьшению на 14%. Показатели ЛВП и ТГ ухудшались в группе, принимавшей метопролол, а в группе карведилола достоверно не изменялись (38). При сравнении метаболических эффектов атенолола и метопролола у 45 пациентов с АГ и СД было отмечено улучшение чувствительности к инсулину на 27% на фоне приема карведилола и ухудшение данного показателя на 24% при лечении атенололом. Карведилол увеличивал концентрацию ЛВП и снижал уровень ТГ, в

то время как атенолол приводил к диаметрально противоположным эффектам (37). В исследовании, включавшем 250 пациентов с АГ и дислипидемией, карведилол повышал уровень ЛВП на 11% и снижал уровень ТГ на 13% (39). В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у больных ХСН с инсулинорезистен-

Клинические исследования у больных ИМ, ХСН и АГ показали, что применение БАБ приводит к достоверному снижению основных сердечно-сосудистых осложнений, включая ИМ, инсульт и в целом сердечно-сосудистой смертности. Длительная терапия БАБ позволяет снизить смертность у больных ХСН на 35%, а у пациентов с АГ приводит к уменьшению на частоты развития основных сердечно-сосудистых осложнений 20-30%.

тностью лечение карведилолом не влияло на чувствительность тканей к инсулину (40).

В дополнение к своим вазодилатирующим свойствам, карведилол также обладает антиоксидантным эффектом, что, вероятно, также обуславливает снижение цереброваскулярного риска. Его способность к нейтрализации активных форм кислорода помогает защитить эндотелиальные клетки, поврежденные вследствие оксидативного стресса и свободнорадикального перекисного окисления липидов (41). В исследовании, включавшем 25 мужчин с АГ, карведилол увеличивал резистентность ЛВП к окислению *in vitro* и уменьшал уровни циркулирующих аутоантител к окисленному ЛВП (42).

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ

В дополнение к иАПФ и гиполлипидемическим препаратам β -адреноблокаторы доказали свою важную роль в агрессивной терапии больных с высоким риском основных сердечно-сосудистых осложнений, имеющих АГ, ИБС и систолическую дисфункцию ЛЖ. β -адреноблокаторы с вазодилатирующим эффектом предпочтительны по сравнению

с представителями предыдущих поколений данного класса вследствие меньшего количества побочных эффектов (43). Кроме того, существуют данные о том, что препараты новой генерации существенно снижают такие побочные эффекты блокады β -адренорецепторов, как периферическую вазоконстрикцию и, в меньшей степени, бронхоспазм и прибавку в весе (13, 44, 45).

Карведилол достоверно снижает цереброваскулярный риск у пациентов в группах повышенного риска и одобрен к применению у больных АГ, ХСН вследствие систолической дисфункции ЛЖ и для вторичной профилактики ИБС. В рандомизированных клинических исследованиях у пациентов, перенесших ИМ с систолической дисфункцией ЛЖ назначение карведилола приводило к достоверному снижению общей летальности на 23% и риска развития повторного ИМ – на 41% в сравнении с плацебо (46). В ряде исследований было также продемонстрировано, что добавление карведилола к иАПФ, диуретикам и сердечным гликозидам у больных с систолической дисфункцией ЛЖ снижало заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых осложнений (47). У пациентов с тяжелыми формами ХСН назначение карведилола приводило к снижению смертности на 35%, а у больных ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ карведилол на 20% больше, чем метопролол, уменьшал цереброваскулярный риск (49). Антигипертензивный эффект

карведилола в ходе клинических исследований был достаточен для уменьшения риска развития основных сердечно-сосудистых осложнений (50).

У больных СД, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых осложнений вследствие наличия АГ, клинические исследования продемонстрировали антигипертензивный эффект карведилола без влияния на метаболические показатели (51). А у пациентов с СД, имеющих высокий цереброваскулярный риск из-за наличия систолической дисфункции ЛЖ, на фоне лечения карведилолом уменьшались показатели летальности без негативного влияния на углеводный и липидный обмен (40).

Диабет связан с высоким риском развития основных сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС, инсульт и ХСН. Этот риск возрастает при наличии сопутствующей АГ. Одним из основных патогенетических факторов СД и АГ считается инсулинорезистентность, которая может быть составляющим компонентом метаболического синдрома наряду с ожирением, дислипидемией (увеличением уровня ТГ и снижением уровня ЛВП).

Инсулинорезистентность проявляется выраженной гиперинсулинемией, которая приводит к развитию нарушения толерантности к глюкозе и СД II типа. Большое влияние на степень инсулинорезистентности, снижение утилизации глюкозы тканями и ухудшение периферического кровотока ока-

зывают ренин-ангиотензиновая и симпатическая нервная системы. Автономная дисфункция, сочетающаяся с гиперсимпатикотонией, может предшествовать развитию метаболических нарушений, связанных с инсулинорезистентностью, которая в свою очередь вызывает эндотелиальную дисфункцию и нарушения сосудистого тонуса, приводящие к АГ. Инсулинорезистентность и автономная дисфункция могут быть связаны с обычными плеiotропными генетическими вариациями.

Снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД, АГ, ИБС и систолической дисфункцией ЛЖ следует достигать при помощи агрессивной терапии гиполипидемическими препаратами, ингибиторами АПФ и β -адреноблокаторами. β -адреноблокаторы зачастую не назначаются пациентам в связи с возможностью негативного влияния на углеводный и липидный обмен. Однако β -адреноблокаторы с вазодилатирующим эффектом лишены данных отрицательных качеств. Эти препараты способны расширять периферические сосуды при помощи различных механизмов действия. Вазодилатирующее действие карведилола реализуется посредством блокады α_1 -адренорецепторов. Клинические исследования показали, что карведилол эффективно снижает АД и улучшает показатели заболеваемости и смертности у больных ХСН или перенесших ИМ без негативного влияния на толерантность к глюкозе и дислипидемию, что часто сопутствует применению других селективных и неселективных препаратов данного класса. Для больных СД подобный механизм действия является наиболее адекватным.

Положительные свойства β -адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами позволяют говорить о высокой эффективности данных препаратов в отношении нормализации уровня АД и снижения риска основных сердечно-сосудистых осложнений у больных СД и метаболическим синдромом. 

Перевод Д. Напалкова

β -адреноблокаторы широко применяются для лечения больных с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний при наличии АГ, ИБС или систолической дисфункции ЛЖ. Несмотря на различные механизмы, лежащие в основе улучшения периферического кровотока, β -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами не обладают негативными для больных СД метаболическими свойствами, присущими другим β -адреноблокаторам: усилением инсулинорезистентности, увеличением уровня ТГ и ЛНП, снижением концентрации ЛВП.

Список литературы:

- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-3421.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-239.
- Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317:703-713.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-444.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:1004-1010.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. 1979;59:8-13.
- Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(suppl 1):S83-S86.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-2572.
- Shibata MC, Flather MD, Wang D. Systematic review of the impact of beta blockers on mortality and hospital admissions in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3:351-357.
- Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*. 2000;356:1955-1964.
- Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, et al. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J*. 2003;146:848-853.
- Mohaci P, Fowler MB, Krum H, et al. Should physicians avoid the use of beta-blockers in patients with heart failure who have diabetes? Results of the COPERNICUS study. Presented at the American Heart Association 74th Annual Scientific Session; November 14, 2001; Anaheim, CA [abstract 3551]. *Circulation*. 2001;104(suppl II), II-754.
- Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens*. 1998;11:1258-1265.
- Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med*. 2000;342:905-912.
- Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, et al. Antihypertensive drug therapy and the initiation of treatment for diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1993;118:273-278.
- Bell DS. Treatment of heart failure in patients with diabetes: clinical update. *Ethn Dis*. 2002;12:S1-S8.
- Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation*. 2000;101:1780-1784.
- Mackey RH, Sutton-Tyrrell K, Vaitkevicius PV, et al. Correlates of aortic stiffness in elderly individuals: a subgroup of the Cardiovascular Health Study. *Am J Hypertens*. 2002;15:16-23.
- Goff DC Jr, Zaccaro DJ, Haffner SM, et al. Insulin sensitivity and the risk of incident hypertension: insights from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 2003;26:805-809.
- Ferrannini E. Analysis of data on insulin resistance from the European group for the study of insulin resistance: focus on obesity and hypertension. *Endocr Pract*. 2003;9:43-49.
- Perticone F, Ceravolo R, Iacopino S, et al. Relationship between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and insulin resistance in never-treated hypertensive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:172-178.
- Tezcan H, Yavuz D, Toprak A, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and insulin sensitivity in hypertensive patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2003;4:119-123.
- Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA*. 2001;286:1882-1885.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;353:611-616.
- Baron AD. The coupling of glucose metabolism and perfusion in human skeletal muscle. The potential role of endothelium-derived nitric oxide. *Diabetes*. 1996;45(suppl 1):S105-S109.
- Egan BM. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep*. 2003;5:247-254.
- Carnethon MR, Jacobs DR Jr, Sidney S, et al. Influence of autonomic nervous system dysfunction on the development of type 2 diabetes: the CARDIA study. *Diabetes Care*. 2003;26:3035-3041.
- Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, et al. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens*. 2003;21:1761-1769.
- Bristow MR, Roden RL, Lowes BD, et al. The role of third-generation beta-blocking agents in chronic heart failure. *Clin Cardiol*. 1998;21:13-13.
- Frishman WH. Clinical differences between beta-adrenergic blocking agents: implications for therapeutic substitution. *Am Heart J*. 1987;113:1190-1198.
- Bristow MR. Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure. *Am J Cardiol*. 1997;80:26L-40L.
- Superko HR, Haskell WL, Krauss RM. Association of lipoprotein subclass distribution with use of selective and non-selective beta-blocker medications in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 1993;101:1-8.
- Rabkin SW. Mechanisms of action of adrenergic receptor blockers on lipids during antihypertensive drug treatment. *J Clin Pharmacol*. 1993;33:286-291.
- Malmimiemi K. Association between serum lipids, glucose tolerance, and insulin sensitivity during 12 months of celiprolol treatment. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1995;9:295-304.
- Haenni A, Lithell H. Treatment with a beta-blocker with beta 2-agonism improves glucose and lipid metabolism in essential hypertension. *Metabolism*. 1994;43:455-461.
- Giugliano D, Acampora R, Marfella R, et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997;126:955-959.
- Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, et al. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens*. 1996;14:489-494.
- Hauf-Zachariou U, Widmann L, Zulsdorf B, et al. A double-blind comparison of the effects of carvedilol and captopril on serum lipid concentrations in patients with mild to moderate essential hypertension and dyslipidaemia. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993;45:95-100.
- Refsgaard J, Thomsen C, Andreassen F, et al. Carvedilol does not alter the insulin sensitivity in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:445-453.
- Yue TL, McKenna PJ, Gu JL, et al. Carvedilol, a new antihypertensive agent, prevents lipid peroxidation and oxidative injury to endothelial cells. *Hypertension*. 1993;22:922-928.
- Maggi E, Marchesi E, Covini D, et al. Protective effects of carvedilol, a vasodilating beta-adrenoceptor blocker, against in vivo low density lipoprotein oxidation in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996;27:532-538.
- Pollare T, Lithell H, Selinus I, et al. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomised, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *BMJ*. 1989;198:1152-1157.
- Diehm C. Vasodilating effects of celiprolol in patients with peripheral obliterative arterial disease. *J Int Med Res*. 1988;16(suppl 1):34A-38A.
- Cazzola M, Noschese P, D'Amato M, et al. Comparison of the effects of single oral doses of nebivolol and celiprolol on airways in patients with mild asthma. *Chest*. 2000;118:1322-1326.
- CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1385-1390.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334:1349-1355.
- Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651-1658.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:7-13.
- Hansson L, Himmelmann A. Carvedilol in the treatment of hypertension—a review of the clinical data base. *Scand Cardiovasc J Suppl*. 1998;47:67-80.
- Alberghati F, Paterno E, Venuti RP, et al. Comparison of the effects of carvedilol and nifedipine in patients with essential hypertension and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;19(suppl 1):S86-S89.

**В.А. ХОРОШЕВ,
А.В. ЧЕРНЫШЕВ,
В.Е. НИЛОВ,
Т.В. СОБОЛЕВА**

Самарская областная
клиническая больница
им. М.И. Калинина,
отделение реанимации
и интенсивной терапии

Острая сердечная недостаточность при инфаркте миокарда. Опыт применения сенситизатора кальциевых каналов — левосимендана для купирования развивающегося кардиогенного шока

Сердечная недостаточность (СН) — широко распространенное заболевание. И хотя в ее лечении достигнуты большие успехи, позволившие улучшить качество жизни и увеличить выживаемость больных, частота осложнений и смертность при СН остаются одними из самых высоких среди сердечно-сосудистых заболеваний. Под декомпенсированной СН подразумевают как острую дисфункцию сердца, вызванную инфарктом миокарда, операцией на сердце с использованием искусственного кровообращения, тромбозом легочной артерии, суправентрикулярными аритмиями, гипертоническим кризом, пороками сердца, так и хроническую дисфункцию, в основе которой лежит естественное прогрессирование болезни сердца и неадекватное лечение хронической СН (ХСН).



Острая сердечная недостаточность является наиболее частой причиной смерти больных инфарктом миокарда с зубцом Q (D. Alpert, G. Frensis, 1994). Чаще всего речь идет об острой левожелудочковой недостаточности. Острая левожелудочковая недостаточность обычно развивается в первые часы или дни инфаркта миокарда, что связано с внезапным уменьшением массы сократительного миокарда. Факторами, способствующими возникновению острой левожелудочковой недостаточности у больных инфарктом миокарда с зубцом Q, являются:

1. Значительная величина зоны некроза (более 25–30% от общей массы желудочка).
2. Выраженные нарушения сократимости миокарда левого желудочка в так называемой периинфарктной зоне — области, непосредственно граничащей с очагом некроза и, как правило, также находящейся в состоянии хронической ишемии (гибернирующий миокард).
3. Снижение сократимости интактного миокарда, обусловленное уменьше-

нием его коронарной перфузии (при многососудистом поражении коронарной системы), наличием в нем рубцов, гипертрофией миокарда, нарушениями метаболизма кардиомиоцитов и т. п.

4. Ремоделирование левого желудочка, в том числе его дилатация, асинергия сокращения, наличие аневризмы левого желудочка и т. д.

5. Внезапное развитие относительной митральной недостаточности вследствие дисфункции папиллярных мышц (ишемия, некроз, отрыв папиллярной мышцы).

Острая левожелудочковая недостаточность у больных инфарктом миокарда может протекать в виде трех клинических вариантов, являющихся в известной степени последовательными стадиями единого патологического процесса.

1. **Сердечная астма** возникает в результате интерстициального отека легких, не сопровождающегося значительным выходом транссудата в просвет альвеол.

2. **Альвеолярный отек легких** характеризуется не только гемодинамическим отеком паренхимы легких, но и выходом плазмы и эритроцитов в просвет альвеол, а затем — дыхательных путей.

3. **Кардиогенный шок** — крайняя степень левожелудочковой недостаточности, когда внезапное резкое снижение сердечного выброса сопровождается выраженным и часто необратимым нарушением периферического кровообращения и прогрессирующим снижением АД. Кардиогенный шок нередко сочетается с альвеолярным отеком легких.

Особенности лечения острой СН (ОСН) зависят от ее причины и клинических проявлений. Стандартная терапия включает введение мочегонных средств, наркотических анальгетиков, вазодилаторов и препаратов, повышающих сократимость миокарда. При ОСН особый интерес вызывает возможность оптимизации лечения с помощью инотропных средств.

При тяжелой СН, особенно со значительным снижением фракции выброса, возможно введение агонистов β-адренорецепторов, которые приводят к увеличению содержания цАМФ и кальция внутри клетки за счет стимуляции этих рецепторных структур. Однако изопротеренол и норадrenalин усиливают тахикардию, потребность миокарда в кислороде и периферическую вазоконстрикцию, что недопустимо у больных с острым инфарктом миокарда. Наиболее часто в практике используют допамин и добутамин, поскольку нежелательные эффекты, связанные с вазоконстрикцией, наблюдаются только при назначении больших доз этих препаратов. Кроме того, их благоприятный гемодинамический эффект не сопровождается развитием аритмий и увеличением площади инфаркта миокарда.

В случае ОСН, особенно с наджелудочковыми нарушениями ритма, применяют сердечные гликозиды (дигоксин, строфантин, коргликон), которые также оказывают инотропное действие. Однако их широкое использование у больных инфарктом миокарда в ранние сроки нецелесообразно из-за риска развития токсических реакций, нарушений ритма сердца и летального исхода. Более того, при длительном использовании дигоксин не влияет на выживаемость больных СН.

В связи с тем, что применение средств, повышающих сократимость миокарда, сердечных гликозидов, β-адреностимуляторов и ингибиторов фосфодиэстеразы сопровождается достаточно частым возникновением побочных эффектов и может приводить к увеличению смертности даже при недлительном внутривенном введении, является необходимым поиск более безопасных и эффективных препаратов для лечения больных с данной патологией. В последние годы связывают надежды с новым классом лекарственных средств, усиливающих сократимость миокарда без

увеличения содержания кальция внутри клетки («сенситизаторами кальция»).

Левосимендан (*Simdax*) – негликозидное кардиотоническое лекарственное средство, обладающее вазодилиатирующими свойствами. К основным механизмам действия левосимендана относят увеличение чувствительности сократительных белков кардиомиоцитов к кальцию и способность открывать АТФ-зависимые кальциевые каналы в гладких мышцах сосудистой стенки. В рекомендуемом диапазоне доз препарат не вызывает увеличения содержания внутриклеточного кальция. Действие левосимендана обратимо и прекращается при уменьшении концентрации кальция в диастоле. В результате повышение силы сердечных сокращений не сопровождается заметным увеличением потребности миокарда в кислороде и нарушением его расслабления. Происходит также расширение вен и артерий, включая коронарные артерии.

Левосимендан – единственный представитель «сенситизаторов кальция», дошедший до повседневной врачебной практики. Он был впервые одобрен для клинического использования в Швеции в 2000 г. и в настоящее время рекомендован в 30 странах для недлительного лечения острой декомпенсации тяжелой хронической сердечной недостаточности. В России зарегистрирован как средство лечения острой сердечной недостаточности, развившейся при остром инфаркте миокарда.

