

ISSN 2010-6947



O'ZBEKISTON KARDIOLOGIYASI

2010.№4 (18)



КАРДИОЛОГИЯ
УЗБЕКИСТАНА

КЛЕКСАН: НАДЕЖНОСТЬ

В лечении коронарного тромбоза

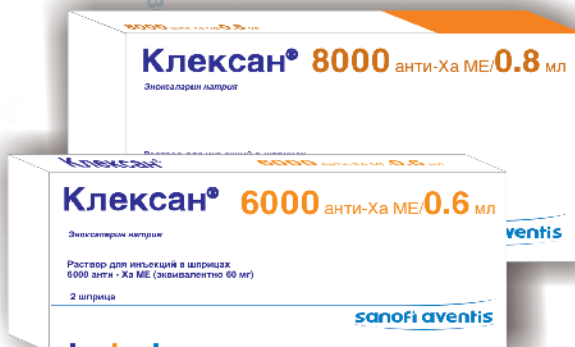
Клексан®

**Доказанная, предсказуемая
защита в лечении острого
коронарного синдрома^{1,2}**



- Наибольший клинический опыт применения и мощная доказательная база среди низкомолекулярных гепаринов - более 210 млн. пролеченных пациентов³
- Улучшенный антитромботический потенциал
- Минимальный риск побочных явлений
- Отсутствие необходимости мониторинга свертываемости крови
- Простота применения - готовые шприцы для п/к введения, 2 раза в сутки

1.-ESC Task Force on the Management of ACS
2.-September 2009, TFM BIB Market
3.-Sanofi - Aventis data on file, April 2008, vol.19, page13



Представительство "Санofi-Авентис Групп"
в Республике Узбекистан:
Республика Узбекистан, 100015,
г. Ташкент, ул. Ойбека, 24
Тел.: (99871) 281 44 81, 281 46 28/29

sanofi aventis

Главное - здоровье

O'zbekiston Respublikasi kardiologlar Assotsiatsiyasi
Ассоциация кардиологов Республики Узбекистан



O'ZBEKISTON KARDIOLOGIYASI

Ilmiy-amaliy jurnal
2006-yilda tashkil etilgan

№ 4/2010
(18)

КАРДИОЛОГИЯ УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический журнал

Основан в 2006 г.

№ 4/2010
(18)

Учредитель – Ассоциация кардиологов Республики Узбекистан

2010 № 4 (18)

Адрес редакции:

Узбекистан, г. Ташкент, 100052,
Мирзо-Улугбекский район, ул. Осие, д. 4.
Телефоны: 8–998- (71)–2373816, 8–998- (71)–2373367
Факс: 234–16–67
E-mail: cardio@sarkor.com

Редакционная коллегия:

Главный редактор Р.Д. Курбанов
Зам. глав. редактора А.Б. Шек
Зам. глав. редактора Р.Ш. Мамутов
Отв. секретарь М.Р. Елисеева
Т.А. Абдуллаев
А.Л. Аляви
М.М. Зуфаров
У.К. Камилова
У.К. Каюмов
А.Г. Курмуков
Н.М. Мамасолиев
Ш.М. Рахимов
Р.И. Усманов
Н.У. Шарапов

Редакционный совет:

А.Г. Гадаев (Ташкент)
В.А. Джалалова (Самарканд)
А.К. Джусипов (Алматы)
Н.У. Закиров (Ташкент)
З.Р. Зуннунов (Термез)
С.Д. Искандерова (Ташкент)
Б.А. Магрупов (Ташкент)
Н.А. Мазур (Москва)
А.С. Джумагулова (Бишкек)
А.А. Раимжанов (Фергана)
З.Я. Рахимов (Душанбе)
А.М. Сагиров (Ургенч)
С.Ю. Турсунов (Андижан)
А.И. Ходжаев (Ташкент)
Н.М. Юлдашев (Ташкент)
З.З. Юнусов (Ташкент)

Журнал зарегистрирован в Узбекском агентстве по печати и информации. Рег. № 496.

ISSN 2010–6947

Подписано в печать 30.12.2010. Формат 60×84¹/₈. Печать офсетная.
Усл. п.л. 9,3. Тираж 1000. Заказ № 89.

*Выражаем искреннюю признательность всем нашим коллегам в Узбекистане и СНГ,
принимавшим активное участие в выпуске номера журнала.*

Дизайн и печать ДП «Niso poligraf». 100182, г. Ташкент, ул. Х. Байкаро, 41.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Фармакогенетические особенности антигипертензивной и вазопротективной эффективности небиволола у больных эссенциальной гипертензией узбекской национальности. *Хамидуллаева Г.А., Елисеева М.Р. Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент* 5
- Эффективность амлодипина в лечении артериальной гипертензии. *Срождинова Н.З. Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан* 9
- Особенности дозирования нефракционированного гепарина у больных инфарктом миокарда на фоне диабетической нефропатии. *Никишин А.Г., Абдуллаева С.Я. Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан* 13
- Ангиопластика и стентирование коронарных артерий у больных ранней постинфарктной стенокардией. *Зуфаров М.М., Искандаров Ф.А., Ахмедов Х.А., Алимов Д.А., Салахитдинов Ш.Н., Ходжаева Э.М. Республиканский специализированный центр хирургии им. акад. В. Вахидова, г. Ташкент. Узбекистан* 19
- Ангиопластика и стентирование коронарных артерий трансрадиальным доступом. *Зуфаров М.М., Салахитдинов Ш.Н., Искандаров Ф.А., Ахмедов Х.А., Алимов Д.А. Республиканский специализированный центр хирургии им. акад. В. Вахидова, г. Ташкент. Узбекистан* 23
- Роль вегетативно-гемодинамических взаимоотношений в механизме развития легочной гипертензии и их коррекция небивололом. *Рахимова Д.А. Республиканский специализированный научно-практический медицинский Центр терапии и медицинской реабилитации МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан* 27
- Исследование эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, в условиях Ферганской долины. *Туйчиев А.Х., Раимжанов А.А., Ахмадалиев Б.К. Ферганский филиал Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи. Узбекистан* 32
- Влияние фитокомпозиции на показатели сердечно-сосудистой системы в эксперименте. *Анаятова З.К., Абдукаримов Б.У., Северова Е.А., Поминова Н.М., Денисов Ю.Д., Шокарева Г.В., Маншарипова А.Т. НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы. Казахстан* 35

ОБЗОРЫ

- Многоцентровое рандомизированное исследование безопасности и эффективности Клексана для профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболий у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. *Мареев В.Ю.¹, Скворцов А.А.¹, Терещенко С.Н.², Ускач Т.М.², Архипов М.В.³, Липченко А.А.³ ИКК имени А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ¹, г. Москва; МГМСУ имени М.А. Семашко²; МО «Новая больница»³, г. Екатеринбург. Россия* 38
- Лечение желудочковых аритмий и профилактика внезапной смерти: результаты рандомизированных клинических исследований амиодарона. *Моисеев С. В. Кафедра терапии и профболезней ММА им. И. М. Сеченова, МГУ им. М. В. Ломоносова, г. Москва. Россия* 44
- Применение амиодарона (кордарона) у больных фибрилляцией предсердий. *Соловьян А.Н., Романова Е.Н., Срибная О.В., Могильницкий Е.В. ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско АМН Украины», г. Киев* 50

В ПОМОЩЬ ВРАЧУ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

- Радиочастотная абляция дополнительного предсердно-желудочкового соединения (ДПЖС) при скрытом синдроме WPW. *Курбанов Р.Д., Амиркулов Б.Д., Жалолов Б.З., Эркабаев Ш.М., Фозилов Х.Г., Салаев О.С. Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан* 55
- Острый коронарный синдром на догоспитальном этапе: современные вопросы терминологии, эпидемиологии, классификации, этиологии, патогенеза и клинического течения. Сообщение 1. *Мамасалиев Н.С., Верткин А.Л., Турсунов Х.Х. Кафедра ВОП №2 по терапии АндГосМИ и кафедра клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой помощи ГОУ, ВПО МГМСУ Росздрава* 59



Острый коронарный синдром на догоспитальном этапе: ЭКГ-диагностика и дифференциальный диагноз. Сообщение 2. <i>Мамасалиев Н.С., Верткин А.Л., Турсунов Х.Х. Кафедра ВОП № 2 по терапии АндГосМИ и кафедра клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой помощи ГОУ, ВПО МГМСУ Росздрава</i>	63
Клинический опыт имплантации двухкамерного электрокардиостимулятора. <i>Амиркулов Б.Д., Жалолов Б.З., Салаев О.С., Эркабаев Ш.М. Республиканский специализированный центр кардиологии. г.Ташкент. Узбекистан</i>	67
Имплантация электрокардиостимулятора пациенту с трепетанием предсердий. <i>Курбанов Р.Д., Амиркулов Б.Д., Жалолов Б.З., Эркабаев Ш.М., Салаев О.С. Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан</i>	71
Перипартальная кардиомиопатия у женщин фертильного возраста. <i>Абдуллаев С.П., Дадабаева Н.А., Аминова А.А., Алимова Ф.А. Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент. Узбекистан</i>	76

ДИССКУССИЯ ПО АКТУАЛЬНОЙ ПРОБЛЕМЕ

Влияние грибов рода <i>Candida</i> на атерогенез и его дестабилизацию. <i>Нургельдыева М.Д., Ходжакулиев Б.Г. Государственный медицинский университет Туркменистана, г. Ашхабад. Туркменистан</i>	78
---	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ И ВАЗОПРОТЕКТИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕБИВОЛОЛА У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНИЕЙ УЗБЕКСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ**ХАМИДУЛЛАЕВА Г.А., ЕЛИСЕЕВА М.Р.***Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан*

Изучение механизмов развития артериальной гипертензии (АГ), значения генетической детерминанты в патогенезе органических поражений, в конечном счете, призвано оптимизировать патогенетическую терапию заболевания. В этой связи вопросы разработки адекватной терапии в настоящее время рассматриваются и в рамках фармакогенетики АГ. Участие в патогенезе АГ повышенной активности симпатической нервной системы диктует необходимость применения β -адреноблокаторов (БАБ) в лечении АГ. Механизм повышения артериального давления (АД) при стимуляции β -адренорецепторов (β -AR) осуществляется через увеличение хронотропного и инотропного эффекта сердца, а также стимуляцию освобождения ренина юктагломерулярными клетками нефрона. Хотя БАБ могут проявлять свой антигипертензивный эффект посредством ингибирования вышеописанных механизмов стимуляции, имеется вариабельность в индивидуальном ответе на БАБ, такие как возраст и раса. Это наблюдение вызывает интерес в изучении генетической детерминанты вариабельности лекарственного ответа.

Основное место среди препаратов с β -адреноблокирующим действием занимает небиволол, который заслуживает особого внимания благодаря своим уникальным свойствам – высокой β_1 -селективности и вазодилатирующей эффективности посредством модулирования оксида азота (NO) эндотелиальными клетками, что обуславливает метаболическую нейтральность препарата.

Цель исследования. Изучение фармакогенетической особенности антигипертензивной и эндотелийпротективной эффективности высокоселективного β -адреноблокатора небиволола (Небилет, «Берлин-Хеми, Менарини Групп») с учетом полиморфизма генов-кандидатов ЭГ у больных узбекской национальности.

Материал и методы исследования. В исследование были включены 52 больных эссенциальной гипертензией (ЭГ) с АГ I–II степени. Средний

возраст больных составил $47,28 \pm 9,95$ лет, средняя длительность заболевания – $5,65 \pm 4,6$ лет. Диагноз ЭГ верифицировался в соответствии с рекомендациями ЕОК/ЕОГ 2007, ВНОК 2008. Первичный осмотр больных осуществлялся в лаборатории Артериальной гипертензии и молекулярно-генетических исследований Республиканского специализированного центра кардиологии (РСЦК). Каждому из обследованных больных заполняли карту генетических исследований, собирали генеалогический анамнез. С помощью генетических карт отбирали больных ЭГ, принадлежавших к узбекской национальности в трех поколениях, а также определяли семейную отягощенность сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Всем больным проводилось офисное измерение АД в положении сидя, с подсчетом средней из трехкратного измерения АД по методу Короткова. В исследование не включались больные, перенесшие острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 месяцев, с нарушениями ритма сердца, с тяжелой сопутствующей патологией. Среди ассоциированных клинических состояний допускалось наличие ИБС, Стенокардии напряжения I ФК, не требующей дополнительной антиангинальной и антиишемической терапии. Из обследованных больных 24,9% составили курильщики. Измерялись антропометрические показатели (рост и вес), на основе которых высчитывался индекс массы тела.

Проводились биохимические и ультразвуковые исследования, выделение ДНК и генотипирование на носительство кандидатных генов ЭГ: 4a/4b-полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), +9/-9 полиморфизм гена β_2 -рецептора брадикинина (B_2 BKR), Gln27Glu полиморфизм гена β_2 -адренорецептора (β_2 -AR), C825T полиморфизм гена G-белка (GNB3), I/D полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE), M235T полиморфизм гена ангиотензиногена (AGT).



Выделение геномной ДНК из венозной крови обследуемых больных проводили методом фенол-хлороформной экстракции (Johnes M.V. et al, 1989). Наличие и концентрацию ДНК проверяли постановкой электрофореза в 3%-ом агарозном геле. Генотипирование генов-кандидатов ЭГ проводили методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР), по соответствующим протоколам [1,2,3,4,5,6]. Анализ продуктов ПЦР проводили путем электрофоретического разделения в 7%-ом полиакриламидном геле с последующей окраской в растворе бромистого этидия (0,01%) и визуализацией фрагментов ДНК под ультрафиолетовым светом.

Для определения функции эндотелия проводилась манжеточная проба с тестом реактивной гиперемии. Оценивали эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) по приросту диаметра ($\Delta D\%$) ПА с использованием формулы: $\Delta D = [(D1' - \text{Дисх}) / \text{Дисх}] \times 100\%$, где $D1'$ – диаметр артерии на первой минуте декомпрессии, Дисх – диаметр артерии на исходе исследования. Нормальной реакцией ПА считалось ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного диаметра [7].

Оценивали толщину комплекса интима-медиа (КИМ) каротидных артерий методом дуплексного сканирования. Измерение проводилось датчиком 7,5 МГц на аппарате ультразвуковой системы «Sonoline verza pro» («Siemens», Германия).

Изучались антигипертензивная и вазопротективная эффективность 12-недельной монотерапии небивололом (Небилет, «Берлин-Хеми, Менарини Групп») и особенности их фармакогенетики с учетом изученных генов-кандидатов ЭГ. Начальная доза препарата составила 5 мг, в последующем доза титровалась каждые 2 недели до достижения целевых значений САД (<140 мм рт.ст.) и ДАД (<90 мм рт.ст.), либо снижения АДср на 10% и более. Таким образом, максимальная доза небиволола составила 10 мг/сут в один прием. Обследование проводилось до и после 12-недельной терапии.

Результаты исследования и обсуждение. В результате генотипирования генов-кандидатов ЭГ были определены следующие генотипы: по 4a/4b полиморфному маркеру гена eNOS – 4a/4a, 4a/4b, 4b/4b генотипы; по +9/-9 полиморфному маркеру гена B2BKR – +9/+9, +9/-9, -9/-9 генотипы; по I/D полиморфному маркеру гена ACE – II, ID, DD генотипы; по M235T полиморфному маркеру гена AGT – MM, MT, TT генотипы; по C825T полиморфному маркеру гена GNB3 – CC, CT, TT генотипы; по Gln27Glu полиморфному маркеру гена β -AR – Gln/Gln, Gln/Glu, Glu/Glu генотипы. В связи с малочисленностью распределения гомозиготных генотипов 4a/4a гена eNOS, +9/+9 гена B2BKR, Glu/Glu гена β -AR в последующем эти группы были объединены с гетерозиготными генотипами: «4a/4a+4a/4b», «+9/+9 и +9/-9», «Glu/Glu+Gln/Glu». Распределение генотипов изученных генов у больных, включенных в исследование, соответствовало распределению, представленному в наших ранних исследованиях [8].

Оценка антигипертензивной эффективности небиволола

В результате 12-недельной монотерапии небивололом в среднесуточной дозе $4,6 \pm 2,39$ мг показана высокая антигипертензивная эффективность препарата, выражающаяся в достоверном снижении абсолютных значений САД и ДАД, независимо от носительства того или иного исследуемого генетического полиморфизма. Во всех исследуемых группах отмечалась высокая степень снижения АД, оцениваемая по степени снижения АД $ср > 10\%$ (от $15,36 \pm 4,83\%$ до $19,37 \pm 5,58\%$) (табл. 1). При этом в группе больных, генотипированных на носительство гена ангиотензиногена – AGT, отмечалась более выраженная степень снижения АД у носителей MT генотипа по сравнению с TT группой, которая выражалась в достоверном различии по степени снижения диастолического АД: $19,66 \pm 6,4\%$ против $13,08 \pm 7,38\%$, $p = 0,011$. Степень снижения систолического АД была также достоверно выше у носителей ST гетерозиготного генотипа по сравнению с CC гомозиготами в группе больных генотипированных на носительство гена G-белка (GNB3): $19,5 \pm 6,6\%$ против $14,7 \pm 5,3\%$, $p = 0,021$.

Достижение целевых значений САД и ДАД варьировало с учетом генетических полиморфизмов в пределах 50–77%. При этом в группах носителей TT генотипа гена GNB3, TT генотипа гена AGT, DD генотипа гена ACE, +9/-9 и +9/+9 генотипов гена B2BKR целевые значения САД и ДАД были достигнуты в менее чем 60% случаев. Перечисленные генотипы по литературным данным и по нашим собственным исследованиям были определены как «повреждающие» в отношении развития АГ и сердечно-сосудистого ремоделирования у больных ЭГ [8].

Оценка вазопротективной эффективности небиволола

Наряду с высокой антигипертензивной эффективностью небиволола показана возможность достижения оптимальной вазопротекции на фоне 12-недельной монотерапии, оцениваемой по улучшению эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии и уменьшению толщины комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии. Достоверное улучшение ЭЗВД было выявлено у носителей 4b/4b генотипа гена eNOS, II и ID генотипов гена ACE, MM и MT генотипов гена AGT, генотипов генов B2BKR и β -AR. Однако полная нормализация ЭЗВД ($\Delta D > 10\%$) была достигнута не во всех группах. Ассоциативная связь вазопротективной эффективности небиволола с полной нормализацией ЭЗВД и достоверным уменьшением толщины КИМ выявлена у носителей 4b/4b генотипа гена eNOS, -9/-9 генотипа гена B2BKR, MM и MT генотипов гена AGT и Gln/Gln генотипа гена β -AR (табл. 2).

**Антигипертензивная эффективность 12-недельной монотерапии небиволола
с учетом генов-кандидатов ЭГ**

Гены и генотипы	Степень снижения АД			Достижение целевых значений АД		
	Δ% САД	Δ% ДАД	Δ% АД ср.	САД%	ДАД%	САД и ДАД%
eNOS: «4a/4a+4a/4b» 4b/4b	18,2±3,9 16,6±6,9	19,28±8,47 16,0±6,4	19,37±5,58 16,42±5,8	64,7 62,5	70,6 71,8	64,7 62,5
B2BKR: -9/-9 «+9/-9 и +9/+9»	17,6±6,0 17,7±7,4	19,2±8,54 15,9±5,3	17,8±6,45 17,25±5,45	62,5 57,8	68,75 68,42	62,5 57,8
ACE: II- ID- DD-	17,19±4,64 16,3±5,7 19,0±7,8	16,1±7,1 19,11±6,7 15,78±7,22	17,18±5,8 17,7±6,16 17,11±5,65	63,6 65,4 50,0	63,6 73,0 64,3	63,6 65,4 50,0
AGT: MM- MT- TT-	15,85±5,05 18,08±6,21 16,14±5,44	16,33±5,33 19,66±6,4* 13,08±7,38	15,76±7,7 18,24±5,44 15,54±6,09	66,6 67,6 55,5	66,6 70,6 77,7	66,6 67,6 55,5
GNB3: CC- CT- TT-	14,7±5,3 19,5±6,6* 15,2±3,4	19,1±7,3 18,7±5,7 16,0±5,0	15,97±5,76 18,93±5,96 15,36±4,83	46,6 77,0 50,0	66,6 80,7 50,0	46,6 77,0 50,0
β2-AR: Gln/Gln «Glu/Glu+ Gln/Glu»	17,21±5,16 17,9±7,35	16,27±5,43 17,18±7,02	17,27±6,18 17,11±5,35	60,0 64,7	66,6 76,47	60,0 64,7

Примечание: * – достоверность различий между СТ – СС и МТ – ТТ генотипами.

Таблица 2

**Вазопротективная эффективность 12-недельной монотерапии небиволола
с учетом генов-кандидатов ЭГ**

Гены и генотипы	Δ D%		P ₁	КИМ мм		P ₂
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
eNOS: «4a/4a +4a/4b» 4b/4b	0,38±13,0 6,59±10,4	3,66±6,59 13,1±7,65	0,36 0,006	1,03±0,18 0,97±0,16	0,93±0,2 0,9±0,13	0,13 0,000
B2BKR: -9/-9 «+9/-9 и +9/+9»	4,56±7,44 3,3±8,2	10,7±8,3 9,6±6,1	0,002 0,005	1,03±0,14 0,97±0,12	0,97±0,13 0,88±0,12	0,023 0,015
ACE: II- ID- DD-	2,11±7,05 3,77±10,88 4,68±0,52	9,0±8,15 9,51±8,33 9,87±8,15	0,047 0,038 0,12	0,97±0,11 0,98±0,17 1,0±0,15	0,89±0,12 0,91±0,17 0,92±0,13	0,14 0,1 0,11
AGT: MM- MT- TT-	7,63±3,6 2,63±10,0 4,87±5,6	13,2±3,35 9,65±7,89 7,07±6,47	0,02 0,002 0,6	0,9±0,1 0,98±0,16 1,03±0,1	0,84±0,13 0,91±0,16 0,95±0,1	0,3 0,001 0,1
GNB3: CC- CT- TT-	6,2±10,8 1,07±9,2 8,5±8,9	10,5±8,1 7,2±5,7 11,6±7,4	0,24 0,007 0,46	0,98±0,2 0,99±0,2 1,0±0,13	0,9±0,2 0,9±0,2 0,9±0,1	0,3 0,11 0,1
β2-AR: Gln/Gln «Glu/Glu + Gln/Glu»	4,69±11,4 2,99±6,46	10,11±8,8 8,44±6,72	0,037 0,022	0,96±0,14 1,02±0,17	0,89±0,13 0,94±0,18	0,042 0,19

Примечание: P₁, P₂ – достоверность различий между показателями до и после лечения для Δ D и КИМ соответственно.



При распределении больных по генотипам достоверных различий в среднесуточной дозе небиволола не отмечено, доза варьировалась в пределах от $4,16 \pm 1,26$ до $5,0 \pm 2,08$ мг. Однако, аллельный анализ некоторых генетических полиморфизмов показал дозозависимость высокой антигипертензивной эффективности и вазопротекции, выражающуюся в нормализации ЭЗВД. В частности, для достижения равной антигипертензивной эффективности у носителей Gln-аллеля Gln27Gln-полиморфного маркера гена $\beta 2$ -AR по сравнению с носителями Gln-аллеля того же гена применялся небиволол в дозе $6,81 \pm 5,19$ мг против $4,76 \pm 2,46$ мг ($p=0,013$), при этом нормализация ЭЗВД отмечалась только у носителей Gln-аллеля, как и Gln/Gln генотипа.

Таким образом, выраженная вазопротективная эффективность 12-недельной монотерапии небивололом была выявлена у носителей тех генотипов изученных нами генов, которые были характеризованы по некоторым литературным данным и нашими исследованиями как «благоприятные» в отношении развития АГ и сердечно-сосудистого ремоделирования у больных ЭГ [8].

В настоящем исследовании представлены результаты изучения фармакогенетических особенностей высокоселективного БАБ с вазодилатирующими свойствами небиволола у больных ЭГ узбекской национальности с учетом генетических полиморфизмов генов-кандидатов ЭГ. Внедрение в клиническую практику высокоселективного БАБ небиволола, наделенного уникальной NO-модулирующей активностью, – важный этап в расширении возможностей патогенетической терапии ЭГ, фармакологической модуляции функции эндотелия. Высокая клиническая и антигипертензивная эффективность небиволола при ЭГ продемонстрирована в многочисленных исследованиях [9, 10]. Вазопротективные эффекты небиволола, а именно улучшение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) у больных ЭГ отмечены в серии зарубежных и отечественных работ [11, 12, 13, 14].

Исследований по изучению фармакогенетических особенностей небиволола с учетом генетических полиморфизмов генов-кандидатов ЭГ ранее не проводилось. Для выяснения предпосылок изучения фармакогенетики небиволола следует рассмотреть некоторые патогенетические механизмы развития ЭГ. В последние годы пристальное внимание уделяется участию локальных механизмов регуляции кровообращения в развитии АГ, при этом важная роль отводится функции эндотелия артериального сосуда. По современным представлениям это реализуется за счет участия эндотелия в локальном превращении ангиотензина-I в ангиотензин-II, в повышенной инактивации брадикинина и нарушении синтеза эндотелий-релаксирующего фактора – NO [15]. Как известно, компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатoadренало-

вой системы непосредственно или опосредованно через сосудистый эндотелий участвуют в регуляции сосудистого тонуса. Повышение механической нагрузки на сосудистую систему вследствие повышенного АД и активизации факторов роста при АГ приводит к структурной перестройке артериальных сосудов, что проявляется сужением просвета и увеличением толщины его меди. Катехоламины, обладая трофической функцией, также стимулируют гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов [16]. Таким образом, наше внимание привлекло изучение взаимосвязи ДЭ и процессов сосудистого ремоделирования с генами-кандидатами, продукты, экспрессии которых связаны с регуляцией сосудистого тонуса эндотелием. Изученные нами гены-кандидаты ЭГ участвуют во всех вышеперечисленных звеньях патогенеза ЭГ. Так, ген eNOS экспрессирует синтез NO, гены ACE и AGT – ферменты и белки РААС, ген B2BKR – регуляцию каллекреин-кининовой системы, ген $\beta 2$ -адренорецептора ответственен за чувствительность рецептора к воздействию катехоламинов. Ген GNB3, экспрессирующий сигнальный G-белок, в свою очередь, участвует в регуляции Na^+ - H^+ -обмена в клетках, являющихся важными компонентами механизма передачи сигналов через клеточную мембрану.

В связи с вышеуказанным, следует отметить, что оптимизация фармакотерапевтического воздействия на звенья патогенеза ЭГ на молекулярно-генетическом уровне является перспективным направлением современной гипертензиологии. При этом изучение фармакогенетических особенностей антигипертензивных препаратов с учетом генетических полиморфизмов генов-кандидатов ЭГ, отличающихся расовой и этнической вариабельностью, выходит на первый план.

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты изучения фармакогенетических особенностей небиволола у 51 больного ЭГ показали высокую антигипертензивную эффективность препарата и неоднозначность в достижении оптимальной вазопротекции, зависящую от носительства генетических полиморфизмов. В частности, выявлено лимитирующее влияние «повреждающих» генотипов в достижении целевых уровней АД, нормализации ЭЗВД и достоверной динамики толщины КИМ. Наряду с этим показана высокая антигипертензивная эффективность и достоверная вазопротекция небиволола у лиц узбекской национальности, носителей 4b/4b генотипа гена eNOS, –9/–9 генотипа гена B2BKR, MM и MT генотипов гена AGT и Gln27Gln генотипа гена $\beta 2$ -AR. Однако, данное исследование имеет ряд ограничений, прежде всего в количестве исследуемых больных, в длительности исследования, что требует расширения последующих исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benjafeld A.V., Jeyasingam C.L., Nyholt D.R. et al. G-protein β_3 subunit gene (GNB3) variant in causation of essential hypertension. *Hypertension* 1998; 32:1094–1097.
2. Britten M.B., Schachinger V., Dimmeler S. et al. eNOS – polymorphism is associated with coronary endothelial dysfunction. *Eur. Heart J.* 1999; 20: Abstract 907: Suppl. P.144.
3. Castellano M., Muiesan M.L., Rizzoni D. et al. Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism and arterial wall thickness in a general population. *Circulation*.1995; 91:2721 – 4.
4. Bengtsson K., Orho-Melander M., Elander O.M. et al. β_2 -adrenergic receptor gene variation and hypertension in subjects with type 2 diabetes. *Hypertension*, 2001; 37:1303–1308.
5. Hixson J.E., Powers P.K. Detection and characterization of new mutations in the human angiotensinogen gene (AGT). *Hum Genet.* 1995;96 (1):110–2.
6. Gainer J.V., Brown N.J., Bachvarova M. Altered frequency of a promoter of the kinin B2receptor gene in hypertensive African-Americans. *Am J Hypertens.* 2000; 13:1268–1273.
7. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111–5.
8. Елисеева М.Р., Хамидуллаева Г.А., Срождинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж. и соавт. Молекулярно-генетические аспекты эссенциальной гипертензии. Ташкент, 2009. ИПАК Шарк. 269 с.
9. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Клиническая эффективность нового β -адреноблокатора небиволола у больных артериальной гипертензией (результаты многоцентрового исследования). *Кардиология* 9.–2000.С.27–32
10. Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Савченко С.В. Функционально-биохимическая характеристика вазодилатирующих эффектов небиволола у больных артериальной гипертензией. *Терапевт. арх.* – 2002. – №12. – С. 34–37.
11. Елисеева М.Р., Азимова Н.Н., Абдуллаева И.Н. Влияние длительной монотерапии небивололом на процессы ремоделирования миокарда и эндотелиальную функцию у больных эссенциальной гипертензией. Информационное письмо, 2002 г. №0007.
12. Хамидуллаева Г.А., Каримова И.А., Елисеева М.Р., Мухаммедов Р.С. Клиническая и органопротективная эффективность небиволола у больных эссенциальной гипертензией в зависимости от 4a/4b полиморфизма гена eNOS. *Журнал теоретической и клинической медицины* 2004, №3. С. 47–50.
13. Broeders A.W., Doevedans P.A., Bekkers B.C. et al. Nebivolol: a third generation β -blocker that augments vascular nitric oxide release. *Circulation.*–2000.– V. 102. P.677–683.
14. Y. Gao, T. Nagao, R. Bond et al. Nebivolol induces endothelium – depended relaxation of conine coronary arteries. *J. Card. Pharmacol.*–1991. №7. P.964–969
15. Dzau V.J. Tissue renin-angiotensin system: physiologic and pharmacologic implications. *Circulation.* – 1988. – №77 (suppl I).–11–113.
16. Berk B.C., Alexander R.W. Biology of the vascular wall in hypertension. In: Renner RM, ed. *The Kidney.* – Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. P.2049–2070.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМЛОДИПИНА В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

СРОЖДИНОВА Н.З.

Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан

Артериальная гипертензия (АГ) – чрезвычайно важная проблема здравоохранения большинства стран мира. Как и во многих государствах мира, более 26% взрослого населения нашей страны страдают АГ, однако лечение и адекватный контроль артериального давления (АД) остаются недостаточными [1]. Эти данные вызывают беспокойство, так как существуют неопровержимые доказательства практической важности снижения АД, способствующие уменьшению риска развития инфаркта миокарда на 20–25%, сердечной недостаточности – на 50% и инсульта – на 35–40% [2]. Связь между повышен-

ным АД и сердечно-сосудистым риском является сильной и постоянной, причем лица с высоким АД имеют более высокий риск неблагоприятного исхода. Основная цель лечения больных АГ – максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и увеличение продолжительности жизни [3].

Среди большого количества различных антигипертензивных препаратов, применяемых при АГ, группа антагонистов кальция (АК) занимает вполне достойное место. Широкое применение АК в клинической практике обусловлено их высокой антигипертензивной активностью, отсутствием не-



гативного влияния на метаболизм липидов, глюкозы, мочевой кислоты и достаточно хорошей переносимостью при правильном подборе доз. Среди АК особое внимание привлекает препарат 3-го поколения – амлодипин, который показан в качестве базисной антигипертензивной терапии. Основанием для широкого использования АК при АГ служит способность этих препаратов расслаблять гладкую мускулатуру стенок артерий мышечного типа и артериол и таким образом уменьшать общее периферическое сосудистое сопротивление [4,5].

Цель исследования. Оценка сравнительной антигипертензивной эффективности антагониста кальция амлодипина бесилат в форме «Нормадед» («Фармед саноат», Узбекистан) и «Нормодипин» («Геден Рихтер», Венгрия) у больных с эссенциальной гипертонией (ЭГ).

Материал и методы исследования. В исследование были включены 40 больных ЭГ I–II степени, средний возраст больных составил $56,2 \pm 11,3$ лет, средняя длительность заболевания – $7,1 \pm 6,2$ лет. Из обследуемых больных мужчины ($n=30$) составили 75%, женщины ($n=10$) – 25%. Средняя длительность АГ – $7,8 \pm 6,81$ лет. Больные были разделены на две группы: первая группа ($n=20$) получала препарат «Нормадед» («Фармед саноат», Узбекистан), вторая ($n=20$) – «Нормодипин» («Геден Рихтер», Венгрия). Начальная доза обоих препаратов составила 5 мг/сут. Доза препарата титровалась каждые 2 недели до достижения оптимальных значений АД ($<140/90$ мм рт.ст.). Обе группы

были сопоставимы по полу, возрасту и длительности заболевания. Оценивались гемодинамические показатели: систолическое и диастолическое артериальное давление (САД, ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС) в мин. Всем больным было проведено ЭКГ и СМАД.

Результаты исследования. Исходные значения САД и ДАД были сопоставимы в обеих группах (табл.1). Длительность терапии составила 4 недели: среднесуточная доза для «Нормадеда» – $7,9 \pm 2,6$ мг/сут., а для «Нормодипина» – $8,63 \pm 2,13$ мг/сут. При этом принимаемые дозы распределились следующим образом: в группе «Нормадеда» 5 мг – 8 пациентов (40%), 7,5 мг – 1 пациент (5%), 10 мг – 11 пациентов (55%), в группе «Нормодипина» 5 мг – 7 пациентов (35%), 7,5 мг – 3 пациента (15%), 10 мг – 10 пациентов (50%).