Несомненным достоинством препарата является двойной механизм действия, обеспечивающий как усиление сократительной способности миокарда, так и его гемодинамическую разгрузку. Отсутствие заметного повышения потребности миокарда в кислороде и антиишемическое действие – дополнительные положительные свойства левосимендана. Кроме того, уникальность этого лекарственного средства заключается в образовании активного метаболита, обеспечивающего поддержание эффекта в течение нескольких дней после прекращения инфузии.

В клинических исследованиях показана целесообразность применения левосимендана для краткосрочного лечения острой сердечной недостаточности после недавно перенесенного инфаркта миокарда. При этом, в отличие от введения добутамина, введение левосимендана не сопровождалось тенденцией к неблагоприятному влиянию на прогноз. Экспериментальные данные и результаты небольших клинических исследований указывают на способность левосимендана улучшить сократимость «оглушенного» миокарда у больных с острым инфарктом миокарда. Левосимендан сочетается со

всеми препаратами, применяемыми при лечении сердечной недостаточности, и, в отличие от добутамина, его терапевтическая эффективность не уменьшается при одновременном использовании в адrenoблокаторов.

Отделение реанимации и интенсивной терапии Самарской областной клинической больницы им. М.И. Калинина имеет опыт успешного применения препарата Симдакс для купирования острой левожелудочковой недостаточности, развившейся у больного распространенным инфарктом миокарда в первые сутки заболевания.

Больной Д., 48 лет, доставлен в отделение реанимации и интенсивной терапии СОКБ им. М.И. Калинина 21.10.05 с диагнозом: ИБС, острый инфаркт миокарда боковой стенки без зубца Q. *Жалобы при поступлении:* сжимающие и давящие боли за грудиной с иррадиацией в левую руку и лопатку, сопровождающиеся слабостью, потливостью, длившиеся около 90-120 мин., не купируемые приемом нитратов.

При обследовании: общее состояние средней тяжести, дыхание везикулярное, хрипов не определяется, ЧД – 18 вдохов в минуту, тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС=Ps=88 ударов в минуту, АД – 130/90 мм рт. ст.

ЭКГ: ритм синусовый, признаки острого инфаркта миокарда в области боковой стенки левого желудочка (подъем сегмента ST, отрицательный зубец T в отведениях V4-V6).

Начата *интенсивная терапия:* обезболивание морфином, инфузия изоке-та, системный тромболитис 1,5 млн ЕД стрептазы по стандартной схеме. Во время проведения тромболитической терапии у больного развилась фибрилляция желудочков, купированная ЭДС. После восстановления сердечной деятельности состояние больного крайне тяжелое: сознание спутанное; кожные покровы бледные, холодные, влажные; диффузный мраморный цианоз, дыхание ослаблено, появились незвучные влажные хрипы в верхних отделах легких, выраженная приглушенность сердечных тонов, ритм галопа, ЧСС – 120 ударов в мин., АД – 68/36 мм рт. ст. На ЭКГ – признаки расширения зоны инфаркта миокарда левого желудочка: подъем сегмента ST в отведениях II, III, avF, V4-V6, депрессия ST в отведениях V1-V3. Начата инфузия раствора допмина с увеличением скорости введения 5-7-10 мкг/кг/мин. Гемодинамика оставалась нестабильной, АД – 75/40 мм рт. ст., сохранялись клинические признаки шока.

В связи с отсутствием положительного эффекта от введения симпатомиметиков в течение 45 минут назначен симдакс (5 мл 2,5мг/мл в 400 мл 5%-ной

глюкозы) по следующей схеме: болюсно в течение 10 минут со скоростью 250 мл/ч (12 мкг/кг/мин.), затем капельно в течение 3 часов со скоростью 15 мл/ч (0,05 мкг/кг/мин.), далее оставшаяся доза препарата со скоростью 30 мл/ч (0,1 мкг/кг/мин.). Общее время инфузии 18 часов под контролем показателей гемодинамики и сердечного ритма. Через 1,5 часа от момента начала инфузии отмечена стабилизация общего состояния, отсутствие одышки, исчезновение влажных хрипов в легких, купирование клинических симптомов шока, ЧСС – 98 уд./мин., АД – 90/60 мм рт. ст. В течение инфузии препарата АД в пределах 80-90/50-60 мм рт. ст., без признаков шока, левожелудочковой недостаточности, при сохраненном диурезе. Сохранялась умеренная синусовая тахикардия. Спустя 3 суток больной переведен в кардиологическое отделение. Дальнейшее течение заболевания без осложнений. Выписан из стационара через 19 суток.

Таким образом, внутривенная инфузия левосимендана в дозах 0,1-0,2 мкг/кг/мин в течение 18 часов достаточно хорошо переносится и эффективна в лечении больных с левожелудочковой недостаточностью, осложнившей недавно перенесенный инфаркт миокарда, что соответствует результатам исследования *RUSLAN* (Рандомизированное исследование безопасности и эффективности левосимендана у больных с левожелудочковой недостаточностью вследствие острого инфаркта миокарда – *Randomised study on Safety and effectiveness of Levosimendan in patients with left ventricular failure due to an Acute myocardial infarct*). Но необходимо обратить внимание на то, что в основные исследования левосимендана не включались больные с систолическим АД < 85-90 мм рт. ст. Это связано с опасениями усугубления артериальной гипотонии за счет вазодилиатирующего действия препарата. Однако в последнее время появляются сообщения о безопасности введения левосимендана в этой клинической ситуации. Данное наблюдение иллюстрирует возможность применения левосимендана при остром инфаркте миокарда, осложненном кардиогенным шоком. 

Список литературы:

1. Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, А.А. Скворцов. Левосимендан – новое средство для лечения декомпенсированных больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. «Сердечная Недостаточность». Том 5. №3.
2. Ю.Б. Белоусов, С.Б. Ерофеева. Левосимендан – новый препарат для лечения сердечной недостаточности. «Фарматека». №8 (86). Кардиология, неврология.
3. В.С. Моисеев. Острая сердечная недостаточность. Новые возможности лечения с применением сенситизатора кальция левосимендана. М. ФармаПресс, 2004.
4. И.С. Явелов. Новое кардиотоническое лекарственное средство левосимендан: особенности практического использования. «Сердечная недостаточность», № 1, 2005.

И. М. КАРАМОВА

Республиканский
кардиологический
диспансер,
г. Уфа

Опыт применения Симдакса при декомпенсированной хронической сердечной недостаточности

Сердечная недостаточность (СН) – широко распространенное заболевание. И хотя в ее лечении достигнуты большие успехи, позволившие улучшить качество жизни и увеличить выживаемость больных, частота осложнений и смертность при СН остаются одними из самых высоких среди сердечно-сосудистых заболеваний. Под декомпенсированной СН подразумевают как острую дисфункцию сердца, вызванную инфарктом миокарда, операцией на сердце с использованием искусственного кровообращения, тромбозом легочной артерии, суправентрикулярными аритмиями, гипертоническим кризом, пороками сердца, так и хроническую, в основе которой лежит естественное прогрессирование болезни сердца и неадекватное лечение хронической СН (ХСН).



особого внимания заслуживают больные с низким сердечным выбросом, требующие применения инотропных препаратов (2). Традиционно используемые в кардиологической практике и интенсивной терапии негликозидные инотропные препараты, как бета-агонисты и блокаторы фосфодиэстеразы, сегодня не могут быть рекомендованы к широкому применению, вследствие негативного влияния на выживаемость больных с ДХСН (3). Большие надежды связывают с появлением сенситизаторов кальция – нового класса лекарственных средств, усиливающих сократимость миокар-

да без увеличения содержания кальция внутри клетки и значимого усиления потребления макроэргических соединений (4).

Наиболее известным и изученным представителем «сенситизаторов кальция» является левосимендан, нашедший клиническое применение в терапии ДХСН (5). В отличие от бета-агонистов и ингибиторов фосфодиэстеразы эффект левосимендана опосредуется не через бета-адренергические рецепторы и повышение уровня циклического АМФ, а реализуется благодаря его способности повышать чувствительность белков кардиомиоцитов к кальцию. Левосимендан избирательно связывается с насыщенным кальцием сердечным тропонином С, что обеспечивает более выраженную стабильность той конформации тропонина С, в которой он запускает и поддерживает более длительный процесс сокращения миофибрилл. Левосимендан из традиционных инотропных препаратов не обладает аритмогенным эффектом, не повышает потребность миокарда в кислороде, не усугубляет ишемию. К левосимендану не развивается тахифилаксия, он не повышает активность симпатoadреналовой системы, не влияет на диастолическую функцию, не нарушая расслабления миокарда, не уменьшает эффект при совместном при-

менении с бета-адреноблокаторами. Активный метаболит обеспечивает левосимендану продление эффектов до двух недель. Наличие второго механизма действия левосимендана позволило ряду авторов отнести данный препарат к «иновазодилаторам». Второй механизм реализуется через открытие АТФ-зависимых калиевых каналов, локализованных в гладкомышечных клетках стенок сосудов, что вызывает вено- и артериодилатирующий эффект, снижающий пред- и постнагрузку на сердце (3).