Следует сказать, что ни в одном случае не наблюдалось чрезмерных гипотензивных реакций. На фоне стабилизации АД отмечалось значительное улучшение общего клинического состояния, уменьшение головных болей, тяжести в затылке. Переносимость препаратов в целом была хорошей. В группе «Нормадеда» через неделю у 1 пациентки (5%) наблюдался отек голени, она была переведена на прием других антигипертензивных препаратов. В группе «Нормодипина» также у 1 пациента (5%) отмечались лодыжечные отеки, потребовавшие уменьшения дозы принимаемого препарата.

Таблица 1

Динамика показателей системной гемодинамики на фоне лечения

Параметры	«Нормадед»		«Нормодипин»	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
САД мм рт.ст.	$155,7 \pm 8,3$	$129,0 \pm 13,4^*$	$159,5 \pm 13,2$	$133,7 \pm 11,1^*$
ДАД мм рт.ст.	$97,9 \pm 6,5$	$83,2 \pm 6,3^*$	$102,5 \pm 9,2$	$88,0 \pm 6,9^*$
АДср. мм рт.ст.	$117,2 \pm 6,4$	$98,5 \pm 5,1^*$	$121,5 \pm 10,1$	$103,2 \pm 8,1^*$

Примечание: Результаты представлены в $M \pm SD$;

* $p=0,000$ достоверность различий между исходом и этапом лечения.

В обеих группах терапии ЧСС к концу периода наблюдения достоверно не менялось. Так, в группе «Нормадед» ЧСС на исходе составило $75,2 \pm 5,8$ уд/мин., в динамике $73,7 \pm 5,2$ уд/мин. ($p>0,05$). На фоне терапии «Нормодипином» – $80,90 \pm 8,32$ уд/мин. и $81,20 \pm 6,40$ уд/мин. соответственно ($p>0,05$).

При сравнительной оценке обеих групп терапии оказалось, что группы не отличаются друг от друга по степени снижения АД. Так, степень снижения (Δ) САД составила – $17,1 \pm 8,7\%$ в 1-й группе против – $15,91 \pm 6,51\%$ во второй ($p>0,05$); ДАД – $15,0 \pm 7,4\%$ против $13,64 \pm 8,69\%$ ($p>0,05$); а АДср – $15,9 \pm 2,0$ против $14,39 \pm 7,59$ ($p>0,05$).

Достижение целевых значений АД в обеих группах терапии было сопоставимым и не имело достоверных различий. В частности, целевые значения САД в 1-й группе пациентов были до-

стигнуты в 83%, во 2-й группе – в 85% случаев; ДАД в 1-й группе – в 76% против 75% во 2-й. Достижение же целевых значений САД и ДАД одновременно наблюдалось в 69% случаев у пациентов 1-й группы и в 65% случаев – у пациентов 2-й группы.

Таким образом, результаты проведенного тестирования препарата «Нормадед» («Фармед саноат») показали высокую антигипертензивную эффективность при монотерапии. В целом отмечена хорошая переносимость терапии, развитие побочного эффекта в виде лодыжечного отека наблюдается лишь в 5% случаев.

Для оценки влияния терапии на суточный профиль АД у всех больных проводилось СМАД. По исходным значениям характеров СМАД группы больных оказались сопоставимыми (табл. 2).

В целом по группам было характерно превышение показателей АД по сравнению с нормативными значениями средних суточных, дневных и ночных параметров САД и ДАД, имело место высокая вариабельность САД и ДАД в течение суток, значительное снижение показателей степени ночного снижения (СНС) САД и ДАД.

На фоне обоих режимов терапии к концу 4 недели отмечены высокодостоверная положительная динамика основных параметров СМАД с нор-

мализацией средних значений САД и ДАД в дневные часы, значительная коррекция САД и ДАД в период сна. Достоверно снизились все индексы давления. Отмечена полная нормализация вариабельности САД и ДАД в течение суток.

Наряду с положительной динамикой основных параметров СМАД прослеживалась позитивная тенденция в отношении прироста СНС САД, однако не носившая достоверный характер, при этом СНС оставалась ниже рекомендуемых значений.

Таблица 2

Динамика параметров СМАД у больных ЭГ в процессе лечения

Параметры	1 группа «Нормадед» (n=20)			2 группа «Нормодипин» (n=20)		
	до лечения	P	после лечения	до лечения	P	после лечения
Ср.сут.САД	148,0±9,6	0,000	124,2±12,4	151,6±10,6	0,000	131,3±9,0
Ср.сут.ДАД	97,2±6,6	0,000	83,9±10,7	102,1±9,7	0,000	85,7±8,8
Ср.сут.АД	111,6±6,8	0,000	91,6±10,8	116,9±10,8	0,000	100,5±8,7
Ср.дСАД	149,9±7,8	0,000	122,2±13,4	154,0±10,5	0,000	133,7±10,3
Ср.дДАД	103,8±5,8	0,000	79,3±10,9	105,6±9,9	0,000	88,5±9,7
Ср.нСАД	138,9±14,5	0,000	114,2±10,3	141,6±12,8	0,000	123,3±10,0
Ср.нДАД	89,1±11,6	0,000	73,9±11,1	93,0±9,6	0,000	78,5±8,3
ИН дСАД%	65,6±21,4	0,000	24,6±15,5	78,3±22,3	0,000	34,3±24,6
ИН дДАД%	71,0±16,0	0,000	33,2±28,1	82,5±18,7	0,000	44,9±30,6
ИН нСАД%	78,6±26,8	0,000	49,6±25,3	82,6±22,4	0,000	57,8±29,0
ИН нДАД%	80,8±20,9	0,000	68,9±33,9	86,3±20,0	0,000	72,1±25,0
Вар.дСАД	15,5±3,5	0,000	10,9±2,2	16,3±3,9	0,000	12,2±2,9
Вар.дДАД	14,4±3,8	0,000	9,1±1,9	15,5±4,5	0,000	11,2±3,9
Вар.нСАД	13,9±4,4	0,005	11,3±1,7	14,3±3,8	0,005	11,6±3,1
Вар.нДАД	12,8±3,4	0,000	10,5±1,5	13,4±3,5	0,000	9,4±2,4
Вар.сут.САД	15,5±3,7	0,000	11,6±2,5	17,0±3,6	0,000	13,3±2,7
Вар.сут.ДАД	14,8±3,5	0,000	9,9±1,8	16,3±4,0	0,000	12,0±3,1
СНС САД%	5,9±8,7	нд	7,3±3,7	7,9±5,4	нд	7,6±5,6
СНС ДАД%	8,9±9,7	нд	10,9±4,6	11,9±6,7	нд	11,0±5,8

Результаты и обсуждение. АК 3-го поколения амлодипин наиболее успешно прошел всестороннее изучение во многих клинических исследованиях. Так, в плацебо-контролируемом исследовании TOMHS [6] обнаружено, что при АГ амлодипин вызывал более значительное снижение систолического АД, чем ацебутолол, доксасозин, хлорталидон и эналаприл, и более значительное снижение диастолического АД, чем плацебо.

В сравнительном исследовании ALLHAT [7] у больных АГ амлодипин по влиянию на частоту основных изучавшихся осложнений (смерть от ИБС + нефатальный инфаркт миокарда) не отличался от хлорталидона, а в плане профилактики инсульта был несколько более эффективен. У больных, получавших амлодипин, частота инсульта была в среднем на 7% ниже, чем у получавших хлорталидон, причем у женщин – на 16% ниже. В исследовании ALLHAT сахарный диабет при лечении амлодипином развивался достоверно реже, чем при лечении хлорталидоном (9,8% против 11,6%). Это означает, что у больных с метаболическим синдромом для длительной терапии АГ предпочтительнее использовать амлодипин, а не хлорталидон.

В крупном рандомизированном исследовании ASCOT-BPLA [8] у 19257 больных АГ сравнива-

ли кардиопротективную эффективность терапии, основанную на использовании амлодипина, и терапии, основанной на использовании атенолола. АД в группе больных, которые получали терапию, основанную на использовании амлодипина, было в среднем на 2,7/1,9 мм рт.ст. ниже, чем в группе больных, которые получали терапию, основанную на использовании атенолола. Первичная конечная точка при лечении амлодипином достигалась на 10% реже, чем при лечении атенололом. В группе больных, которые получали терапию, основанную на использовании амлодипина, общая смертность была на 11% ниже ($p=0,0247$), смертность от сердечно-сосудистых причин – на 24% ниже ($p=0,0010$) и частота инсультов – на 23% ниже ($p=0,0003$), чем у больных, которые получали терапию, основанную на использовании атенолола.

Кроме того, в ряде крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований амлодипин демонстрировал способность уменьшать протеинурию на фоне снижения давления [9,10]. При терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов, находящихся на гемодиализе, амлодипин способствовал снижению уровня смертности от сердечно-сосудистых осложнений [11].



В исследовании PREVENT амлодипин уменьшал интимомедиальный слой сонных артерий у пациентов с ИБС, что ассоциировалось с уменьшением риска развития мозгового инсульта и инфаркта миокарда. Применение амлодипина способствовало уменьшению темпов прогрессирования атеросклеротического процесса в сонных артериях по сравнению с плацебо. У пациентов из группы амлодипина на 35% снизилось количество несмертельных сердечно-сосудистых осложнений, смертность уменьшилась на 31% [12].

В исследовании CAMELOT на фоне приема амлодипина отмечено снижение АД на 5/3 мм рт. ст., при этом частота развития сердечно-сосудистых осложнений уменьшилась на 31% по сравнению с группой плацебо, а частота инсульта или транзиторного нарушения мозгового кровообращения снизилась на 50,4%. В группе больных, получав-

ших амлодипин, наблюдалась отчетливая тенденция замедления развития атеросклероза. Выявлена зависимость между степенью снижения уровня АД и уменьшением прогрессирования атеросклероза [13,14].

ВЫВОДЫ

1. Терапия «Нормадедом» у больных ЭГ I–II ст. характеризуется высокой антигипертензивной эффективностью с достижением целевых значений АД у 69% больных и нормализацией суточного профиля АД.

2. Клиническая эффективность применения «Нормадеда» у больных ЭГ I–II ст. сопоставима с таковой на фоне терапии «Нормодипином» как по выраженности антигипертензивного влияния, так и хорошей переносимости лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Collins R., Peto R., Mac Mahon S., Hebert P. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet*.– 1990.– №335. – P. 827–838.
- Mancia G., G.de Backer, Dominiczak A., Cifkova R. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) *Journal of Hypertension* 2007, 25:1105–1187.
- Мамутов Р.Ш. Исследования по профилактике сердечно-сосудистых и некоторых заболеваний в Узбекистане. Автореферат диссертации на соискание ученой степени д.м.н. Бишкек, 1992 г., 46стр.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция. –М.: АОЗТ Информатик, 1999. – 176 с.
- Маколкин В.И. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии. *PMЖ* 2003; том 11, №9.
- Neaton J.D., Grimm R.H., Prineas R.J et al. Treatment of Mild Hypertension Study: final results – *JAMA*, 1993; 270: 713–724.
- The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). – *JAMA*, 2000; 283: 1967–1975.
- Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an Antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendrofluzide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT–BPLA): a multicentre randomized controlled trial. – *Lancet*, 2005; 366: 895–906.
- Wright J.T.Jr., Agodoa L., Contreras G. et al. Successful blood pressure control in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med* 2002; 162 (14): 1636–43.
- Ogihara T., Nakao K., Fukui T. et al. The optimal target blood pressure for antihypertensive treatment in Japanese elderly patients with high-risk hypertension: a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial. *Hypertens Res* 2008; 31 (8): 1595–601.
- Tepel M., Hopfenmueller W., Scholze A. et al. Effect of amlodipine on cardiovascular events in hypertensive haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (11): 3605–12.
- Walter M.F., Jacob R.F., Bjork R.E. et al. Circulating lipid hydroperoxides predict cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease: the PREVENT study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (12): 1196–202.
- Sipahi I., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al. Effects of normal, pre-hypertensive and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (4): 833–8.
- Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292 (18): 2217–25.

ОСОБЕННОСТИ ДОЗИРОВАНИЯ НЕФРАКЦИОНИРОВАННОГО ГЕПАРИНА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

НИКИШИН А.Г., АБДУЛЛАЕВА С.Я.

Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ДОЗИРОВАНИЯ НЕФРАКЦИОНИРОВАННОГО ГЕПАРИНА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Никишин А.Г., Абдуллаева С.Я.

Цель. Определение эффективности и безопасности внутривенной инфузии нефракционированного гепарина у больных острым коронарным синдромом с диабетической нефропатией

Методы. Обследованы 164 больных острым коронарным синдромом. Больные были разделены на 3 группы в зависимости от наличия диабета и дисфункции почек (по уровню скорости клубочковой фильтрации). В 1 группу (n=54) вошли пациенты с диабетом и СКФ < 60 мл/мин./1,73 м², во 2 группу (n=57) – с диабетом и СКФ > 60 мл/мин./1,73 м². 3 группа – контроль – пациенты без диабета и дисфункции почек. Изучалась динамика изменения показателей активированного частичного тромбопластинового времени и доз гепарина при 48-часовом введении НФГ в начальной дозе 1000 ЕД/час.

Результаты. При СКФ менее 60 мл/мин для достижения целевого уровня АЧТВ (50–100 сек.) требуются более высокие дозы гепарина и более длительный период времени (P=0,0001) по сравнению с больными без данной патологии. Ограничение максимально вводимой первой дозы гепарина в 1000 МЕ/ч., приводит к замедлению достижения терапевтического диапазона АЧТВ. Во 2-й и 3-й группах не была достигнута вычисленная по массе тела доза гепарина, потому в этих группах отмечалось выпадение АЧТВ из терапевтического диапазона.

Заключение. Рекомендованные в международных руководствах дозировки НФГ не позволяют достигать целевых значений АЧТВ у больных диабетической нефропатией в течение 36 часов от начала терапии, поэтому весо-зависимый подход к дозированию НФГ, без учета пороговой дозировки в 1000 МЕ/ч, при ОКС с диабетической нефропатией, является оптимальным.

К л ю ч е в ы е с л о в а: острый коронарный синдром, диабетическая нефропатия, инфузия нефракционированного гепарина

SUMMARY

FEATURES OF DOSING OF UNFRACTIONATED HEPARIN IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY

Nikishin A.G. Abdullaeva S.Ya.

The purpose: definition of efficiency and safety of intravenous infusion of unfractionated heparin at patients with acute coronary syndrome and diabetic nephropathy

Methods: It is surveyed 164 patients with acute coronary syndrome. Patients have been divided into 3 groups depending on presence of a diabetes and dysfunction of kidneys (on a level of glomerular filtration rate). 1 group (n=54) included patients with a diabetes and GFR <60 ml/mines/1,73 m², into 2 group (n=57) – with diabetes and GFR> 60 ml/mines/1,73 m². 3 group, the control – patients without diabetes and dysfunction of kidneys. Changes of parameters of activated partial thromboplastin time and dozes of heparin was studied at 48 hour introduction UFH in an initial doze 1000 ME/hour.

Results: At GFR less than 60 ml/mines for achievement of target level APTT (50–100 sek.), in comparison from patients without the given pathology, higher dozes of heparin and longer period of time are required. (P=0,0001). Restriction of as much as possible entered first doze of heparin in 1000 ME/h, leads to delay of achievement of therapeutic range APTT. In 2-nd and 3-rd groups the doze heparin, therefore in these groups loss APTT from a marked therapeutic range has not been reached calculated on weight of a body.

The conclusion: dosages of UFH, recommended in the international manuals do not allow to reach target values APTT at patients with diabetic nephropathy within 36 hours from the beginning of therapy, therefore, the weight-dependent the approach to batching UFH, without taking into account a threshold dosage in 1000 ME/h, at ACS with diabetic nephropathy, is optimum.

Key words: acute coronary syndrome, diabetic nephropathy, infusion of unfractionated heparin

Одним из распространенных осложнений длительно текущего диабета является нефропатия, влияние которой на течение сердечно-сосудистых нарушений внимательно изучается в последние годы. В многочисленных исследованиях четко доказано, что почечная дисфункция – независимый предиктор кардиоваскулярной заболе-

ваемости и смертности [1, 2]. При этом достижение целевого уровня гипокоагуляции по уровню активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) на фоне рекомендованной дозировки 1000 ЕД/час часто является трудной задачей. Это связано с особенностями фармакодинамики нефракционированного гепарина (НФГ) при



различных сопутствующих состояниях [3]. Показано, что поражение почек существенно изменяет действие многих антитромботических препаратов, в частности гепаринов [4], блокаторов рецепторов GPIIb/IIIa [5]. В Узбекистане еще слабо исследована методика в/в введения гепарина при ОИМ, особенно у больных с сопутствующей патологией почек. В этой связи представляется интересным изучение динамики АЧТВ при 48-часовой инфузии НФГ у больных острым коронарным синдромом ОКС с диабетической нефропатией (хроническая болезнь почек 2–3 степени).