В Республиканском кардиологическом диспансере г. Уфы нами отслежены результаты применения препарата Симдакс (Левосимендан) производства Орион Фарма (Финляндия) у 8 больных с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью, поступивших в стационар экстренно. Средний возраст больных составил 57 ± 8 лет.

В анамнезе все больные перенесли крупноочаговые инфаркты миокарда. За последние шесть месяцев все пациенты получали традиционную терапию, включавшую мочегонные, ингибиторы АПФ, малые дозы кардиоселективных бета-адреноблокаторов и антиагреганты. 4 пациентов, кроме этого, получали сердечные гликозиды и 4 – нитраты. Из сопутствующих заболеваний у 2 больных имелась желчно-каменная болезнь, у 1 – тромбофлебитическая болезнь нижних конечностей.

Основные жалобы, предъявляемые больными при поступлении, были жалобы на чувство «нехватки воздуха» усиливающееся в горизонтальном положении, выраженную слабость, отеки голеней и стоп. Тяжесть в правом подреберье

Приведенные результаты клинического исследования сенситизатора кальция – левосимендана продемонстрировали его эффективность у больных с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью как препарата не только удлиняющего продолжительность жизни, но и средства улучшающего качество жизни данной категории больных.

Новые возможности в лечении ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ



Механизм действия Симдакса обеспечивает:

- улучшение насосной функции сердца без заметного повышения потребности миокарда в кислороде¹;
- вазодилатирующее и антиишемическое действие¹;
- достоверное снижение риска смерти пациентов с левожелудочковой недостаточностью при инфаркте миокарда²;
- сохранение эффективности в сочетании с β -адреноблокаторами;
- сохранение эффекта после прекращения введения.

Лечение Симдаксом увеличивает продолжительность жизни³

Что может быть дороже жизни?



¹ Circulation 2005, 111, 1504-1509

² European Heart Journal 2002, 23, 1422-1432

³ Острая сердечная недостаточность, В.С. Моисеев, М., ФармаПресс, 2004

Симдакс (левосимендан) - сенситизатор кальция



Регистрационный номер: П № 014971/01-2003

Форма выпуска: Симдакс (левосимендан) концентрат 2,5 мг/мл для приготовления инфузионного раствора. Флакон 5 мл, в упаковке 1 флакон.

Фармакотерапевтическая группа: кардиотоническое средство.

Показания к применению: острая левожелудочковая недостаточность при остром инфаркте миокарда.

Противопоказания: повышенная чувствительность к левосимендану или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата, механические обструкции, препятствующие заполнению желудочков или выбросу крови из желудочков, тяжелые нарушения функции почек, выраженные нарушения функции печени, артериальная гипотензия, тахикардия, трепетание-мерцание желудочков в анамнезе, возраст до 18 лет, некорректируемая гипокалиемия.

С осторожностью следует назначать препарат при острой сердечной недостаточности, обусловленной внекардиальными причинами; при тяжелой декомпенсированной сердечной недостаточности после хирургической операции; тяжелой сердечной недостаточности у пациентов, ожидающих трансплантацию; больным с легкой или умеренной почечной/печеночной недостаточностью, сопутствующей анемией, фибрилляцией предсердий, с существующей ишемией миокарда, удлинением интервала QT; при беременности. Отсутствует информация о возможности использовании Симдакса при обструктивной и гипертрофической кардиомиопатиях, тяжелой недостаточности митрального клапана, разрывах миокарда, гемотампонаде сердца, инфаркте правого желудочка и потенциально угрожающих жизни аритмиях длительностью 3 и более месяцев.

Способ применения и дозы: приготовленный инфузионный раствор вводят в центральную или периферическую вену. Дозы и длительность терапии устанавливают индивидуально. Лечение рекомендуется начинать с начальной дозы 12-24 мкг/кг при длительности введения не более 10 минут, затем переходить на длительное непрерывное введение со скоростью 0,1 мкг/кг/мин. Реакцию пациента на терапию следует оценивать через 30-60 минут. Если реакция представляется чрезмерной (артериальная гипотензия, тахикардия) скорость внутривенного введения можно уменьшить до 0,05 мкг/кг/мин или прекратить инфузию. Если начальная доза хорошо переносится и есть необходимость в увеличении гемодинамического эффекта, скорость введения может быть увеличена до 0,2 мкг/кг/мин. Рекомендованная длительность инфузии составляет 6 часов.

Побочное действие: головная боль, выраженное снижение артериального давления, тахикардия, экстрасистолия, фибрилляция и трепетание предсердий, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, ишемия миокарда, головокружение, тошнота, рвота, снижение гемоглобина, гипокалиемия.

Передозировка: высокие дозы (0,4 мкг/кг/мин или выше) левосимендана могут вызвать выраженное снижение артериального давления, тахикардию, иногда - удлинение интервала QT.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: при одновременном назначении левосимендана с нитратами, дигоксином, β -блокаторами фармакологических взаимодействий не выявлено. Одновременное назначение изосорбита мононитрата и левосимендана здоровым добровольцам приводило к значительному усилению ортостатической гипотензивной реакции. Точные данные о лекарственном взаимодействии активного метаболита левосимендана OR-1896 отсутствуют.

Контроль в процессе лечения: во время лечения необходимо постоянно мониторировать ЭКГ, АД, ЧСС и диурез. Необходимо следить за симптомами сердечной недостаточности с использованием инвазивных методов контроля гемодинамики. Пациентам с тяжелыми нарушениями сердечной деятельности Симдакс должен назначаться под постоянным контролем сердечного выброса и давления наполнения. В период лечения следует контролировать уровень калия в сыворотке крови. Неинвазивный мониторинг рекомендуется после окончания инфузии как минимум в течение 3 дней или до тех пор, пока гемодинамика не станет стабильной. У пациентов с почечной или печеночной недостаточностью мониторинг рекомендуется проводить как минимум в течение 5 дней. Опыт применения левосимендана у беременных женщин отсутствует. Кормящая мать не должна кормить ребенка грудью в течение 14 дней после инфузии левосимендана.

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

Адрес Представительства: 119002, Россия, Москва, Троилинский пер., дом 3, этаж 3,
тел.: (495) 363-50-71/72/73, факс: (495) 363-50-74,
www.orionpharma.ru; e-mail: orion@orionpharma.ru

отмечали 6 пациентов. Нарушения сна из-за «удушья» беспокоили 5 поступивших в стационар.

Объективно состояние больных оценивалось как тяжелое, либо крайне тяжелое, обусловленное нарастающими явлениями сердечной недостаточности и, поэтому требовало госпитализации в отделение интенсивной терапии. Положение ортопноэ отмечено у 5 больных, с усугублением тахипноэ в горизонтальном положении – у 7. Выраженный акроцианоз выявлялся у 4 больных. Периферические отеки нижних конечностей в различной степени выраженности определялись у всех 8 больных. При аускультации у всех больных выслушивалось жесткое дыхание с влажными хрипами в нижних отделах. Тоны сердца были приглушены, либо были глухие с ослаблением первого тона на верхушке. У 4 больных выслушивался систолический шум на верхушке, у 2 – в проекции трикуспидального клапана. Увеличение печени превышало нормальные размеры на 8-15 см. У 3 больных отмечался асцит. Обращали на себя внимание низкие цифры систолического артериального давления до $75 \pm 7,4$ мм рт. ст. При рентгенографии органов грудной клетки выявлялся выраженный венозный застой у 6 больных и кардиомегалия с равномерным расширением всех отделов у всех 8 пациентов. При электрокардиографическом суточном мониторинге помимо рубцовых изменений и выраженных диффузных изменений миокарда, у 4 больных выявлялись признаки гипертрофии миокарда, у 3 больных регистрирова-

лись аритмии в виде постоянной формы мерцательной аритмии.

По данным ЭхоКГ отмечено увеличение всех камер сердца:

ЛП = $6,7 \pm 0,4$ см, КДР ЛЖ = $7,5 \pm 0,8$ см, КСР ЛЖ = $6,2 \pm 1,3$ см, выявлена митральная и трикуспидальная регургитация, а также снижение ФВ ЛЖ до $19,8 \pm 5,4\%$. У всех больных имелись признаки легочной гипертензии.

Биохимические показатели крови характеризовались повышенными показателями креатинина сыворотки $142 \pm 5,5$ мкмоль/л и мочевины $18,4 \pm 3,8$ мкмоль/л. Данные маркеры могут указывать на снижение перфузии почек, что, по мнению ряда авторов является кардинальным при определении тяжести состояния и прогноза у больных с ДХСН, а также характеризует данных группы больных как тяжело курящихся (1). Другие биохимические показатели: АСТ – 32 ± 6 МЕ/л и общий билирубин – $36,7 \pm 8,3$ мкмоль/л свидетельствовали об изменениях со стороны печени и в сочетании с отрицательными результатами маркеров гепатита могли указывать на наличие кардиального цирроза печени обусловленного хронической гипоперфузией тканей. Обращало на себя внимание снижение концентрации натрия в сыворотке крови: 128 ± 6 ммоль/л, что могло быть связано с избыточным применением диуретиков.