Материал и методы исследования. В исследование включены 164 больных обоего пола, поступивших в отделение кардиореанимации с острым коронарным синдромом с трансформацией в острый инфаркт миокарда. Всем больным проводилась стандартная терапия ОИМ – ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг/сут., клопидогрель (плавикс) в дозе: в первые сутки 300 мг, а далее по 75 мг/сут., в/в инфузия гепарина с переходом на подкожное введение НФГ в дозе 30 тыс. ЕД/сут., симвастатин (зокор) 20 мг/сут., бисопролол 5–10 мг/сут., амлодипин 5–10 мг/сут., нитраты и анальгетики по необходимости, а также у больных с СД 2 типа проводилась гипогликемическая терапия под контролем уровня глюкозы в крови. Больные были разделены на три группы в зависимости от наличия диабета и нарушенной функции почек (скорость клубочковой фильтрации, вычисляемая по формуле Cockcroft [6], менее 60 мл/мин./1,73 м²). В первую группу (n=54) вошли пациенты с сахарным диабетом 2 типа и СКФ < 60 мл/мин./1,73 м², во вторую группу (n=57) вошли пациенты с СД и СКФ > 60 мл/мин./1,73 м². Третья группа была контрольной, в нее входили пациенты без СД, с СКФ > 60 мл/мин./1,73 м². Методика введения нефракционированного гепарина: болюс не более 5000 МЕ с последующей инфузией 15 МЕ/кг/ч., но не бо-

лее 1000 МЕ/ч. Для в/в дозирования гепарина использовалась стандартная номограмма [7].

Критерии исключения больных из исследования:

1. Наличие тяжелой соматической патологии, способной вызвать нарушения свертываемости крови (онкозаболевания, цирроз печени, гемофилия).
2. Наличие острой сердечной недостаточности 3–4 класса по киллип, хронической сердечной недостаточности III–IV ФК NYHA.
3. Противопоказания к проведению гепаринотерапии.

Оценивались госпитальные исходы: развитие и сохранение РПС в госпитальном периоде, рецидивы и отдаленные исходы: сохранение стенокардии в течение 6 месяцев после выписки. Клиническая картина оценивалась по следующим критериям: смерть, сохранение симптоматики, реинфаркт, госпитализация в связи с сердечно-сосудистыми событиями, кровотечение (оценивалось по схеме GUSTO для больных ОКС), сохранение стенокардии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи компьютерной программы «Биостатистика v4.03». Достоверность различий количественных показателей определялась по методу Вилкоксона для несвязанных диапазонов. Для качественных значений использовался точный критерий Фишера – Ирвина. Различия между группами считали статистически значимыми при P<0,05.

Результаты исследования. Две группы были сопоставимы по основным демографическим и клиническим показателям. Средний возраст пациентов первой и второй групп составил 63,6±8,18 и 64,1±7,9 лет соответственно. Мужчины составили 33,3% и 68,4% (p=0,051), ОИМ был диагностирован у 55,5% и 68,4% (p=0,601) больных соответственно. По частоте сопутствующих заболеваний группы не различались.

Таблица 1

Исходные характеристики

Исходные характеристики	1 группа	2 группа	Контроль
Количество	54	57	53
Возраст (в среднем)	67	63,8	55,18
Мужчины	18 (33,3%)	39 (68,4%)	28 (52,8%)
Женщины	36 (66,7%)	18 (31,6%)	25 (47,2%)
ОКС с элевацией ST	21 (38,9%)	30 (52,6%)	19 (35,8%)
ОКС без элевации ST	33 (61,1%)	27 (47,4%)	34 (64,2%)
ОИМ при выписке	30 (55,6%)	39 (68,4%)	24 (45,3%)
Сахарный диабет	54 (100%)	57 (100%)	0 (%)
Хроническая сердечная недостаточность II ФК при выписке	51 (94,4%)	48 (84,2%)	46 (86,8%)
Гипертоническая болезнь [^]	45 (83,3%)	41 (71,9%)	38 (71,7%)
Расчетная доза нефракционированного гепарина при инфузии	1115,85 МЕ/ч	1297,95 МЕ/ч	1366,53 МЕ/ч
Масса тела (в среднем)	74,39	86,53	91,09

Примечание: ^ достоверные различия между 2 и 3 группами.

Сравнительная характеристика клинических исходов в группах, представлена в табл. 2. Анализ полученных данных показывает, что в первой группе у 6 (11,1%), а во второй группе у 3 (5,2%) больных развился реинфаркт ($\chi^2=0,460$; $P=0,466$). В течение госпитального периода в первой группе у 15 (27,7%), а во второй группе у 21 (36,8%) больных сохранялась стенокардия ($\chi^2=0,269$; $P=0,591$). В течение 6 месяцев после выписки в первой группе – 18 (31,6%) больных и во второй – 21 (36,8%) больного беспокоили приступы стенокардии

($\chi^2=0,007$; $P=0,935$). В госпитальном периоде в первой группе было отмечено 3 (5,5%) смертельных исхода, а во второй группе ни одного. В госпитальном периоде, не было отмечено ни одного случая кровотечения во всех трех группах, а в течение 6 месяцев после выписки во второй группе было 3 (5,25%) случая кровотечения, а в контрольной группе 2 (3,78%). ($\chi^2=0,010$; $P=0,921$). Случаи ОНМК/ТИА не встречались, также не наблюдалось иных побочных явлений на фоне терапии высокими дозами статинов и клопидогреля.

Таблица 2

Клинические исходы в группах

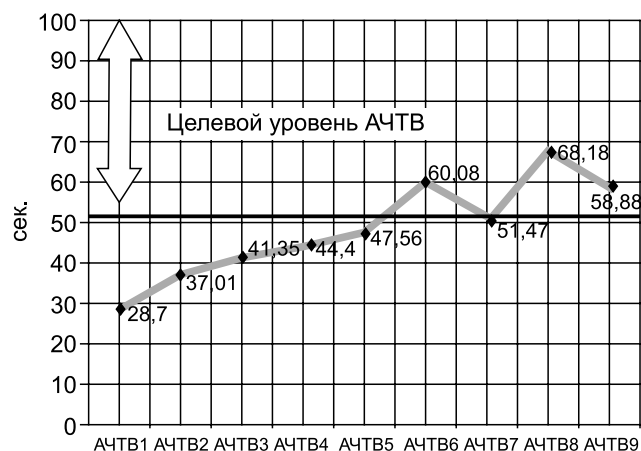
Клинические исходы	Госпитальные			В течение 6 месяцев		
	1 группа (n=54)	2 группа (n=57)	Контроль (n=53)	1 группа (n=54)	2 группа (n=57)	Контроль (n=53)
Смерть	3 (5,5%)	0 (0%)	2 (3,77%)	3 (5,5%)	3 (5,25%)	2 (3,77%)
Реинфаркт	6 (11,1%)	3 (5,2%)	0 (0%)	6 (11,1%)	9 (15,78%)	2 (3,77%)
Повторная госпитализация	–	–	–	15 (27,7%)	3 (5,25%)	9 (17%)
Кровотечение	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (5,25%)	2 (3,78%)
Сохранение стенокардии	15 (27,7%)	21 (36,8%)	18 (33,9%)	18 (31,6%)	21 (36,8%)	14 (26,4%)
Комбинированная точка (смерть + реинфаркт + сохранение стенокардии)	24 (44,4%)	24 (42,1%)	20 (37,7%)	37 (68,5%)	32 (56,1%)	18 (34%)

Отсутствие достоверности в различиях объясняется, прежде всего, малым количеством больных. С другой стороны, сходные показатели госпитальных исходов в таких тяжелых группах, как пациенты с почечной патологией на фоне диабета в сравнении с контролем при отсутствии активных кровотечений

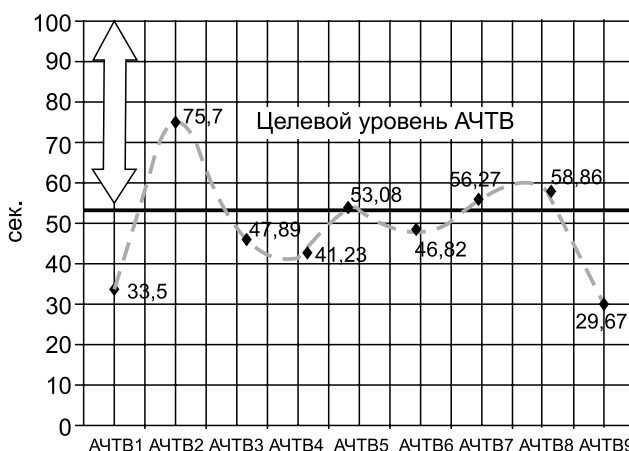
могут рассматриваться как обнадеживающая тенденция.

Результаты изучения влияния пониженной функции почек на динамику показателей АЧТВ при 48-часовом введении гепарина в начальной дозе 1000 ЕД/час показаны на графике 1.

Динамика показателя АЧТВ в группе СКФ <60 мл/мин.



Динамика показателя АЧТВ в группе СКФ >60 мл/мин.



Динамика показателя АЧТВ в контрольной группе

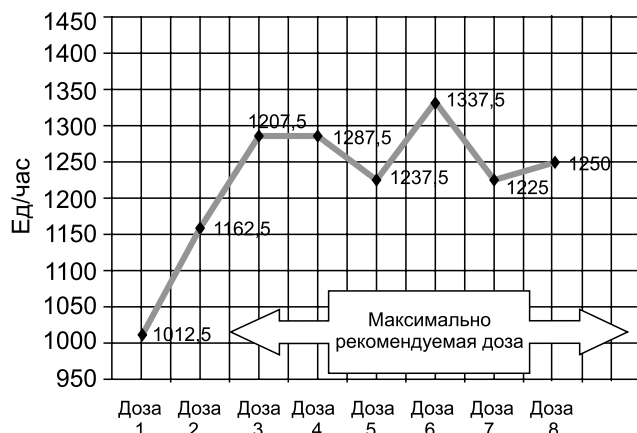


График 1. Динамика АЧТВ и доз гепарина.

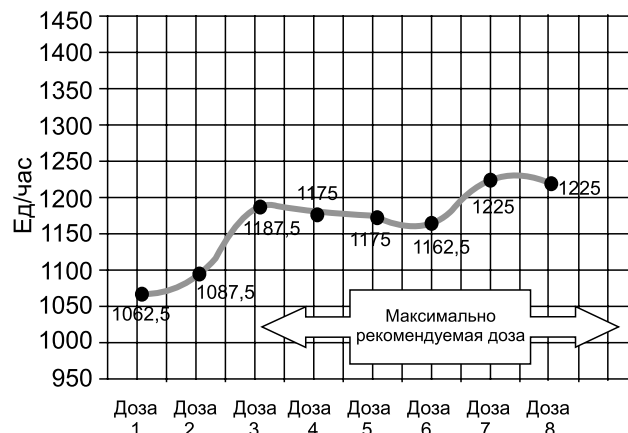
Также была прослежена динамика изменения доз гепарина (график 2). Начиная со 2-го введения, можно наблюдать плавное увеличение потребности в гепарине. Выравнивание отмечается только на 7-й дозе, однако, необходимость введения сравнительно более высоких доз гепарина сохраняется до конца 48 часов в/в инфузии. Различия носили достоверный характер в 4 случаях (доза 1, доза 2, доза 4, доза 6). Анализ показал, что при СКФ менее 60 мл/мин. для достижения це-

левого уровня АЧТВ (увеличение АЧТВ в 1,5 –2,5 раза от исходного) требуются более высокие дозы гепарина и более длительный период времени. В этой группе целевые значения АЧТВ были получены только к концу первых 24 часов (АЧТВ 4), в то время как во второй группе этого удалось добиться с первого введения (АЧТВ 1). Различия носили достоверный характер в 3 случаях (АЧТВ 2, АЧТВ 6 и АЧТВ 9).

Режим дозирования НФГ при СКФ <60 мл/мин.



Режим дозирования НФГ при СКФ >60 мл/мин.



Режим дозирования НФГ в контрольной группе

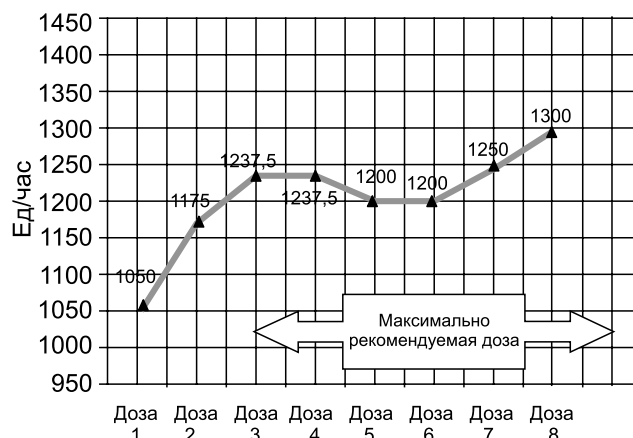


График 2. Режим дозирования НФГ в группах.

В целом изменение уровня АЧТВ соответствует изменению вводимой дозы гепарина, однако пары графиков полностью не совпадают. В первой группе для достижения терапевтического диапазона АЧТВ (1А) потребовалось довольно резкое увеличение дозы гепарина, что отражено на графике (1В), то же можно сказать о второй и третьей группах. Это показывает, что ограничение максимально вводимой первой дозы гепарина в 1000 МЕ/ч, приводит к замедлению достижения терапевтического диапазона АЧТВ. В табл. 1 включена теоретическая доза гепарина (ТДГ), выведенная с уче-

том средней массы тела больных. В первой группе ТДГ была превышена практически при втором введении гепарина, хотя терапевтический диапазон был достигнут только на 2-е сутки. Во второй группе, несмотря на быстрое достижение терапевтического диапазона, график АЧТВ имеет волнообразный характер, то достигая искомых значений, то снова опускаясь ниже 50 сек. В третьей группе АЧТВ увеличивалось медленно и вошло в терапевтический диапазон лишь к середине 2-х суток. Снижения АЧТВ здесь не отмечалось. Во второй и третьей группах ТДГ не была достигнута.

Именно с низкими дозами гепарина мы связываем медленное достижение, а также выпадение из терапевтического диапазона во второй и третьей группах. Оптимальное дозирование НФГ изучено также в рандомизированном контролируемом исследовании GUSTO-IIb, где НФГ вводился в/в в течение 72 ч пациентам с ОКС. В нем выявлена тесная корреляция уровня АЧТВ с весом и сделан вывод, что весо-зависимый подход к дозированию гепарина при ОКС является оптимальным.

Обсуждение. Выбор медикаментозной стратегии у больных ОИМ на фоне сахарного диабета, осложненного диабетической нефропатией, всегда связан с некоторыми противоречиями. Очевидно, что эта категория больных относится к группе высокого риска неблагоприятных исходов, а значит требует максимально агрессивной стратегии антитромботической терапии. Исследований по изучению влияния умеренной дисфункции почек на течение и исходы ОКС очень мало, хотя эта категория больных очень многочисленна [8]. В Третьем Исследовании (National Health And Nutrition Examination Survey) [9] показано, что уровень креатинина $>1,5$ мг/дл (132,6 ммоль/л) имеют 9,74 % мужчин и 10,78 % женщин. Доказаны 4 причины, которые могут объяснить, почему пациенты с хронической болезнью почек имеют худшие исходы кардиоваскулярных заболеваний: 1) наличие таких сопутствующих состояний, как диабет и ХСН; 2) терапевтический нигилизм; 3) токсическое воздействие терапии; 4) особые биологические и патофизиологические факторы при патологии почек. Причина токсического воздействия антитромботических препаратов, увеличивающих риск кровотечений, вероятно, кроется в способности уремии вызывать нарушения активности тромбоцитов. Ведение больных с ОКС на фоне патологии почек сходно с общими рекомендациями, за некоторыми исключениями. Аспирин рекомендован, хотя специальные исследования его эффективности и безопасности у больных с патологией почек нет. Нефракционированный гепарин имеет преимущества перед низкомолекулярными гепаринами, которые могут накапливаться при почечной недостаточности и для которых нет достаточной доказательной базы. С другой стороны, в руководствах [10] подчеркивается необходимость уменьшения дозировок различных групп препаратов, в том числе гепаринов, в зависимости от уровня СКФ, что может сказаться на эффективности лечения. Эффективные дозировки, контроль и безопасность инфузионного назначения гепарина имеют крайне слабую доказательную базу, однако у больных с низким уровнем СКФ фактически препаратом выбора становится нефракционированный гепарин.

При использовании гепарина предпочтительными являются весо-зависимые дозировки, в частности потому, что они более индивидуализированы.

Именно весо-зависимые номограммы включены в Американские руководства по лечению пациентов с нестабильной стенокардией 1994–2002 гг. [11, 12, 13] и острым инфарктом миокарда [14]. Установленный в руководствах максимально допустимый предел дозирования в 1000 МЕ/ч не всегда оправдан у больных с повышенной массой тела (ИМТ ≥ 25 кг/м²), особенно у больных с СКФ <60 мл/мин./1,73 м². Однако безопасность применения должна сочетаться с достаточной эффективностью. В нашей работе продемонстрировано, что назначение НФГ в рекомендованных международных схемах не всегда приводит к достижению необходимого уровня АЧТВ в первые 24–30 часов, и это особенно выражено у пациентов с патологией почек (при СКФ менее 60 мл/мин.), значительной части больных требуется большая доза НФГ (примерно 1200–1300 ЕД/час). На 2-е сутки введения гепарина колебания АЧТВ выше чем в других группах, что может указывать на эффект кумуляции. Характерно, что средние дозы НФГ в данной группе через 24 часа достоверно выше, чем во второй группе. В целом необходимо отметить, что у больных без выраженной патологии почек даже на фоне диабета достижение целевых значений АЧТВ и подбор дозы проводится легче, чем при наличии патологии почек, хотя средние дозировки также значительно превышают рекомендованные. В связи с медленным достижением терапевтического уровня АЧТВ и замедлением выведения гепарина у больных со сниженной функцией почек, возможно в данном случае, оптимальным будет весо-зависимое введение гепарина, без учета пороговой дозировки в 1000 МЕ/ч в первые сутки со снижением дозировок на 2-е сутки под контролем АЧТВ.

ВЫВОДЫ

1. Достижение целевого уровня АЧТВ (увеличение АЧТВ в 1,5–2,5 раза от исходного) у больных ОИМ на фоне сахарного диабета и особенно при снижении функции почек на фоне инфузии нефракционированного гепарина значительно затруднено по сравнению с больными без данной патологии.

2. При диабетической нефропатии (СКФ менее 60 мл/мин.) для достижения целевого состояния гипокоагуляции по данным АЧТВ требуются достоверно более высокие дозы гепарина и более длительный период времени.

3. Рекомендованные в международных руководствах дозировки нефракционированного гепарина не позволяют достигать целевых значений АЧТВ у больных диабетической нефропатией в течение 36 часов от начала терапии, что возможно увеличивает риск реинфаркта, поэтому при СКФ менее 60 мл/мин. весо-зависимый подход к дозированию гепарина при ОКС является оптимальным.



ЛИТЕРАТУРА

1. Johnston N., Dargie H., Jardine A. Diagnosis and treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Heart* 2008; 94: 1080–1088.
2. Elsner D. How to diagnose and treat coronary artery disease in the uremic patient: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1103–1108.
3. Reddan D.N., O'Shea J.C., Sarembock I.J., et al. Treatment effects of eptifibatid in planned coronary stent implantation in patients with chronic kidney disease (ESPRIT Trial) *Am J Cardiol* 2003;91:17–21.
4. McCullough P.A., Soman S.S., Shah S.S., et al. Risks associated with renal dysfunction in the coronary care unit. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 679–684.
5. Jones C.A., McQuillan G.M., Kusek J.W., et al. Serum creatinine levels in the US population: third national health and nutrition examination survey. *Am J Kidney Dis*. 1998; 32: 992–999.
6. K/DOQI Клинические практические рекомендации по хроническому заболеванию почек: оценка, классификация и стратификация. Часть 5. Значение лабораторных измерений для клинической оценки заболевания почек. Положение 4. расчет СКФ.
7. Hirsh J., Anand S.S., Halperin J.L., Fuster V. Guide to Anticoagulant Therapy: Heparin. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21: e9–e33.
8. Sica D: The implications of renal impairment among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2002; 14 (Suppl B):30B.
9. National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:Suppl 1 : S1–S266
10. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909–2945.
11. Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G., Anand S.S., Halperin J.L., Raschke R., Grander C., Ohman E.M., Dalen J.E. Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin. Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing, Monitoring, Efficacy, and Safety. In: Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2001; 119:64S–94 S.
12. Braunwald E. et al. ACA/ACC 2002 Guideline Update for the Management of Patients with Unstable Angina and Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Unstable Angina). American College of Cardiology -www.acc.org
13. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W., et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2000; 102:1193–209.
14. Ryan T.J., Antman E.M., Brooks N.H., et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 890–911.

АНГИОПЛАСТИКА И СТЕНТИРОВАНИЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ РАННЕЙ ПОСТИНФАРКТНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

ЗУФАРОВ М.М., ИСКАНДАРОВ Ф.А., АХМЕДОВ Х.А., АЛИМОВ Д.А., САЛАХИТДИНОВ Ш.Н., ХОДЖАЕВА Э.М.

Республиканский специализированный центр хирургии им. акад. В. Вахидова, г. Ташкент. Узбекистан

РЕЗЮМЕ

АНГИОПЛАСТИКА И СТЕНТИРОВАНИЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ РАННЕЙ ПОСТИНФАРКТНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Зуфаров М.М. с соавт.

Проанализированы результаты эндоваскулярных вмешательств у 184 пациентов с ранней постинфарктной стенокардией в возрасте от 42 до 72 лет (сред. $53 \pm 4,7$ лет). Стентирование коронарных артерий произведено у 184 (100%) пациентов, в т.ч. стентирование одной артерии – у 87 (47,3%), двух артерий – у 83 (45,1%), трех артерий – у 14 (7,6%). У 168 (91,3%) пациентов выполнена полная реваскуляризация (ангиопластика и стентирование всех сосудов со значимым поражением), у 16 (8,7%) – только симптом зависимой артерии. У всех 86 (46,7%) пациентов с окклюзией коронарной артерии удалось провести реканализацию сосуда с последующей ангиопластикой и стентированием. Прямое стентирование выполнено у 128 (69,6%) пациентов, у 56 (30,4%) – предилатация с последующим стентированием пораженного участка.

На основе анализа ближайших и отдаленных результатов сделаны выводы о том, что ранняя постинфарктная стенокардия является прямым показанием к коронарографии и, при возможности, эндоваскулярной реваскуляризации, которая приводит к стабилизации клинического состояния, улучшению прогноза и качества жизни пациентов, а также к статистически достоверному улучшению анатомо-функциональных параметров левого желудочка.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ранняя постинфарктная стенокардия, коронарные артерии, коронарная ангиопластика, стентирование.

РЕЗЮМЕ

ИНФАРКТДАН КЕЙИНГИ ЭРТА СТЕНОКАРДИЯЛИК БЕМОРЛАРГА ЮРАК ТОЖ ТОМИРЛАРИНИ АНГИОПЛАСТИКА ВА СТЕНТЛАШ АМАЛИЕТЛАРИ МАКОЛАСИГА

Зуфаров М.М. ва ҳаммуаллифлар

184 та инфарктдан кейинги эрта стенокардиялик 42 дан 72 ёшгача бўлган беморларда бажарилган эндоваскуляр амалиётлар натижалари таҳлил қилинди. 184 та (100%) беморда тож томирларини стентлаш амалиёти бажарилди, шундан 87 (47,4%) беморда 1 та тож томирга, 83 (45,1%) беморда 2 та тож томирларга, 14 (7,6%) беморда 3 та тож томирларга стент қўйилди. 168 (91,3%) беморда тўлиқ реваскуляризация (ҳамма аҳамиятли торайган тож томирларида ангиопластика ва стентлаш амалиёти), 16 та (8,7%) беморда эса фақат симптомга сабаб бўлган томирларда бажарилди. 86 та (46,7%) окклюзиялик беморларда тож томирлар реканализацияси ва уларни стентлаш амалиёти қилинди. 128 (69,6%) беморда тож томирларнинг тўғри стентлаш ва 56 (30,4%) беморда ангиопластикадан сўнг стентлаш амалиёти бажарилди.

Яқин ва узоқ муддатдаги натижалар таҳлилларига асосланиб инфарктдан кейинги эрта стенокардиянинг даволаш эндоваскуляр усули беморларнинг клиник стабилизациясига, ҳаёт сифати яхшиланишига, чап қоринчадаги анатом-функционал ҳолатининг яхшиланишига олиб келади, деган хулоса қилинди.

Калит сузлар: юрак ишемик касаллиги, инфарктдан кейинги эрта стенокардия, тож томирлар, тож томирлар ангиопластикаси, стентлаш.

Ранней постинфарктной стенокардией (РПС) обозначается стенокардия, развивающаяся в течение первых четырех недель после развития острого инфаркта миокарда (ОИМ). РПС относится к категории нестабильной стенокардии и является неблагоприятным прогностическим признаком течения заболевания. Она возникает в 37–41% случаев после ОИМ без зубца Q, в 14–25% случаев – с зубцом Q [7,12,6,4].

У пациентов с РПС болевой синдром в основном обусловлен неадекватным кровоснабжени-

ем периинфарктной зоны миокарда. Несмотря на проводимую фармакотерапию, у пациентов РПС вследствие окклюзионно-стенотического поражения коронарных артерий ограничивается возможность компенсаторных механизмов восстановления функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) [12,4,5,11]. У этой группы больных, несмотря на адекватную терапию, реинфаркт возникает в 4–5% случаев в течение одного месяца [7,9].

Результаты рандомизированных исследований дают обнадеживающую информацию о преимуще-



ствах сочетания методов лекарственной терапии и эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях, обеспечивающих наилучшие клинические результаты. По данным различных авторов компенсаторные процессы напрямую зависят от состояния коронарного кровотока уцелевшего миокарда, при неадекватном кровоснабжении которого увеличиваются зона ишемии и летальность [4, 5, 9, 2]. Ряд авторов также считают, что ранняя реваскуляризация миокарда может сыграть ведущую роль в ремоделировании левого желудочка у больных РПС [2, 1, 10]. В связи с этим большинство авторов на основе данных многоцентровых исследований рекомендуют «агрессивную» тактику лечения с применением интервенционных (эндоваскулярных) и хирургических методов лечения РПС [12, 4, 9, 3].

Цель исследования. Оценка непосредственных результатов эндоваскулярных вмешательств у больных РПС на основе опыта отделения рентгеноэндоваскулярной хирургии и нарушений ритма сердца РСЦХ им. акад. В. Вахидова.

Материал и методы исследования. По декабрь 2009 г. эндоваскулярные вмешательства (ЭВ) на коронарных артериях выполнены у 184 пациентов с ранней постинфарктной стенокардией в возрасте от 42 до 72 лет (в среднем $53 \pm 4,7$ лет). Пациенты имели в анамнезе острый инфаркт миокарда сроком от 4 дней до 1 месяца. Из них ИМ с зубцом Q – 78 (42,4%), без зубца Q – 106 (57,6%) больных. Средний срок после перенесенного ОИМ составил $13,2 \pm 2,4$ суток.

Из сопутствующих заболеваний выявлены: у 142 (77,2%) больных гипертоническая болезнь, у 59 (32,1%) – сахарный диабет II типа, у 12 (6,5%) – хронический пиелонефрит. У 15 (8,2%) больных в анамнезе имелась ОНМК. У 124 (67,4%) больных отмечено наличие НК I, у 60 (32,6%) – НК IIА по классификации NYHA.

У всех больных на фоне применения стандартной антиангинальной терапии отмечались загрудинные боли. У 102 (55,4%) они возникали при незначительной физической нагрузке, у 82 (44,6%) – в состоянии покоя и сопровождались холодным потом, купировались только после дополнительного применения инфузионных форм нитропрепаратов.

Всем больным проводились общеклинические обследования, включая рентгеноскопию органов грудной клетки, электрокардиографию (ЭКГ) и эхокардиографию (ЭхоКГ). Контрольная ЭхоКГ выполнялась на следующие сутки после вмешательства.

По данным рентгеноскопии грудной клетки у 107 (58,2%) больных отмечались застойные явления в малом круге кровообращения, у 77 (41,9%) выявлено расширение тени сердца в поперечнике влево, КТИ в среднем составил $78,8 \pm 6,9\%$.

По данным ЭКГ из 78 пациентов, перенесших ОИМ с зубцом Q, рубцовые изменения передней

стенки с коронарной недостаточностью в зоне рубца и верхушечно-боковой стенки ЛЖ имели место у 28 (35,9%), переднебоковой стенки и верхушечной области с коронарной недостаточностью – у 19 (24,4%), задней стенки с коронарной недостаточностью заднебоковой стенки – у 31 (39,7%) больных.

Из 106 больных с ОИМ без зубца Q ишемия миокарда в виде депрессии сегмента ST по передней стенке отмечена у 37 (34,9%), переднебоковой стенке и верхушечной области – у 24 (22,6%), по задней стенке – у 45 (42,5%) больных, усугубляющаяся во время приступа стенокардии.

ЭхоКГ проводилась на мультифункциональной ультразвуковой системе «Sonoline Omnia» (SIEMENS) с применением 2,5 и 5 МГц датчиков и использованием цветного доплера. По данным ЭхоКГ ОФВ в среднем составила $41,3 \pm 4,8\%$. У 31 (16,9%) больного она была менее 30%, у 56 (30,4%) – от 31 до 40%, у 63 (34,2%) – от 41 до 50% и у 34 (18,5%) – выше 50%. КДО ЛЖ в среднем составила $198,6 \pm 11,6$ мл. При этом у 57 (31%) больных КДО ЛЖ была менее 170 мл, у 81 (44%) – от 171 до 200 мл и у 46 (25%) – более 200 мл. У всех больных отмечены зоны гипокинезии ЛЖ: у 44 (23,9%) – по переднебоковой; у 73 (39,7%) – по переднебоковой и верхушечной; у 25 (13,6%) – по передней части межжелудочковой перегородки; у 42 (22,8%) – по задней стенке. Зоны акинезии ЛЖ обнаружены в 74 (40,2%) случаях, в т.ч. по передней стенке – у 16 (21,6%); по верхушечной зоне – у 26 (35,1%), из них у 8 с формирующейся аневризмой; по верхушечнобоковой – у 14 (18,9%) и по задней – у 18 (24,3%). Относительная недостаточность митрального клапана отмечалась у 9 (4,9%) больных.

Пациенты получали терапию, включающую по показаниям гепарин, клексан, аспирин, β -блокаторы, нитраты, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция. Кроме того, всем больным в обязательном порядке назначался Клопидогрель (Плавикс) по 300 мг на первый прием и в последующем по 75 мг в сутки, а также 300 мг аспирина один раз в сутки.

У 137 (74,5%) пациентов ЭВ на коронарных артериях выполнены в плановом порядке. У 47 (25,5%) пациентов, поступивших с приступами стенокардии и в связи с отсутствием эффекта от консервативной терапии, с целью стабилизации состояния ЭВ выполнены в экстренном порядке.

Вмешательство проводилось под местной анестезией с внутривенным потенцированием в рентгеноперационной, оснащенной цифровой ангиокардиографической системой «INTEGRIS 3000 NM» фирмы «PHILIPS».

Для выполнения интервенционных вмешательств у 96 (52,2%) больных использован доступ через бедренную, у 88 (47,8%) – через правую лучевую артерию. Во время выполнения вмешательств

ства применялось внутрисосудистое введение гепарина в расчете 100 МЕД/кг.

Результаты проведенных вмешательств оценивались ангиографически и клинически. Хорошим ангиографическим результатом считалось восстановление просвета коронарной артерии с остаточным стенозом менее 10%, а также кровотока TIMI III согласно рекомендациям АСС/АНА. Клинически хорошим результатом считалась стабилизация состояния, отсутствие приступов загрудинных болей и повышение толерантности к физической нагрузке.

Результаты и их обсуждение. По данным коронарографии из 184 пациентов с РПС, которым были выполнены ЭВ, у 75 (40,8%) больных имело место однососудистое поражение, в т.ч. у 34 (45,3%) – передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ), у 18 (24%) – огибающей ветви (ОВ), у 23 (30,7%) – правой коронарной артерии (ПКА).

У остальных 109 (59,2%) пациентов имело место многососудистое поражение коронарного русла. Сочетанное поражение ПМЖВ и ПКА имело место в 42 (38,5%), ПМЖВ и ОВ – в 26 (23,9%), ОВ и ПКА – в 23 (21,1%), ПМЖВ, ОВ и ПКА – в 18 (16,5%) случаях. У 86 (46,7%) больных обнаружены окклюзирующие, а у остальных стенозирующие поражения коронарных артерий.

Всем 184 больным произведено стентирование коронарных артерий, в т.ч. одной артерии у 87 (47,3%) больных, двух – у 83 (45,1%), трех – у 14 (7,6%). У 168 (91,3%) пациентов выполнена полная реваскуляризация (ангиопластика и стентирование всех сосудов со значимым поражением), у 16 (8,7%) – только симптом зависимой артерии.

У всех 86 (46,7%) пациентов с окклюзией коронарной артерии удалось произвести реканализацию сосуда с последующей ангиопластикой и стентированием. Из них реканализация окклюзии ПМЖВ выполнена у 39 (45,4%), ПКА – у 29 (33,7%), ОВ – у 18 (20,9%) больных.

У 128 (69,6%) пациентов выполнено прямое стентирование КА, у остальных 56 (30,4%) пациентов – предилатация с последующим стентированием пораженного участка. У всех 184 пациентов, включая 47 (25,5%) больных, которым ЭВ проведены в экстренном порядке, удалось восстановить хороший коронарный кровоток (TIMI III). Всего было имплантировано 295 стентов. Из этого числа стенты с лекарственным покрытием (Cypher Select, Xience V, Biomatrix, Taxus и др.) составили 185 (62,7%), без лекарственного покрытия – 110 (37,3%).