Учитывая безуспешность и недостаточную эффективность проводимого лечения с использованием традиционных средств терапии больных ДХСН, включая дигоксин, и АПФ, большие дозы диуретиков, антагонистов альдостерона, с учетом клинических данных, неблагоприятных гемодинамических показателей и данных ЭхоКГ, свидетельствующих о снижении сократительной способности миокарда, а также принимая во внимание наличие маркеров преренальной почечной недостаточности, было принято решение об инфузии препарата Симдакс (Левосимендан). Симдакс вводили с помощью инфузотора в нагрузочной

дозе 12 мкг/кг в течение 10 минут с последующей длительной инфузией со скоростью 0,05-0,1 мкг/кг/мин в течение 24 часов. Инфузия левосимендана сопровождалась мониторингом частоты сердечных сокращений, артериального давления и электрокардиографических показателей.

Отмечено дозозависимое умеренное повышение частоты сердечных сокращений и незначительное снижение системного артериального давления, которые корректировались уменьшением скорости введения левосимендана. Усугубление имевшихся аритмий и появление фатально опасных аритмий зарегистрировано не было.

Введение симдакса обеспечило увеличение ФВЛЖ у больных в среднем до 21-28 %, увеличение диуретического ответа и достижение состояния относительной субкомпенсации. Кроме объективных показателей положительной динамики, интересен факт субъективного улучшения самочувствия больных на 2-3 сутки после однократных инфузий левосимендана. В последующем удалось уменьшить дозы мочегонных препаратов, перейти на их таблетированные формы и подготовить больных к выписке. Улучшение самочувствия стабильно отмечалось у пациентов все дни нахождения в стационаре и в течение 4-6 месяцев после выписки, пока удавалось контролировать катамнез. Данное обстоятельство видится нам дополнительным доводом в пользу активного применения левосимендана при ДХСН, как препарата не только удлиняющего продолжительность жизни, но и средства улучшающего качество жизни данной категории больных.

Таким образом, полученные нами результаты применения сенситизатора кальция – левосимендана у больных с ДХСН согласуются с данными мультицентровых исследований данного препарата в Западной Европе, США, странах СНГ и России. 

Список литературы:

1. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Скворцов А. А. и др. Случай эффективно-го лечения рефрактерной ХСН. Сердечная недостаточность. 2005. 6(3). 132-136.
2. Моисеев В. С., Павликова Е. П., Александрия Л. Г. и др. Инотропная терапия при острой сердечной недостаточности. Клиническая фармакология и терапия. 2005. 14(3). 79-84.
3. Моисеев В. С., Poder P. Руда М. Я. и др. Безопасность и эффективность левосимендана у больных левожелудочковой недостаточностью при остром инфаркте миокарда. Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование (RUSSLAN). Клиническая фармакология и терапия. 2004. 13(4). 32-38.
4. Моисеев В. С. Острая сердечная недостаточность. Новые возможности лечения с применением сенситизатора кальция левосимендана. 2004. ФармаПресс. 90 с.
5. Белоусов Ю. Б., Ерофеева С. Б. Левосимендан – новый препарат для лечения сердечной недостаточности. Фарматека. 2004. 8. 56-61.



II МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА

Московский Медицинский Салон

2006

12-15 октября
ЦВЗ «МАНЕЖ»

МНОГОПРОФИЛЬНЫЕ И
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ КЛИНИКИ,
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ,
ЛУЧШИЙ СЕРВИС И ПРИЗНАННЫЕ ПРОФЕССИОНАЛЫ –
ЗДОРОВЬЕ, КРАСОТА. ДЛЯ ВАС И ВАШИХ БЛИЗКИХ!



- *КЛИНИКИ И МЕДИЦИНСКИЕ ЦЕНТРЫ*
- *СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ КЛИНИКИ*
- *КОСМЕТОЛОГИЯ И ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА*
- *ЛУЧШИЕ САНАТОРИИ РОССИИ*
- *ЛЕЧЕНИЕ И ОЗДОРОВЛЕНИЕ ЗА РУБЕЖОМ*

www.mosmedsalon.ru

Л. И. ОЛЬБИНСКАЯ,
д.м.н.,
профессор, академик
РАМН

Ж. М. СИЗОВА,
д.м.н.,
ММА им. И. М. Сеченова

Спорные и нерешенные вопросы современной фармакотерапии хронической сердечной недостаточности

Несмотря на достижения современной медицины в области фармакотерапии хронической сердечной недостаточности (ХСН), огромный арсенал лекарственных средств, остается ряд спорных и нерешенных вопросов в отношении тактики применения, дозировок лекарственных препаратов, недавно считавшихся основой в лечении больных ХСН.

С изменением взглядов на патогенез ХСН изменилась и фармакотерапевтическая тактика заболевания. Развитие молекулярной медицины и биологии позволяет нам совершенствовать фармакотерапию этого тяжелого заболевания, создавая препараты с принципиально новыми механизмами действия. Большинство из вновь созданных препаратов реализуют свои эффекты на молекулярном уровне. Если раньше арсенал кардиологов при лечении ХСН составляли диуретики и сердечные гликозиды, а впоследствии периферические вазодилататоры (ПВ), то сегодня основное место отводится модуляторам гормональных и иммунных систем (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты эндотелиновых рецепторов и др.) (8, 9, 14).

Новые взгляды на патогенез ХСН, появление новых лекарственных средств вызвали активную дискуссию по поводу использования сердечных гликозидов при данном патологическом процессе. Под сомнение были поставлены препараты, которые на протяжении десятилетий были единственным классом для лечения сердечной недостаточности. До недавнего времени использование гликозидов не вызывало сомнения, было высокоэффективным и хорошо

контролировалось по динамике ЧСС только у пациентов с сочетанием ХСН и тахисистолической формы мерцания предсердий.

В последнее время вновь стали появляться работы, посвященные целесообразности использования сердечных гликозидов у больных ХСН как с постоянной формой фибрилляции предсердий, так и с синусовым ритмом. Однако каждое применение сердечных гликозидов у конкретного больного оставалось «клиническим экспериментом», и во многих случаях избежать интоксикации и достигнуть достаточного клинического эффекта не удавалось. Особенно неблагоприятным было применение данной группы препаратов у больных с выраженной дилатацией левого желудочка и синусовой тахикардией, при которой инотропное действие дигиталиса было слабым, а проаритмическое действие проявлялось уже при малых дозах и концентрациях препарата в плазме крови.

Несмотря на ряд отрицательных моментов применения сердечных гликозидов у больных ХСН, они занимают достойное место среди препаратов, используемых в фармакотерапии данной патологии. Преимущества сердечных гликозидов определяются положительным инотропным действием препаратов, отсутствием других инотропных агентов для перорального применения, подавлением активности нейрогуморальной системы, снижением потребности миокарда в кислороде.

Действие сердечных гликозидов не ограничивается только положительным инотропным эффектом. Они снижают содержание альдостерона и норадреналина в крови, уменьшают активность симпатoad-

реналовой системы (САС) и ренина плазмы, что способствует уменьшению потребления кислорода миокардом (5, 6).

В ряде работ была показана способность дигоксина снижать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и увеличивать плотность β-адренорецепторов лимфоцитов у больных ХСН. Было установлено, что дигоксин может изменять концентрацию нейрогормонов, в связи с чем его нейромодуляторный эффект был признан одним из важнейших.

Результаты проведенных исследований подтвердили теорию диссоциации инотропного и нейромодуляторного действия дигиталиса. При суточной дозе дигоксина 0,25 мг клиническое улучшение (положительная динамика функционального класса ХСН и толерантность к физическим нагрузкам) достигается в основном за счет нейромодуляторного действия и концентрации норадреналина. При увеличении дозы дигоксина до 0,5 мг/сут и длительности лечения улучшение ФК ХСН происходило за счет увеличения сократительной способности миокарда и увеличения фракции выброса ЛЖ.

Результаты исследований PROVED и RADIANCE свидетельствуют о том, что дигоксин улучшает толерантность к физической нагрузке и гемодинамические показатели у больных ХСН, вызванной систолической дисфункцией ЛЖ. Отмена дигоксина у таких больных может привести к развитию декомпенсации ХСН. С другой стороны, данные исследования RADIANCE указывают на возможный риск внезапной смерти, связанный с длительной терапией сердечными гликозидами у больных ХСН

с синусовым ритмом, повышенную вероятность развития острого инфаркта миокарда и гликозидной интоксикации.

Результаты исследований PROVED и RADIANCE можно интерпретировать и по-другому. А именно – как доказательство того, что определенная часть больных ХСН II-III ФК и синусовым ритмом может обойтись без сердечных гликозидов, если для их лечения использовать диуретики и ингибиторы АПФ в адекватных дозах.

В настоящее время четко прослеживается тенденция к использованию небольших доз сердечных гликозидов. С увеличением дозы частота желудочковых аритмий и других проявлений гликозидной интоксикации нарастает. Рекомендуются дозы дигоксина составляют от 0,25 до 0,375 мг/сут. Высказывается даже весьма спорная мысль о том, что большая эффективность сердечных гликозидов обусловлена их слабым инотропным действием.