У всех 184 больных после коронарного стентирования стабилизировалось клиническое состояние, прекратились боли в области сердца, повысилась толерантность к физической нагрузке.

У 135 (73,4%) больных уже в первые сутки после вмешательства отмечалась положительная динамика ЭКГ-показателей с исчезновением признаков коронарной недостаточности в бассейнах

стентированных артерий. Из этого числа в группе больных, перенесших ОИМ с зубцом Q (n=78), положительная динамика ЭКГ отмечена у 46 (59%) больных, без зубца Q (n=106) – у 89 (84%). У 49 (26,6%) больных в эти сроки динамики ЭКГ-показателей не наблюдалось.

По данным ЭхоКГ после ангиопластики и стентирования коронарных артерий ФВ ЛЖ возросла в среднем с $41,8 \pm 4,8\%$ до $50,1 \pm 6,1\%$ ($p < 0,05$). У пациентов с исходной ФВ ЛЖ ниже 30% (n=31) она повысилась в среднем с $26,13 \pm 3,43\%$ до $39,1 \pm 3,8\%$ ($p < 0,05$); от 31 до 40% (n=56) – с $35,6 \pm 4,1\%$ до $45,9 \pm 4,7\%$ ($p < 0,05$); от 41 до 50% (n=63) – с $47,1 \pm 5,7\%$ до $51,6 \pm 6,1\%$ ($p < 0,05$); выше 50% (n=34) – с $53,7 \pm 4,7\%$ до $57,4 \pm 5,8\%$ ($p < 0,05$).

У 103 (56%) пациентов отмечено полное восстановление сократимости миокарда, у 58 (31,5%) уменьшились зоны гипокинезии, а у 23 (12,5%) – динамики кинетики стенок ЛЖ не отмечено. У больных с исходной акинезией в 21 (28,4% от 74 больных) случае появилась кинетика этих зон, в 27 (36,5% от 74 больных) – зоны акинезии уменьшились. Среднее число зон гипокинезии после стентирования коронарных артерий снизилось с $2,1 \pm 0,4$ до $0,6 \pm 0,3$ сегмента, число зон акинезии – с $1,14 \pm 0,5$ до $0,7 \pm 0,2$ сегмента.

Также отмечено достоверное уменьшение КДО ЛЖ с $198,6 \pm 11,6$ до $174,2 \pm 6,7$ мл ($p < 0,05$). При этом у больных с исходной КДО более 200 мл (n=46) динамика была умеренно выражена, отмечено его снижение в среднем с $213,1 \pm 19,2$ мл до $201,4 \pm 8,6$ мл ($p < 0,05$). У 11 (6%) пациентов в ближайшие сутки после вмешательства динамика КДО не наблюдалась, но у них отмечено увеличение ОФВ ЛЖ (табл.1).

Таблица 1

Изменения ЭхоКГ параметров у больных РПС до и после коронарного стентирования

ЭхоКГ параметры	до	В первые двое суток после ЭВ	p
	(n=184)	(n=184)	
КДО (мл)	$198,6 \pm 11,6$	$174,2 \pm 6,7$	$< 0,05$
КСО (мл)	$115,6 \pm 10,5$	$86,9 \pm 9,8$	$< 0,01$
УО (мл)	$83,0 \pm 8,9$	$87,3 \pm 9,2$	$< 0,05$
ФВ (%)	$41,8 \pm 4,8$	$50,1 \pm 6,1$	$< 0,01$
Среднее количество сегментов гипокинезии	$2,1 \pm 0,4$	$0,6 \pm 0,3$	$< 0,05$
Среднее количество сегментов акинезии	$1,14 \pm 0,5$	$0,7 \pm 0,2$	$< 0,05$
Относительная НМК	9	4	

По данным ЭхоКГ-исследований, выполненных на вторые сутки после коронарного стентирования, у 5 из 9 больных с исходной относительной недостаточностью митрального клапана



функция митрального клапана полностью восстановилась.

Несмотря на адекватное восстановление коронарного кровотока, у 23 (12,5%) больных сохранился исходный уровень гипокинезии сегментов ЛЖ, у 26 (14,1% из 184 больных) – зоны акинезии. Однако следует отметить, что у них отмечалась стабилизация клинического состояния с отсутствием ангиографических приступов.

Непосредственных осложнений во время вмешательства не наблюдалось. У 9 (4,9%) пациентов имело место умеренная гематома в области пункции бедренной артерии, не требовавшей специального лечения. Летальных случаев не было.

Результаты контрольных обследований перед выпиской после ЭВ показали, что у 148 (80,4%) пациентов субъективно отмечалась полная стабилизация состояния – приступов стенокардии даже при значительных физических нагрузках не отмечено. У 36 (19,6%) пациентов имела стенокардия напряжения I функционального класса по NYHA.

Все пациенты были выписаны из стационара на 2–3-е сутки после вмешательства. Рекомендации при выписке включали прием клопидогреля по 75 мг в сутки в течение 6–12 месяцев в зависимости от вида имплантируемого стента; аспирин по – 300 мг/сут. в первые 3 месяца, затем по 100 мг/сут. постоянно; статины и другие группы препаратов – по показаниям.

ВЫВОДЫ

1. Ранняя постинфарктная стенокардия является прямым показанием к выполнению коронарорентрикулографии и, при возможности, эндоваскулярной реваскуляризации.

2. Ангиопластика и стентирование коронарных артерий приводят к стабилизации клинического состояния, улучшению прогноза и качества жизни пациентов с РПС.

3. Ранняя интервенционная тактика лечения больных РПС приводит к статистически достоверному улучшению анатомо-функциональных параметров левого желудочка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов Ю.В., Варакин В.А. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка. Изд-во «ИД Довгань». 2002 г., стр. 68.
2. Берштейн Л.Л. Прогноз постинфарктного ремоделирования левого желудочка. / Л.Л. Берштейн, Ю.Н. Гришкин // Здоровоохранение и мед. технологии. – 2007. – №6. – С. 9–11.
3. Джордж Дж. Тэйлор. Основы кардиологии. Москва. «Медпресс информ», 2004 г., стр. 207–208.
4. Диагностика и лечение инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST. Рекомендации Американской Коллегии Кардиологов, 2005 г., стр. 284–287.
5. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств, 2005 г., стр. 317.
6. Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов, 2003 г., стр. 406–407.
7. Руксин В.В. Неотложная кардиология. Руководство для врачей. – 6-е изд., перераб. и доп. Изд. «ГЭОТАР – Медиа», 2007 г., стр. 303.
8. Чрескожные коронарные вмешательства. Рекомендации Американской Коллегии Кардиологов, Американской Ассоциации Сердца и Общества Сердечно-сосудистой ангиографии и интервенций. Издание 2005 г., стр. 80.
9. Alter D.A., Tu J.V., Austin P.C., Naylor C.D. Waiting times, revascularization modality, and outcomes after acute myocardial infarction at hospitals with and without on-site revascularization facilities in Canada. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 410–9.
10. Bursi F., Weston S.A., Redfield M.M. et al. Systolic and Diastolic Heart Failure in the Community. JAMA, Nov. 8, 2006; 296: 2209–2216.
11. Hutchins G.M., Bulkley B.H. Infarct expansion versus extension: two different complications of acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1978; 41: 1127–32.
12. Weisman H.F., Healy B. Myocardial infarct expansion, infarct extension, and reinfarction: pathophysiologic concepts. Prog Cardiovasc Dis 1987; 30: 73–110

АНГИОПЛАСТИКА И СТЕНТИРОВАНИЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ТРАНСРАДИАЛЬНЫМ ДОСТУПОМ

**ЗУФАРОВ М.М., САЛАХИТДИНОВ Ш.Н., ИСКАНДАРОВ Ф.А.,
АХМЕДОВ Х.А., АЛИМОВ Д.А.**

*Республиканский специализированный центр хирургии им. акад. В. Вахидова,
г. Ташкент. Узбекистан*

РЕЗЮМЕ

АНГИОПЛАСТИКА И СТЕНТИРОВАНИЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ТРАНСРАДИАЛЬНЫМ ДОСТУПОМ

Зуфаров М.М. и соавт.

С января 2009 г. по май 2010 г. у 298 больных с ИБС выполнены АП и стентирование коронарных артерий. У 154 (51,6%) больных использован феморальный доступ, у 144 (48,3%) – радиальный (из исследования исключены больные с острым инфарктом миокарда).

Исследование проводилось у 144 больных с радиальным доступом, среди них мужчин 131 (90,9%), женщин – 13 (9,1%). Возраст больных от 43 до 73 лет, в среднем $59,4 \pm 9,1$ лет. У 143 (99,3%) больных удалось успешно выполнить ангиопластику и стентирование коронарных артерий трансрадиальным доступом. У 1 (0,69%) больного не удалось выполнить пункцию радиальной артерии, вмешательство выполнено феморальным доступом. Этот случай имел место на начальных этапах освоения методики. Трансрадиальный доступ для выполнения АП и стентирования коронарных артерий является мало-травматичным, экономичным по сравнению с феморальным доступом, способствует ранней мобилизации больного (через 30–60 минут). Абсолютным показанием для КГ трансрадиального доступа являются окклюзионно-стенозирующие поражения нисходящей аорты, подвздошно-бедренного сегмента артерий. У остальной категории больных последний может стать альтернативой трансфеморального доступа.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стентирование, коронарные артерии, коронарная ангиопластика, радиальный доступ.

РЕЗЮМЕ

РАДИАЛ АРТЕРИЯ ОРАКАЛИ КОРОНАР АНГИОПЛАСТИКА ВА СТЕНТЛАШ

Зуфаров М.М. ва муаллифдошларнинг

2009 йилнинг январидан, 2010 йилнинг майгача 298 беморларда коронар артерияларнинг ангиопластикаси ва стентлаш бажарилди. Шулардан 154 (51,6%) беморларда феморал артерия орқали, 144 (51,6%) беморларда эса радиал артериялар орқали бажарилди (тадқиқотга ўтқир инфаркт миокардди беморлар киритилмаган).

Тадқиқотга киритилган 144 та беморлардан 131 (90,9%) тасини эмса тасини эркаклар, 13 (99,3) тасини эса аёллар ташкил қилади. Беморларнинг еши 43 дан 73 гача, ўртача ёш $59,4 \pm 9,1$ ни ташкил қилади. Шу беморлардан 143 (99,3%) тасида радиал артерия орқали коронар артерияларни ангиопластикаси ва стентлаш муваффақиятли бажарилди. Битта беморда эса (0,69%) коронар артериялардаги амалиётни радиал артерия орқали бажаришнинг имкони бўлмади, стентлаш эса феморал артерия орқали яқунланди. Бу ҳолат янги ўслубни узлаштириш даврига тўғри келди.

Радиал артерия орқали бажарилган коронар ангиопластикаси ва стентлаш феморал артерия орқали бажаришга нисбатан кам жароҳатли ҳамда иқтисодий томонидан кам ҳаражали саналади ва беморни эрта мобилизация қилишга имкон беради (30–60 дақиқадан сўнг).

Радиал артерия орқали бажарилдиган коронарографияга мутлоқ кўрсатма бўлиб, аортани пастга тушувчи қисмидаги ва енбош-сон артерияларни окклюзион-стеностик ўзгаришидир. Бу эса трансфеморал услубига альтернатив услуб бўлиши мумкин.

В настоящее время ангиопластика и стентирование коронарных артерий у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) в основном выполняется трансфеморальным доступом. Несмотря на широкое распространение трансфеморального доступа, наблюдается от 3 до 9% случаев осложнений, связанных с местом доступа [1, 2]. К ним относятся кровотечение и аневризмы на месте пункции, забрюшинные гематомы, артериовенозные фистулы, эмболия и тромбоз артерий

нижних конечностей [4, 7]. Кровотечение из места пункции – одно из часто встречаемых осложнений трансфеморального доступа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, получающих агрессивную антикоагулянтную терапию. Все это увеличивает послеоперационные осложнения, летальность и составляет основную группу некардиальных осложнений интервенционных вмешательств на коронарных артериях [1, 3, 4]. Внедрение в клиническую практику трансрадиаль-

ного доступа значительно уменьшило количество осложнений, связанных с доступом. Основными преимуществами радиального доступа являются отсутствие жизнеугрожающих кровотечений, свободный доступ к коронарным артериям при окклюзионно-стенотических поражениях подвздошно-бедренного сегмента, а также ранняя активизация больного после операции [3,4,5,6].

История трансрадиального доступа началась с 1989 года, когда впервые Samreau L. с соавторами применили радиальную артерию для коронарной ангиопластики и сообщили о хороших результатах у 100 больных [3,4,7]. Kiemeljei F. с соавторами (1992 г.) показали значительные преимущества стентирования коронарных артерий трансрадиальным доступом, особенно у больных, которым проводилась интенсивная антикоагулянтная терапия [5,6].

Цель исследования. Изучение результатов ангиопластики и стентирования коронарных артерий трансрадиальным доступом у больных ишемической болезнью сердца на опыте отделения рентгеноэндоваскулярной хирургии и нарушений ритма сердца РСЦХ им. акад. В. Вахидова.

Материал и методы исследования. С января 2009 г. по май 2010 г. у 298 больных с ИБС выполнены АП и стентирование коронарных артерий. У 154 (51,6%) больных использован феморальный доступ, у 144 (48,3%) – радиальный (из исследования исключены больные с острым инфарктом миокарда).

Исследование проводилось у 144 больных с радиальным доступом, среди них мужчин – 131 (90,9%), женщин – 13 (9,1%). Возраст больных от 43 до 73 лет, в среднем $59,4 \pm 9,1$ лет.

У 107 (74,3%) больных масса тела была выше нормы, индекс составлял в среднем $38,4 \pm 0,25$ кг/м². Из них у 72 (67,3%) – ожирение I степени, у 31 (28,9%) – II, у 4 (3,7%) – III.

У 109 (75,7%) пациентов в анамнезе имел место инфаркт миокарда (ИМ). У 98 (89,9%) больных ИМ был однократно, у 10 (9,2%) – дважды, у 1 (0,9%) – трижды. Из сопутствующих заболеваний у 101 (92,6%) больного имелась гипертоническая болезнь, у 35 (32,1%) – сахарный диабет (СД), у 6 (5,5%) – хроническая почечная недостаточность.

Подавляющее большинство больных имели выраженную клиническую картину ИБС. У 27 (17,5%) больных – в III функциональном классе ИБС, у 36 (23,4%) – IV ФК, остальные 90 (58,4%) больных поступили с клиникой нестабильной стенокардии.

Для оценки кровоснабжения кисти по лучевым и локтевым артериям всем больным проводили тест Аллена. Тест проводится следующим образом: пережимаются лучевая и локтевая артерии, после этого больной сжимает свою кисть руки в кулак, через несколько секунд разжимает, далее доктор снимает надавливание из локтевой артерии. При этом, если цвет кожи кисти восстанавливается за 10 сек, проба считается положительной, т.е. кровоснабжение кисти является сбалансированным (рис. 1 А, Б, В, Г). Если остается бледной большее время, то отрицательной (возможно у данного пациента кровоснабжение кисти руки осуществляется преимущественно за счет лучевой артерии, поэтому использовать лучевую артерию для доступа в этом случае нецелесообразно).

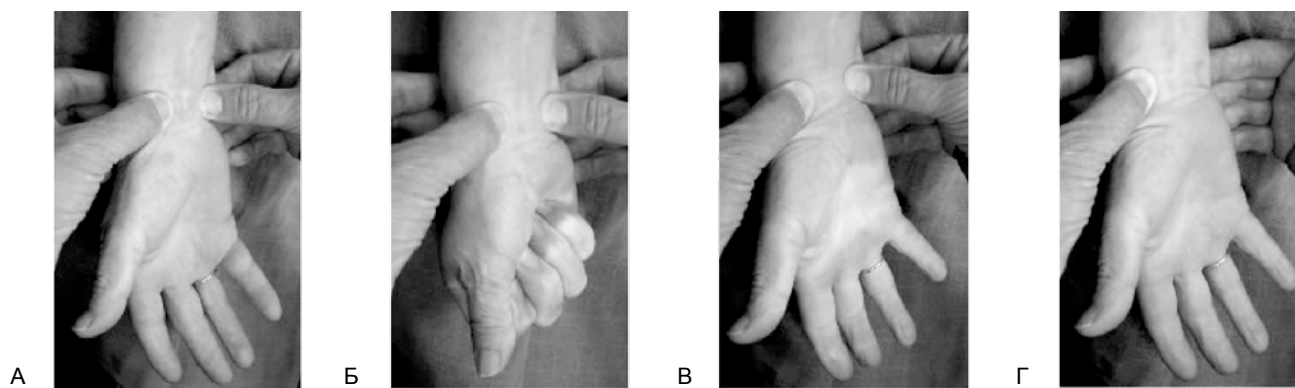


Рис. 1. Проба Аллена.

Важна правильная фиксация предплечья кисти для трансрадиальной пункции: рука располагается вдоль тела, под кисть вставляют валик таким образом, чтобы кисть слегка разогнулась кнаружи (рис. 2).

Пункция радиальной артерии производили на 2–3 см выше сгибательной складки (рис. 3). После

пункции в радиальную артерию по методике Сельдингера вводили интрадьюсер на 3–4 см.