Результаты исследования DIG подтвердили прямую взаимосвязь между дозой и концентрацией дигоксина в крови и риском смерти больных ХСН. При концентрациях дигоксина менее 1,0 нг/мл (при дозе 0,25 мг/сут) смертность была ниже средней, а дальнейший рост концентраций дигоксина сопровождался увеличением смертности. При превышении концентрации дигоксина 2,0 нг/мл смертность составила 63,8%. Полученные данные свидетельствуют о том, что безопасной дозой дигоксина является 0,25 мг/сутки.

С учетом того факта, что сердечные гликозиды не влияют на качество жизни больных ХСН или даже ухудшают его, можно сформулировать следующие показания к их назначению в составе комбинированной фармакотерапии при ХСН: тахисистолическая форма мерцательной аритмии, ХСН III-IV ФК с низкой ФВ левого желудочка в стадии декомпенсации. Целесообразно использовать невысокие дозы сердечных гликозидов.

Длительное время применение ПВ считалось обязательным в лечении больных ХСН. На протяжении почти двух десятилетий они занимали лидирующие позиции в лечении сердечной декомпенсации наряду с сердечными гликозидами и мочегонными средствами.

ПВ – это большая и разнообразная группа лекарственных препаратов. В нее, в частности, входят ингибиторы АПФ, которые, помимо сосудорасширяющего действия, оказывают мощное влияние на нейрогуморальные системы, и ингибиторы фосфодиэстеразы, которые, помимо вазодилатации, оказывают положительное инотропное действие.

Из венозных ПВ для лечения ХСН чаще всего с наибольшим эффектом используют молсидомин (корватон), препараты изосорбида динитрата (нитросорбид, кардикет) и изосорбида-5-мононитрата (ИСМН – оликард-ретард, моночинкве, мономак и др.) (1, 2).

К настоящему времени доказано, что нитраты не влияют на прогноз больных ХСН, а по результатам некоторых исследований даже ухудшают его. Следует подчеркнуть, что исключительно венозное сосудорасширяющее действие нитратов оказывают в среднетерапевтических дозах. Превышение доз нитратов приводит к потере «селективного» действия на венозные сосуды, и они начинают оказывать сосудорасширяющее действие не только на венозные сосуды, но и на артериолы. Это может приводить к чрезмерному снижению артериального давления у больных ХСН с исходной нормо- или гипотонией, что также ограничивает их широкое применение. Важно отметить, что больным ХСН, осложнившей течение ИБС, при обострении коронарной недостаточности необходимо добавление нитратов с целью урежения приступов стенокардии. С этой целью наиболее целесообразным является применение капсулированных лекарственных форм препаратов ИСМН, например, моночинкве.

Важное место в патогенезе ХСН отводится нарушению функции эндотелия. Получены неопровержимые доказательства наличия системной дисфункции артериальных сосудов у больных ИБС, осложненной ХСН, и корреляция ее с длительностью и тяжестью поражения коронарного русла. Корректорами нарушенной функции эндотелия являются нитраты (4). С появлением новых, более современных нитратов потребовалось изучение особенностей их влияния на эндотелиальную функцию.

Известно, что гуанилатциклаза (ГЦ) катализирует биосинтез цик-

лического гуанозинмонофосфата (цГМФ) – мощного регулятора клеточного метаболизма. Многие

Действие сердечных гликозидов не ограничивается только положительным инотропным эффектом. Они снижают содержание альдостерона и норадреналина в крови, уменьшают активность симпатoadrenalовой системы (САС) и ренина плазмы, что способствует уменьшению потребления кислорода миокардом.

из физиологических эффектов оксида азота (NO) опосредованы растворимой формой ГЦ (рГЦ). Доказано, что лечебный эффект нитратов связан с генерированием NO в процессе биотрансформации с последующей активацией рГЦ и накоплением цГМФ. Благодаря этому снижается содержание ионов Ca^{2+} в клетке и происходит расслабление гладкой мускулатуры сосудов.

Анализ базальной активности рГЦ и степени ее активации до начала лечения и на фоне длительной непрерывной терапии донаторами оксида азота – ИСМН – показал неоднозначные результаты. При индивидуальном анализе было выявлено, что у 75% больных ХСН до начала лечения ИСМН отмечалась значительно повышенная базальная активность рГЦ (10).

Возможно, это обусловлено интенсификацией свободнорадикальных, воспалительных процессов, при которых рГЦ может активироваться. Не исключена возможность компенсаторной активации ГЦ, которая направлена на подавление вазоконстрикторных механизмов, находящихся в состоянии активации.

Длительная терапия ИСМН как экзогенным донатором NO оказывала модулирующий эффект на функциональную активность рГЦ тромбоцитов, приводила к нормализации показателей активации в 60-75% случаев, что выражалось в снижении чрезмерно повышенной базальной активности рГЦ. Таким образом, донатор оксида азота – ИСМН в составе комбинированной фармакотерапии улучшал состояние эндотелия сосудов у 75% больных ХСН II-III ФК, осложнившей течение ИБС, за счет увеличения активности функциони-



рования рГЦ (7).

У больных с нормализованной в результате терапии нитратами функциональной активностью рГЦ отмечался более выраженный клинический эффект, чем у больных ХСН с тенденцией к понижению показателей ее функционирования, что имело место лишь в 25% случаев.

С помощью метода доплерометрического измерения диаметра плечевой артерии в покое и во время пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином проведена оценка регулирующей сосудистый тонус функции эндотелия у больных ХСН, осложнившей течение ИБС.

Оказалось, что до начала лечения ИСМН у 15,8% больных ХСН, осложнившей течение ИБС, прирост диаметра плечевой артерии в фазу РГ составил 10% и более и соответствовал нормальной величине, полученной в группе контроля. У данной группы больных была выявлена ХСН II ФК.

У 84,2% больных ХСН до начала лечения ИСМН прирост диаметра плечевой артерии в фазу РГ был менее 10%; в данной группе была диагностирована ХСН преимущественно III ФК. Возможно, у больных ХСН, осложнившей течение ИБС, усугубление дисфункции эндотелия происходит параллельно с прогрессированием ХСН и нарастанием ФК ХСН.

Длительная терапия ИСМН приводила к увеличению диаметра плечевой артерии во время пробы с реактивной гиперемией в среднем на 9,6% ($p < 0,001$) с одновременным снижением чувствительности эндотелия к экзогенному поступлению нитроглицерина (НГ) на 25,7% ($p < 0,001$). Очевидно, снижение прироста диаметра плечевой артерии под влиянием НГ на фоне терапии нитратами связано со снижением чувствительности гладкомышечных клеток сосудов к экзогенному NO в пробе с НГ на

фоне предшествующего длительного приема экзогенного нитрата в виде ИСМН (5).

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что у больных ХСН, осложнившей течение ИБС, имеет место нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации в виде снижения реакции эндотелия на увеличение «напряжения сдвига» во время пробы с РГ.

Зависимая от эндотелия вазодилатация плечевой артерии под влиянием длительной комбинированной фармакотерапии, включающей нитраты, в частности ИСМН, нормализуется, что выражается в увеличении реакции на стимуляцию повышенным кровотоком после кратковременной окклюзии (5).

Таким образом, оптимизация фармакотерапии больных ХСН, осложнившей течение ИБС, с помощью донаторов оксида азота – нитратов может осуществляться с помощью определения их влияния на функциональную активность рГЦ и вазодилатирующую реакцию плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, наряду с анализом динамики клинических, гемодинамических и морфофункциональных параметров сердца.

Изменение представлений о патогенезе ХСН привело к пересмотру возможностей использования бета-адреноблокаторов при данной патологии. И если относительно недавно бета-адреноблокаторы были противопоказаны при ХСН, то в настоящее время доказано, что применение бета-адреноблокаторов приводит к обратному развитию дилатации левого желудочка или, по меньшей мере, замедляет ее развитие (12).

Высказано множество предположений относительно механизма действия бета-адреноблокаторов на процессы ремоделирования левого желудочка у больных ХСН.

Возможные механизмы влияния бета-адреноблокаторов при ХСН включают в себя снижение сердечной активности, улучшение контрактильного синхронизма, профилактику токсического действия катехоламинов на миоциты (апоптоз), увеличение миокардиального пула катехоламинов, регуляцию функции бета-адренорецепторов, уменьшение центрального симпатического выхода, вмешательство в несимпатические гуморальные, пара- и аутокринные механизмы стимуляции, улучшение миокардиальной биоэнергетики. Благодаря отрицательным ино- и хронотропному действию бета-адреноблокаторов снижается потребление миокардом кислорода, что на фоне усиления коронарного кровотока приводит к улучшению перфузии миокарда, способствуя при этом выходу части кардиомиоцитов из состояния гибернации.

Несмотря на то, что механизм действия бета-адреноблокаторов на процессы ремоделирования левого желудочка остается не до конца изученным, доказана их эффективность у больных ХСН при длительном применении. Способность бета-адреноблокаторов воздействовать на миоциты и процессы интерстициального роста, вероятно, является ключевым фактором в их способности ингибировать процессы ремоделирования.

С позиций доказательной медицины у больных ХСН целесообразно применять следующие бета-адреноблокаторы: метопролол, карведилол, бисопролол.

К 2002 году было завершено 26 контролируемых исследований, включивших более 15 000 больных ХСН, которые продемонстрировали способность бета-адреноблокаторов снижать смертность и частоту госпитализаций. Однако нужно отметить, что в большинстве случаев бета-адреноблокаторы применялись дополнительно к ИАПФ.

Наиболее впечатляющие результаты были получены в исследованиях CIBIS II с бисопрололом (более 2600 больных ХСН, снижение риска смерти на 34%), MERIT-HF с метопрололом замедленного высвобождения (около 4000 больных ХСН, снижение риска смерти 34%) и COPERNICUS с карведилолом (более 2200 больных ХСН, снижение риска смерти 35%) (11,13). Результаты этих исследований были положены в основу разработки Национальных

Важное место в патогенезе ХСН отводится нарушению функции эндотелия. Получены неопровержимые доказательства наличия системной дисфункции артериальных сосудов у больных ИБС, осложненной ХСН, и корреляция ее с длительностью и тяжестью поражения коронарного русла. Корректорами нарушенной функции эндотелия являются нитраты (4). С появлением новых, более современных нитратов потребовалось изучение особенностей их влияния на эндотелиальную функцию.

рекомендаций по оптимизации фармакотерапии больных ХСН, согласно которым бета-адреноблокаторы наряду с ИАПБ являются основными средствами лечения больных ХСН (3).

Важно отметить, что при выборе адекватной фармакотерапии ХСН, осложнившей течение ИБС, необходимо учитывать метаболические нарушения, среди которых важное значение имеют дислипидемии, которые приводят к дальнейшему прогрессированию атеросклеротического процесса и, как следствие, его тяжелым осложнениям – инфаркту миокарда, инсульту, внезапной смерти.

Литературные данные о целесообразности применения гиполипидемической терапии при ХСН противоречивы.

С одной стороны, серьезная дискуссия ведется вокруг вопроса о связи уровня холестерина и риска развития онкологических заболеваний. В исследовании MRFIT было показано, что при уровне ОХЛ менее 160 мг% риск смерти от раковых заболеваний составляет 18% против 5% при ОХЛ более 240 мг%. Особо серьезные опасения появились после публикации результатов исследования с клофибратом. Применение этого препарата сопровождалось не только снижением общего холестерина (ОХЛ) плазмы крови, но и ростом смертности, особенно от злокачественных новообразований. И хотя в конечном итоге было доказано, что онкогенным эффектом обладает сам клофибрат, а не связанное с ним снижение ОХЛ, гиполипидемическая онкофобия не исчезла. Кроме того, высказывается предположение, что назначение статинов больным ХСН приведет к снижению уровня убихинона, уменьшению антиоксидантной защиты и, как следствие,

прогрессированию заболевания.

С другой стороны, к настоящему времени не получены данные об отрицательном влиянии гиполипидемических лекарственных средств, в частности статинов, на течение ХСН. При этом на первое место выступает не столько их гиполипидемический эффект, сколько плеотропные эффекты.

Свидетельством профилактической роли статинов в развитии ХСН служит исследование 4S. Добавление симвастатина больным постинфарктным кардиосклерозом снижало риск развития ХСН на 23% ($p=0,015$).

В исследовании ELITE II в группе больных ХСН, получавших в составе комбинированной фармакотерапии статины, отмечено снижение летальности, связанной с прогрессированием сердечной декомпенсации, в 10,6% случаев против 17,6% для больных, не получавших статины. Важно отметить, что снижение риска смерти в группе статинов не зависело от степени снижения ОХЛ, что можно объяснить наличием плеотропных свойств препарата.

Мы считаем, что комбинированная фармакотерапия у больных ХСН с нарушениями липидного обмена должна проводиться в сочетании с гиполипидемическими средствами, наиболее эффективными из которых являются статины. Эту комбинацию лекарственных средств целесообразно применять у больных ХСН II-III ФК; в ней не нуждаются больные ХСН IV ФК с выраженными застойными явлениями в печени и низким уровнем ОХЛ плазмы крови. Однако окончательно ответить на вопрос, может ли терапия статинами улучшить прогноз у больных ХСН,

помогут результаты исследования CORONA, в котором будет изучено влияние традиционной терапии и в сочетании с розувастатином на выживаемость.

Таким образом, патогенетическая обоснованность применения сердечных гликозидов и периферических вазодилататоров, которые наряду с диуретиками длительное время позволяли облегчить жизнь больных ХСН, изменилась.

Сердечные гликозиды необходимо применять в составе комбинированной фармакотерапии при тахисистолической форме мерцания предсердий у больных ХСН и при ХСН III-IV ФК с низкой фракцией выброса левого желудочка.

Больным ХСН II-IV ФК, осложнившей течение ИБС, при усугублении коронарной недостаточности в комбинацию лекарственных средств добавляются нитраты, которые уменьшают выраженность стенокардии и улучшают эндотелиальную функцию. С этой целью наиболее целесообразным является применение капсулированных лекарственных форм препаратов изосорбида-5 мононитрата.

Добавление бета-адреноблокаторов к традиционной фармакотерапии и качество жизни больных ХСН, улучшает сократительную функцию миокарда, снижает активацию системы цитокинов.

Лечение больных ХСН II-III ФК с нарушениями липидного обмена должно проводиться в сочетании с гиполипидемическими средствами, наиболее эффективными из которых являются статины. Применение их у больных ХСН IV ФК с выраженными застойными явлениями в печени и низким уровнем ОХЛ плазмы крови требует дальнейшего уточнения. 

Список литературы:

- Беленков Ю. Б., Мареев В. Ю. Вспомогательные средства для лечения ХСН. Принципы рационального лечения ХСН (Библиотека Consilium medicum), Москва, 2000, с. 200-255.
- Марцевич С. Ю. Современные взгляды на терапию нитратами больных ишемической болезнью сердца. Журнал для практикующих врачей «Сердце», т. 2, № 2(8), 2003, с. 88-90.
- Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. Журнал «Сердечная недостаточность». 2003, т. 4, № 6.
- Ольбинская Л. И., Лазебник Л. Б. Донаторы оксида азота в кардиологии. М., 1998, с. 8-13.
- Ольбинская Л. И., Сизова Ж. М. Хроническая сердечная недостаточность, Москва, 2001, с. 277-298.
- Ольбинская Л. И., Сизова Ж. М. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности. Руководство, Москва, 2002, 110 с.
- Ольбинская Л. И., Ушакова А. В., Сизова Ж. М. Сравнительная клинико-инструментальная оценка эффективности и безопасности длительного применения препаратов изосорбид-5-мононитрата у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. Кардиология, 1999, № 8, с. 31-36.
- Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Батыралиев Т. А. и др. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности. Consilium medicum, 2002, т. 4, № 3, с. 151-163.
- Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Под общей редакцией Е. И. Чазова, Ю. Н. Беленкова, Москва, 2005, с. 412-430.
- Ушакова А. В. Оксид азота и сердечная недостаточность. Доказательная медицина и молекулярная терапия в клинике внутренних болезней. Сборник научных трудов под редакцией Ольбинской Л. И., Маркина С. С. М.: 1999; с. 17-29
- CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial // Lancet. – V. 353. – 1999. – P. 9-13.
- Cohn J. N. Beta-blockers in heart failure. Eur Heart J 1998; 19 (Suppl F): p. 52-F55.
- Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study // Circulation. – V. 106. – 2002. – P. 2194-2199.
- Progress in the Treatment of Heart Failure. Materials of 8th International Congress on Cardiovascular Pharmacotherapy Amsterdam, The Netherlands, March-April 1999, 16

Пятый международный кардиологический саммит «Новейшие достижения в диагностике и



В Москве 13-14 сентября 2006 года состоялся Пятый Международный кардиологический саммит «Новейшие достижения в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний», организаторами которого выступили Всероссийское научное общество кардиологов, Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Всероссийский кардиологический научно-производственный комплекс, Исследовательский институт кардиологии клиники Мейо (США), Институт сердца Медицинского центра им. Х. Шеба (Израиль), компания «Эвиденс клинико-фармакологические исследования» (США).



Бернард Дж. Герш
Профессор медицины,
клиника Мейо, Рочестер,
Миннесота, США

На рассмотрение медицинской общественности свои доклады представили проф. Бернард Герш (США), проф. Евгений Шляхто (Россия), проф. Наталия Перова (Россия), проф. Амир Лерман (США), проф. Никита Перепеч (Россия), проф. Элио ДиСеньи (Израиль), проф. Михаэль Арад (Израиль), проф. Сергей Терещенко (Россия), проф. Дэвид Лурия (Израиль), проф. Пол Фридман (США), проф. Уин Шен, (США), проф. Николай Мазур (Россия), проф. Михаэль Гликсон (Израиль).

По мнению специалистов, значение события не только в том, что на нем были представлены новации современной кардиологии. Впервые выступления участников саммита транслировались в Интернете в режиме реального времени, и любой врач мог задать свой вопрос ведущим кардиологам мира.