Лучевая артерия склонна к спазму, который может вызывать болезненность и трудности в манипулировании катетером. Для профилактики спазма лучевой артерии мы через установленный интрадьюсер вводили «коктейль», в

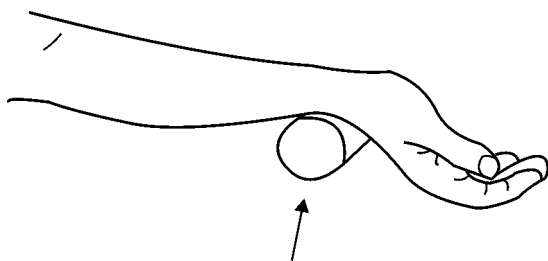


Рис. 2. Расположение руки и кисти (стрелкой обозначен валик).

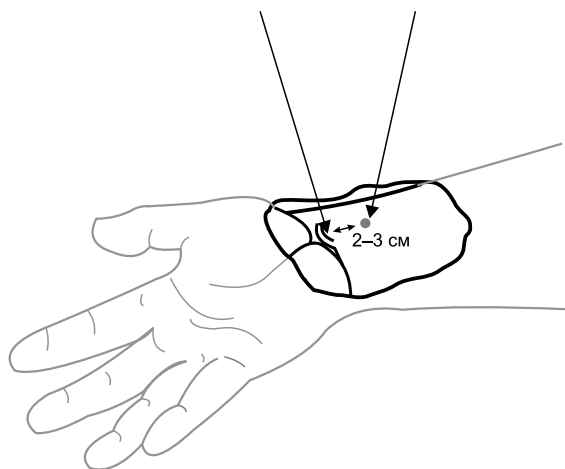


Рис. 3. Место пункции (стрелкой обозначены складка и место пункции на 2–3 см выше).

состав которого входили: лидокаин – 20 мг, верапамил – 2,5 мг, натрий гидрокарбонат 4% – 1,0 мл и нитроглицерин – 100 мкг. В целях изучения ангиоархитектоники лучевой артерии и смежных сосудов выполняли ангиографию. При выполнении коронарографии нами использованы катетеры типа Judkins left (JL), Judkins right (JR), Sones. В качестве проводникового катетера при стентировании коронарных артерий использовали JL, JR, EBU и XB.

Абсолютным противопоказанием к трансрадиальному доступу являются: отрицательная проба Аллена; состояние после коронарного шунтирования; аномалии или тяжелый атеросклероз артерии верхних конечностей; возможное использование внутриаортальной контрапульсации; использование расходных материалов размером, не совместимых с 7 Fr.

Относительные противопоказания включают в себя: состояние после мамарокоронарного шунтирования (однако, можно использовать лучевую артерию противоположной руки); если лучевая артерия рассматривается в качестве сосуда для коронарного шунтирования или предстоящего гемодиализа.

Результаты и их обсуждение. У 143 (99,3%) больных удалось успешно выполнить ангиопластику и стентирование коронарных артерий трансрадиальным доступом. У 1 (0,69%) больного не

удалось выполнить пункцию радиальной артерии и вмешательство выполнено феморальным доступом. Этот случай имел место на начальных этапах освоения методики.

У 136 (95,1%) больных радиальная артерия отходила в типичном месте, у 6 (4,19%) – от брахиальной артерии, у 1 (0,69%) – от аксиллярной артерии. В 2 (1,39%) случаях отмечено атеросклеротическое сужение устья радиальной артерии, в 1 (0,69%) – множественные стенозы до 50%. Следует отметить, что во всех этих случаях локтевая артерия была проходима на всем протяжении, и все манипуляции удалось успешно выполнить радиальным доступом с помощью длинных интрадьюсеров (23 см), которые были проведены выше стеноза лучевой артерии. По данным Valsecchi с соавт. (2006) в 22,8% случаях наблюдается гипопластический тип лучевой артерии, который склонен выраженным спазмам. В нашей серии гипоплазия радиальной артерии была отмечена только у 12 (8,3%) больных.

У больных с выраженной извитостью подключичной артерии и брахецефального ствола при радиальном доступе часто отмечаются трудности проведения катетера в аорту. При этом глубокий вдох с задержкой дыхания значительно облегчает дальнейшее продвижение катетера в восходящую аорту. Тем не менее, у 5 (3,49%) больных с выраженным изгибом брахецефального ствола пришлось использовать проводники с гидрофильным покрытием и катетеры более мягкой структуры (Sones), что позволило провести катетер в восходящую аорту. Samreau L. с соавт. (1989) также отмечают, что использование специальных проводников увеличивает успех вмешательств трансрадиальным доступом (1, 8).

Другой важной особенностью трансрадиального доступа является правильный выбор катетеров для катетеризации коронарных артерий. Наибольшие трудности катетеризации устья коронарных артерий обычно наблюдаются на начальных этапах освоения методики, особенно у больных со значительным расширением восходящей аорты. У 42 (29,3%) больных для диагностической катетеризации левой и правой коронарных артерий, а также левого желудочка был использован один катетер типа «Judkins Right» либо «Sones». Применение одного катетера для коронарографии и левой вентрикулографии уменьшило время манипуляции, возможных спазмов сосудов верхних конечностей, связанных с заменой катетера, а также стоимость процедуры. У 48 (33,5%) пациентов использованы два катетера типа JL и JR, что позволило без технических трудностей катетеризовать коронарные артерии, а также ЛЖ. У 3 (2,09%) пациентов пришлось использовать катетер типа AL и AR, у 2 из них отмечено значительное расширение восходящей аорты, а у 1 – аномальное отхождение левой коронарной артерии. В наших наблюдениях для выполнения ЛВГ катетер типа «Pigtail»



не был использован ни в одном случае, что также уменьшает себестоимость проведения коронаро-вентрикулографии.

Особенностями при выполнении АП и стентирования коронарных артерий радиальным доступом считаются спазм сосудов доступа и боли в левой верхней конечности при проведении проводникового катетера [3,6,7,8]. Значительный спазм радиальной артерии мы встречали только у 5 (3,49%) больных. Во всех случаях дополнительное введение нитропрепаратов, а в отдельных наблюдениях верапамила в дозе 2,5 мг привело к снятию спазма сосудов. Следует отметить, что введение «коктейля» на этапе установки интрадьюсера являлся профилактической мерой спазма радиальной артерии.

Стентирование ЛКА выполнено у 106 (73,6%) и ПКА у 38 (26,39%) больных. Следует отметить, что при стентировании ЛКА чаще всего использовали гайд-катетер EBU и XB – у 95 больных (89,6%). У 6 (5,6%) больных пришлось прибегнуть к JL и у 2 (2,8%) больных к AL. Во всех случаях удалось получить достаточно хорошую поддержку катетера. В 3 (2,83%) случаях после стентирования ПКА тот же проводниковый катетер успешно использован для интервенционных вмешательств в ЛКА. Этот маневр можно использовать после вмешательств в ПКА, когда гайд-катетер еще находится в восходящей аорте, ибо JR как правило не обеспечивает условия для достаточной поддержки.

Для стентирования ПКА в 35 (92,1%) случаях использовали JR и только в 3 (7,89%) случаях AR.

Следует отметить, что во всех вышеуказанных случаях были использованы гайд-катетеры размером 6 Fg и только у 4 (%) больных с бифуркационным стенозом использован гайд-катетер – 7 Fg.

Анализируя результаты стентирования ЛКА радиальным доступом, мы не нашли особых технических трудностей, в отличие от феморального доступа. Следует отметить, что на начальных этапах освоения методики время операции и флюороскопии у больных с трансрадиальным доступом было больше по сравнению с трансфеморальным доступом (операция – 15–20 мин., флюороскопия – 5–8 мин.) С освоением навыков пункции радиальной артерии и методики проведения вмешательства значимых различий по времени выполнения двух методик не отмечено.

Несомненно большим преимуществом трансрадиального доступа является ранняя мобилиза-

ция больного после операции: через 30–60 часов больной может ходить, тогда как при феморальном доступе последний находится в вынужденном лежачем положении в течение 16–24 часов. Все это делает трансрадиальный доступ более привлекательным для ангиопластики и стентирования коронарных артерий как для интервенционного кардиолога, так и пациента. В целом среднее время нахождения пациента в стационаре после трансрадиального доступа оказалось на двое суток меньше, чем у пациентов, которым был использован феморальный доступ.

Ни в одном случае трансрадиального стентирования коронарных артерий осложнений, связанных с доступом, не отмечено. Kiemeneij и др. (1997) в рандомизированном исследовании наблюдали низкий процент осложнений радиального доступа по сравнению с феморальным доступом. Следует отметить, что из 154 больных, оперированных трансфеморальным доступом, у 6 (4,2%) отмечены осложнения, связанные с местом доступа: у 1 – артериовенозный свищ, у 2 – ложная аневризма на месте пункции, еще у 1 – тромбоз бедренной артерии, у 2 – выраженная гематома в паховой области. Один больной с ложной аневризмой и другой – с тромбозом бедренной артерии были оперированы, произведено восстановление передней стенки бедренной артерии, остальным двум больным аневризму удалось ликвидировать с помощью давящих повязок в течение 5 и 8 дней соответственно.

Время процедуры и флюороскопии в целом превышало примерно на 10–15%, чем у больных при бедренном доступе. Однако с совершенствованием трансрадиальной методики в последнее время достоверной разницы не наблюдается.

ВЫВОДЫ

1. Трансрадиальный доступ для выполнения АП и стентирования коронарных артерий является малотравматичным, экономичным по сравнению с феморальным доступом, способствует ранней мобилизации больного (через 30–60 минут).

2. Абсолютным показанием для КГ трансрадиального доступа являются окклюзионно-стенотические поражения нисходящей аорты, подвздошно-бедренного сегмента артерий. У остальной категории больных, последний может стать альтернативой трансфеморального доступа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Campeau L. Percutaneous radial artery approach for coronary angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989; 16: 3–7.
2. Tift Mann J., Cubeddu G., Schneider J., Arrowood M. Right radial access for PTCA: A prospective study demonstrates reduced complications and hospital charges. *J Invas Cardiol* 1996; 8: 40D–4D.
3. Kiemeneij F., Laarman G.J., Odekerken D., Slagboom T., Van der Wicken R. A randomized



- comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty by the radial, brachial and femoral approaches: the Access study. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1269–75.
4. NIE Bin, ZHOU Yu-jie, LI Guo-zhong, SHI Dongmei, WANG Jian-long. Clinical study of arterial anatomic variations for transradial coronary procedure in Chinese population Correspondence to: ZHOU Yu-jie Department of Cardiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China (Tel:86–10–64456489 Fax:86–10–64442234 Email:azzyj12@163.com)
 5. Kiemeneij F., Laarman G.J., Slagboom T., Van der Wieken R. Outpatient coronary stent implantation. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 323–7. [Links]
 6. Slagboom T., Kiemeneij F., Laarman G., Wieken R. Actual same day discharge after coronary angioplasty. Eur Heart J 1996;
 7. Ellis S.G., Vandormael M.G., Cowley M.J., et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. Circulation 1990; 82: 1193–202.
 8. Valsecchi O., Vassileva A., Musumeci G., Rossini R, Tespili M, Guagliumi G, et al. Failure of transradial approach during coronary interventions: anatomic considerations. Cathet Cardiovasc Intervent 2006; 67: 870–878.

РОЛЬ ВЕГЕТАТИВНО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ В МЕХАНИЗМЕ РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ НЕБИВОЛОЛОМ

РАХИМОВА Д.А.

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский
Центр терапии и медицинской реабилитации МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан*

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ВЕГЕТАТИВНО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ В МЕХАНИЗМЕ РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ НЕБИВОЛОЛОМ

Рахимова Д.А.

Цель исследования. Сравнительное изучение вегетативно-гемодинамических взаимоотношений в механизме развития легочной гипертензии (ЛГ) и ремоделирования правого желудочка у больных бронхиальной астмой (БА) и хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ), осложненными легочной гипертензией. Оценить эффективность применения небиволола на фоне комплексного лечения.

В результате исследования у больных ХОБЛ, осложненной ЛГ, установили значительно выраженные нарушения показателей в сфере ВНС, гемодинамики и вентиляционной способности легких по сравнению с больными БА, осложненной ЛГ.

В динамике режимов комплексной терапии с применением небиволола, по сравнению с больными ХОБЛ, осложненных легочной гипертензией у больных БА, осложненной ЛГ, наблюдается более выраженное улучшение вегетативно-гемодинамических показателей и ВСЛ.

РЕЗЮМЕ

ЎПКА АРТЕРИЯ ГИПЕРТЕНЗИЯСИ РИВОЖЛАНИШИДА ВЕГЕТАТИВ-ГЕМОДИНАМИК ЎЗАР БОҒЛИҚ МЕХАНИЗМЛАРИ ВА УЛАРНИ НЕБИВОЛОЛ БИЛАН КОРРЕКЦИЯЛАШ

Рахимова Д.А.

Илмий ишнинг мақсади бронхиал астма (БА) ва сурункали ўпка обструктив касаллиги (СЎОК) ўпка артерия гипертензияси (ЎАГ) билан асоратланган беморларда вегетатив – гемодинамик, ташқи нафас фаолияти бузилишлари ва небиволол билан жамланган стандарт терапия асосида даволаш таъсирида силжишларни нисбий баҳолашдир.

Бронхиал астма ва сурункали ўпка обструктив касаллиги ўпка артерия гипертензияси билан асоратланган беморларни небиволол ва жамланган стандарт терапия асосида даволанганда БА ўпка артерия гипертензияси билан асоратланган беморларга нисбатан СЎОК бўлган беморларда вегетатив коррекция, бронхо-вазодилатация самара юқорилиги аниқланди. СЎОК ЎАГ билан асоратланган беморларда вегетатив асаб тизими фаолияти, эндотелийга боғланган вазодилатация ва ташқи нафас фаолияти кўрсаткичларининг салбий ўзгаришлари БА ЎАГ билан асоратланган беморларга нисбатан катта эканлиги аниқланди.

SUMMARY

THE ROLE OF VEGETATIVE-HEMODYNAMIC MUTUAL RELATION IN THE MECHANISM REMODELING DEVELOPMENT OF PULMONARY HYPERTENSION AND ITS CORRECTION WITH NEBIVALOLI.*D.A. Rakhimova.*

Aim. To study effect of complex standard therapy (ST, GINA and GOLD, 2006) and nebivaloli (N) on parameters of vegetative-hemodynamic and parameters of respiratory function in patients with bronchial asthma chronic obstructive lung diseases, complicated by pulmonary hypertension failure. *Results.* After 10 days of treatment parameters of mean brachial artery and its increment during reactive hyperemia increased respectively, parameters of vegetative and respiratory function. According to the authors, the complex therapy and N, may be recommended for correction of vasoregulating function of endothelium, parameters of vegetative-hemodynamic and of respiratory function in cases in patients with bronchial asthma chronic obstructive lung diseases, complicated by pulmonary hypertension failure.

Современная концепция бронхиальной астмы (БА) и хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ), разработанная экспертами Всемирной Организации Здравоохранения (GINA и GOLD, 2006), основана на том, что данные заболевания относятся к числу тех, развитие которых можно предотвратить и достаточно успешно лечить [1].

Одним из патогенетических моментов в развитии осложнений БА и ХОБЛ является вовлечение в процесс сосудистой системы легких с развитием легочной гипертензии (ЛГ). Одной из основных причин повышения давления в малом круге кровообращения у больных БА и ХОБЛ является повышение давления воздуха в бронхолегочной системе, что приводит к увеличению сопротивления в альвеолярных и постальвеолярных сосудах и далее к развитию легочной гипертензии [2].

Течение БА и ХОБЛ и профилактические меры в значительной степени зависят от своевременно начатой эффективной тактики ведения больных. Причиной роста распространенности и смертности больных БА и ХОБЛ, осложненными легочным сердцем (ЛГ), является позднее выявление кардиореспираторных осложнений. Согласно классической концепции легочная гипертензия (ЛГ) приводит к развитию так называемого «легочного сердца» [3], т.е. увеличению ПЖ, которое включает в себя как гипертрофию, так и дилатацию его, и в конечном счете к правожелудочковой недостаточности. Чтобы наладить раннюю диагностику, адекватную профилактику и лечение ЛГ, необходимо уточнить патогенез этого заболевания, факторы, приводящие и усугубляющие его течение.

Остается невыясненным патогенез развития ремоделирования правого желудочка (ПЖ) у больных БА и ХОБЛ [4,5]. Нужно изучать вопрос о том, какую роль в прогрессировании осложнений БА и ХОБЛ играют деятельность вегетативной нервной системы (ВНС), периферическое звено кровообращения и бронхолегочная вентиляция и как влияет на развитие ЛГ адекватное комплексное лечение БА и ХОБЛ?

В настоящее время известно, что нервно-психические факторы оказывают негативное влияние

на состояние внутренних органов через вегетативную нервную систему. Вегетативный дисбаланс и другие патологические эффекты развиваются вследствие хронической гиперактивации симпатoadrenalовой системы [6].