Амир Лерман
Профессор медицины,
клиника Мейо, Рочестер,
Миннесота, США

Возможность, которую нельзя упустить



АНТОНИНА НАБОКОВА
Генеральный директор
ООО «Эвиденс Клинико-
фармакологические
исследования» (США)

Международный саммит – действительно уникальная возможность узнать о новейших достижениях в кардиологии. Американская клиника Мейо, например, это ведущая клиника мира, откуда идет развитие всей современной мировой кардиологии. Со стороны ведущих кардиологов мира выступления на саммите – это любезность, люди приехали абсолютно безвозмездно, не пожалев личного времени, проведя в самолете много часов. Они уже в пятый раз в нашей стране. Четыре раза до этого они участвовали в подобных саммитах в Санкт-Петербурге, им нравятся люди, им нравятся отношения.

Идея интернет-трансляции возникла из-за того, что мы понимаем всю

сложность поездки в Москву для нашего доктора даже на два дня, а охват интернет-трансляцией намного шире. По составу это, в основном, кардиологи (около 80%), врачи общей практики, студенты.

Встретились разные школы кардиологии



**НИКИТА БОРИСОВИЧ
ПЕРЕПЕЧ**
Профессор, д.м.н.,
заведующий кафедрой
кардиологии
факультета повышения
квалификации врачей
Санкт-Петербургской
медицинской академии
имени И.И. Мечникова

Любое кардиологическое мероприятие имеет большое значение, а тем более, когда используются новаторские методики, когда приезжают коллеги из-за рубежа, делятся своим опытом в диагностике, лечении. Это очень важно, потому что прочесть публикации в журнале – это одно, а обсудить проблему лично – это другое. Значение интернет-трансляции трудно переоценить, хотя она, конечно, не способна заменить личное общение с докладчиком в кулуарах.

Москва, 13-14 сентября, 2006

Лечение сердечно-сосудистых заболеваний»

Надеюсь, резонанс будет



НИКОЛАЙ АЛЕКСЕЕВИЧ МАЗУР, профессор, д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой кардиологии РМАПО, Москва

поведутся во всем мире, говорит о том, что только те методы и лекарственные средства, которые имеют под собой четкое научное обоснование. Значение этого саммита еще и в том, что на мероприятии подобного уровня можно получить достоверную научную информацию высокого качества. Своим больным я рекомендую бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, снижающие холестерин препараты, омега-3 жирные кислоты, не все, а только изученные.

К сожалению, в России мы наблюдаем техническое отставание. Отставание начинается с образования врачей, и далее по цепочке. Как следствие, смертность от кардиологических заболеваний в России очень высока и продолжает расти. Медицинская техника у нас более-менее доступна, вопрос – в выживании больных, в послеоперационном лечении, применяемых лекарственных средствах.

Надеюсь, что саммит окажется полезным для российских врачей, надеюсь, он вызовет в стране резонанс. По крайней мере, кардиологи имели возможность ознакомиться с тем, что говорят другие, не привычные лекторы, а независимые. Зарубежные специалисты рассказывают о более высоком уровне кардиологии, который

нам сегодня не слишком доступен, они говорят об инвазивных методах лечения, абляции, о применении дефибрилляторов, стимуляторов, в большей степени делают упор именно на таких методиках.

Для меня лично саммит очень интересен: выслушать мнение другого специалиста, понять, как он его преподносит, на чем делает акцент. Кардиологи такого высокого уровня приезжают в страну не каждый день. Разумеется, в научном плане это крайне интересно.

К сожалению, сегодня очень мало российских врачей имеют возможность встречаться с коллегами, на саммите они видят специалистов других стран, могут узнать их независимое мнение. Наши врачи могли бы получить для себя множество новой, интересной информации, но мне кажется, они просто стесняются спрашивать. Хотелось бы отметить, что по ряду ныне широко применяемых в России препаратов, более того, входящих в список средств ДЛО, нет доказательной базы, исследования просто не проводились. Американские и западноевропейские врачи не позволяют себе использовать такие лекарства. Это не медицинские препараты, это вещества. Я об этом говорю в каждой своей лекции. Что сегодня можно использовать для лечения больных? Доказательная медицина, принципы которой ис-

Поездка оказалась полезной

БАХЫТ КАСТАЕВНА НАУКЕНОВА

доцент, Казахстан

Я часто бываю на международных конгрессах в Казахстане. Когда я увидела программу московского саммита, то решила, что должна его посетить. Та информация, которая здесь предлагается, уверена, будет востребована моими слушателями-врачами.



Есть чему поучиться у российских коллег

МИХАЭЛЬ АРАД

Профессор (Израиль)

Я в России в последний раз был 33 года назад, еще ребенком, после чего переехал в Израиль. В подобном мероприятии в России принимаю участие впервые. Я рад встрече с российскими кардиологами, и мне кажется, что мне и моим коллегам есть чему у них поучиться. У российских кардиологов другой подход. Всегда приходится решать вопрос, как совместить технику и технологию с клиническим мышлением и пониманием физиологии болезни. У русских врачей очень сильна клиническая часть, разумны клиническое и патофизиологическое рассуждения. Это является их отличительной особенностью.



Важно знать, насколько мы отстаем

ТАТЬЯНА НИКОЛАЕВНА КОРЯКИНА

зав. отделением нарушенных ритмов 4-й клинической больницы, г. Саранск

Многие доклады наших лекторов, таких как профессор Мазур, профессор Перепеч, я уже слышала раньше или читала в опубликованном виде, но мне интересно было освежить информацию. А главным было, конечно, услышать выступления зарубежных докладчиков. Как обстоит дело у нас с лечением нарушений сердечного ритма, я более-менее представляю. Но теперь я лучше понимаю, какова ситуация в других странах. Было важно узнать, какие проблемы есть у них, насколько мы отстаем, стало ясно, в каком направлении двигаемся. И в каком направлении двигаться стоит.



Больше, чем контроль АД

КОЗААР®†
ГИЗААР®†

ЛОЗАРТАН
ЛОЗАРТАН+ГХТЗ 50/12,5

ВДОХНОВЛЯЕТ

Воплотите в жизнь результаты LIFE!

Проекция результатов исследования LIFE на подобных пациентах в Европе позволяет утверждать, что использование схем лечения, основанных на Козааре*, позволило бы сократить число *первичных* инсультов на 125 269 в течение 5.5 лет.²

* в сравнении с атиенололом у пациентов с ГЛ
ГЛЖ - Гипертрофия Левого желудочка

Дизайн исследования LIFE.

LIFE - двойное слепое рандомизированное параллельное исследование, в котором участвовало 9193 пациента в возрасте 55-80 лет с артериальной гипертензией и ГЛЖ, документированной с помощью ЭКГ. Они получали терапию, основанную на лозартане или терапию, основанную на атиенололе, на протяжении как минимум 4 лет (в среднем 4.8 года).

Дизайн исследования "Population impact of losartan use on stroke in the European Union (EU)"

Предотвращенные случаи инсульта были подсчитаны умножением числа больных в Европе, подходящих под критерии включения в исследование LIFE, на разницу риска инсульта в этом исследовании за 5.5 лет.

Литературные ссылки:

1. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003
2. Dahlöf B, Burke TA, Kriebel K et al. Population impact of losartan use on stroke in the European Union (EU): Projections from the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE). *J Human Hypertens* 2004;18:1-7.

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с прилагаемой информацией по препарату

 MSD 121059 Москва, пл. Европы, 2, гостиница «Славянская-Рэдиссон», www.msd.ru

† Козаар (лозартан) и Гизаар (лозартан+ГХТЗ 50/12,5) - торговые марки компании E. I. du Pont de Nemours and Company, Wilmington, Delaware, USA. Авторские права компании 2005 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Все права защищены. 12-07-CZR-2005-RUCB-08-JA

LIFE

Исследование "Применение Лозартана для Предотвращения Сердечно-Сосудистых Осложнений и Смертности у пациентов с АГ и ГЛЖ"¹

SCHWARZ
PHARMA



Сердце под защитой



SCHWARZ PHARMA AG
Россия, Москва, ул. Усачева 33/2, стр. 5
Тел. +7 495 9330282 • Факс +7 495 9330283
www.schwarzpharma.com
www.medi.ru

Гипертония и избыточный вес: доказанный выбор – Физиотенз



МОКСОНИДИН
ФИЗИОТЕНЗ®
ЭФФЕКТИВНЫЙ АНГИОТЕНЗИНОВЫЙ ПРЕПАРАТ

- Надежно контролирует артериальное давление в течение 24 часов^{1,2}
- Способствует снижению веса у пациентов с ожирением³
- Улучшает чувствительность тканей к инсулину⁴

Оптимальная дозировка
0,4 мг в сутки¹⁻³



1. Кардио-М. Селева ВА, Селева ИИ, Малик Е. Артериальное давление 1997; 15: 68-97. 2. Ивлев Ю, Селева В. High Blood Pressure 2000; 7: 267-269. 3. Моксонидин в лечении ожирения при артериальной гипертензии. Доклады на 1-й Всероссийской конференции «Артериальная гипертензия». 2004. С. 14-15. 4. Боден М. Моксонидин при артериальной гипертензии, связанной с ожирением. Доклады на 1-й Всероссийской конференции «Артериальная гипертензия». 2004. С. 19-20.

 **SOLVAY
PHARMA**

119384, г. Москва, ул. Валовая, 24, этаж 5.
Тел.: (495) 411-00-11, факс: (495) 411-09-10
E-mail: info@solvay-pharma.ru
Http://www.solvay-pharma.ru