В связи с этим представляет интерес комплексная оценка широкого круга параметров, отражающих структурно-функциональное состояние кардиореспираторной и вегетативной нервной системы. Эти параметры определяют функциональный статус и медицинские аспекты качества жизни больных ЛГ [7,8].

При изучении нарушений периферического кровотока у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких большое значение уделяется вазорегулирующей функции эндотелия сосудов. Работ, посвященных изучению изменений эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса при вторичной ЛГ у больных ЛГ, крайне мало [9,10].

На сегодняшний день активно обсуждается вопрос о том, можно ли добиться дальнейшего повышения эффективности медикаментозного лечения ЛГ у больных БА и ХОБЛ с помощью β -адреноблокаторов [11], однако результаты исследований в этой области противоречивы.

При БА и ХОБЛ особый интерес представляет изучение изменений на уровне вегетативного и микроциркуляторного звена кровообращения на различных стадиях развития болезни, что важно не только для более полного раскрытия патогенетических механизмов этого заболевания, но и для разработки комплекса адекватного лечения, включающего применение β -блокаторов [12].

Цель исследования. Сравнительное изучение вегетативно-гемодинамических взаимоотношений в механизме развития ремоделирования правого желудочка у больных БА и ХОБЛ, осложненных легочной гипертензией. Оценить эффективность применения небиволола на фоне комплексного лечения.

Материал и методы исследования. Обследовано 32 больных БА и 44 больных ХОБЛ, у которых заболевание осложнилось развитием легочной гипертензии с уровнем среднего легочного

артериального давления (ЛАДср) более 25 мм.рт.ст. и 30 здоровых лиц (ЗЛ).

По методу лечения больные были рандомизированы и разделены на три подгруппы соответственно: подгруппа А – 10 больных БА (1а) и 16 больных ХОБЛ (2а) получали стандартную терапию (СТ) согласно международным рекомендациям GINA и GOLD (2006); подгруппа Б – 11 больных БА (1б) и 14 больных ХОБЛ (2б) на фоне СТ получали небиволол (Н, небилет, BERLINCHEMIE) в дозе 5 мг в сутки и озонотерапию (ОТ); подгруппа В – 11 больных БА (1в) и 14 больных ХОБЛ (2в), у которых стандартная терапия сочеталась с ОТ.

Озонотерапия проводилась в виде внутривенного введения озонированного физиологического раствора (1000 мкг/л), ежедневно, на курс 10 вливаний. Эффективность режимов терапии оценивалась в динамике на 10-е сутки терапии по динамике вегетативно-гемодинамических параметров.

Допплерэхокардиографическое исследование проводили с помощью ультразвуковой системы Shimadzu 500А, (Япония) по методике Hatle L., Angelsen B. (1985).

Функциональное состояние периферической ВНС изучалось методом кардиоинтервалографии (КИГ) с использованием приемов математического анализа. Запись КИГ проводилась с помощью электрокардиографа «ЭКГ 04». При обработке КИГ вычислялись следующие показатели: Мода (Мо, сек.) – наиболее часто встречающееся значение продолжительности интервала R-R в конкретном состоянии, амплитуда моды (АМо, сек.), вариационный размах (ΔX , %) и основной интегральный показатель регуляции сердечного ритма, который отражает состояние компенсаторных механизмов регуляции и является критерием напряженности механизмов адаптации – индекс напряжения (ИН, ус.ед.).

Эндотелийзависимую вазодилатацию оценивали с помощью доплерографии плечевой артерии с использованием ультразвуковой системы Toshiba SSH 60А (Япония) в постоянно волновом режиме. Измеряли максимальную систолическую скорость кровотока (МСС, м/с) и индекс циркуляторного сопротивления сосудов (ИЦС, ед.) в ответ на компрессионную пробу.

Функциональное состояние вентиляционной способности легких (ВСЛ) определяли на аппарате Medikog (Венгрия), с оценкой объема форсированного выдоха за 1 сек. (FEV_1 , %), жизненной емкости легких (FVC, %) и индекса Тиффно (FEV_1/FVC , %).

Полученные результаты обработаны с помощью пакета программ Excel, с использованием t-критерия Стьюдента. Различия между изучаемыми параметрами признавали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Результатами исследования установлено, что до лечения у боль-

ных ХОБЛ и БА, осложненных легочной гипертензией, наблюдается дезадаптивное состояние ВНС, а в группе здоровых лиц определяли эйтонию и ваготонию (рис. 1). Следует заметить, что у больных ХОБЛ по сравнению с больными БА, осложненной ЛГ, были значительно выражены изменения структуры напряженности механизмов адаптации – индекс напряжения, мода, амплитуды мода и вариационного размаха. Обнаруженные нами дезадаптивные состояния в сфере ВНС, проявляющиеся симпатикотонией, связаны со снижением адаптивных возможностей организма. Параллельно повышению симпатикотонии наблюдается снижение способности сосудов плечевой артерии к активной вазодилатации (рис. 2). Так, анализ результатов проб с реактивной гиперемией показал, что у больных ЛГ максимальная систолическая скорость кровотока достоверно снижена и коррелирует с бронхообструкцией и тяжестью заболевания. У больных БА и ХОБЛ, осложненных ЛГ, показатели МСС в ответ на компрессионную пробу снижены по сравнению с показателями здоровых лиц соответственно на 0,16 и 0,36 м/с, ИЦС повышен на 0,11 и 0,21 ед. Определяли сниженные показатели вентиляционной способности легких соответственно: FEV_1 – на 34,6 и 36,7%; FVC – на 39,6 и 36,7%; FEV_1/FVC – на 46,6 и 56,5% (по сравнению с показателями здоровых лиц, $p < 0,001$).

Полученные результаты свидетельствуют, что у больных ХОБЛ по сравнению с больными БА, осложненной ЛГ, значительно выражены напряженность адаптивных процессов в организме больных и усиление функциональной активности симпатического отдела ВНС. Можно констатировать факт снижения напряженности симпатoadренальных и параллельно с ним повышение гуморальных и парасимпатических механизмов в обеспечении вегетативного гомеостаза.

Характеризуя имеющиеся изменения в регуляции периферической гемодинамики и вентиляционной способности легких у больных БА и ХОБЛ, осложненных ЛГ, до лечения выявлена обратная зависимость этих нарушений.

При терапии с применением небиволола и озонотерапии и отдельно озонотерапии на фоне СТ у больных БА и ХОБЛ осложненных ЛГ отмечались не только положительные сдвиги в параметрах вазодилатации в плечевой артерии, но и снижение ЛАДср.

При терапии с применением небиволола и озонотерапии на фоне СТ у больных БА и ХОБЛ, осложненных легочной гипертензией, сравнительно анализировано достоверное повышение показателей: мода – соответственно на 7,2 и 6,5%; вариационного размаха – на 10,6 и 8,2%; снижение амплитуды мода – на 8,9 и 6,8%; индекса напряжения – на 11,1 и 7,2% и ЛАДср – на 18,5 и 11,2%. На фоне проводимой терапии максимальная систолическая скорость после компрессионной пробы

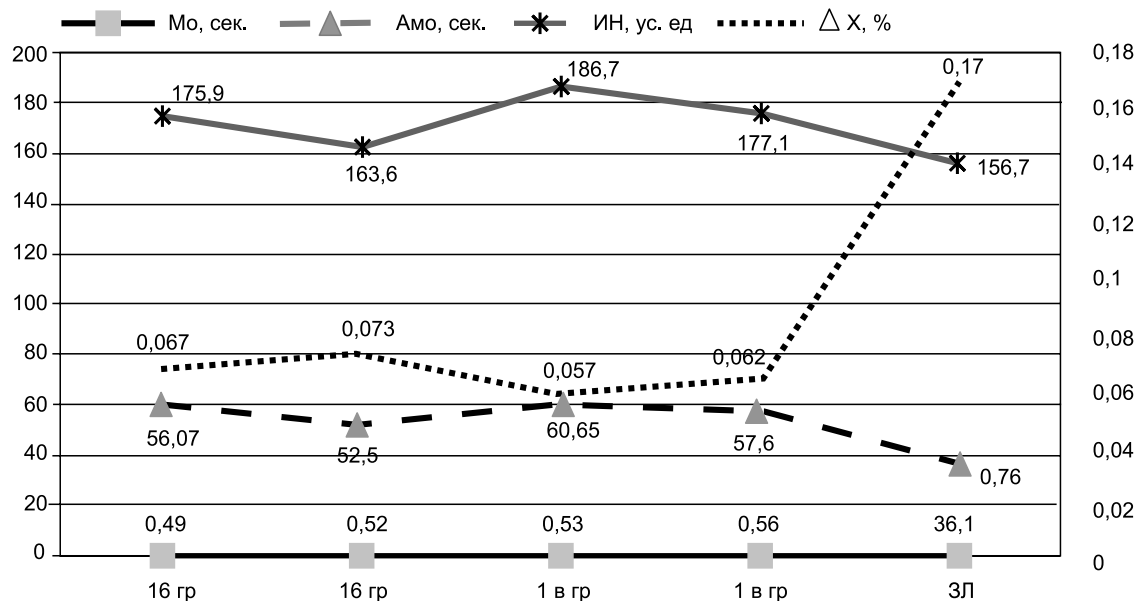
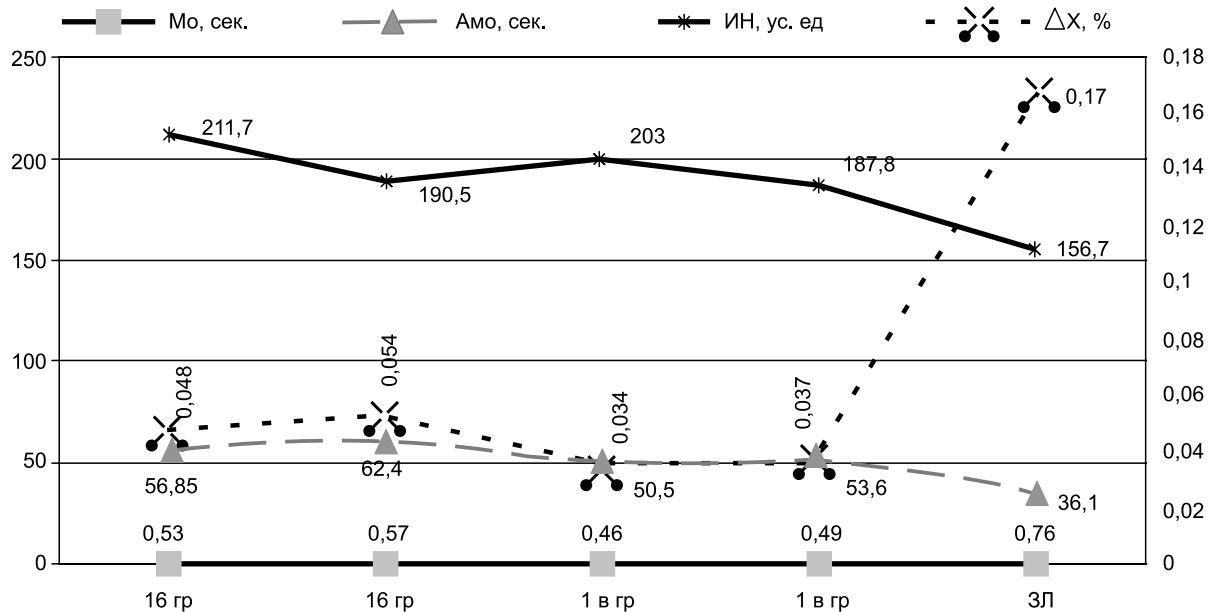


Рис. 1. Динамика показателей вегетативной нервной системы у больных БА и ХОБЛ, осложненных легочной гипертензией, после комплексной терапии с небивололом.

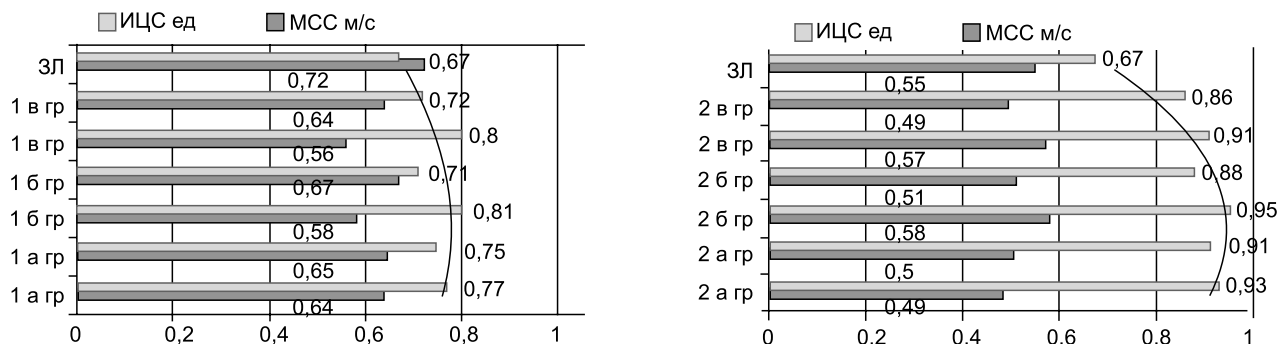


Рис. 2. Параметры периферической гемодинамики в динамике комплексного лечения больных БА и ХОБЛ, осложненных легочной гипертензией.



возросла на 7,2 и 7,0% и уменьшился индекс циркуляторного сопротивления сосудов на 7,0 и 6,5% ($p < 0,05$). Определено повышение вентиляционной способности легких соответственно: FEV_1 – на 7,3 и 6,2%, FVC – на 6,5 и 6,1%, FEV_1/FVC – на 6,8 и 6,2% (по сравнению с показателями до лечения, $p < 0,03$).

Озонотерапия на фоне СТ у больных БА и ХОБЛ приводила к повышению показателей: мода соответственно на 6,0 и 5,1% и вариационного размаха – на 9,1 и 7,8%. Снизились амплитуда мода – на 5,7 и 5,3%, индекс напряжения – на 7,5 и 5,4% и ЛАДср – на 17,3 и 9,5% ($p < 0,05$).

Установлено увеличение максимальной систолической скорости после компрессионной пробы на 5,9 и 5,2% и уменьшение индекса циркуляторного сопротивления сосудов на 6,2 и 6,7% ($p < 0,05$). Показатели вентиляционной способности легких повысились соответственно: FEV_1 – на 12,3 и 6,8%, FVC – на 10,9 и 5,9%, FEV_1/FVC – на 11,1 и 5,4% (по сравнению с показателями до лечения, $p < 0,05$).

Полученные данные позволили констатировать более выраженное улучшение вегетативно-гемодинамических показателей, ВСЛ и уровня среднего легочного артериального давления в динамике режимов комплексной терапии с применением небиволола и озонотерапии у больных БА по сравнению с больными ХОБЛ, осложненных легочной гипертензией.

Все это свидетельствует о снижении активности симпатического отдела ВНС. Также для данного контингента больных в обеих группах в период клинического улучшения сохраняется относительно высокая напряженность симпатoadреналовых звеньев в адаптивных реакциях организма.

Таким образом, установлена, положительная динамика показателей ВНС, ВСЛ, и улучшение способности сосудов к активной вазодилатации оказалась наибольшей при применении небиволола, озонотерапии на фоне стандартной терапии, что указывало на дополнительный бронхо- и вазодилатирующий эффект примененной терапии.

Полученные данные свидетельствуют о том, что после проведенной комплексной терапии применение только СТ не оказывает существенного влияния на исследованные показатели.

Исследования показали, что до лечения у больных ХОБЛ по сравнению с больными БА, ос-

ложненной ЛГ, были значительно выражены изменения структуры напряженности механизмов адаптации. Изменения способности сосудов к активной вазодилатации параллельны нарушениям функциональной активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС и бронхиальной проходимости. Перечисленные нарушения у больных БА и ХОБЛ можно отнести к прогностическим предикторам ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Вегетативно-гемодинамические и вентиляционные нарушения тесно связаны с развитием, прогрессированием ЛГ и развитием легочного сердца у больных БА и ХОБЛ, что важно учитывать при выработке плана лечения этой категории пациентов.

Взаимное отягощение и прогрессирование нарушений периферической и центральной гемодинамики основано на общности некоторых звеньев патогенеза: развития гипоксии, нарушений легочно-сердечной микроциркуляции и легочной гипертензии [8,9].

У больных БА и ХОБЛ, осложненных ЛГ, на фоне комплексного лечения с применением небиволола нами было отмечено улучшение параметров вегетативного статуса, состояния эндотелийзависимой вазодилатации и уровня вентиляционной способности легких.

ВЫВОДЫ

1. Параметры, отражающие ухудшение вегетативно-гемодинамических и вентиляционных нарушений, являются прогностическими предикторами развития и прогрессирования ЛГ у больных БА и ХОБЛ, что следует учитывать при выработке плана лечения этой категории пациентов.

2. У больных ХОБЛ, осложненной ЛГ, значительно выражены дезадаптивные состояния в сфере ВНС и изменения структуры напряженности механизмов адаптации по сравнению с больными БА, осложненной легочной гипертензией.

3. У больных БА, осложненной легочной гипертензией, наблюдается более выраженное улучшение вегетативно-гемодинамических показателей, ВСЛ и уровня среднего легочного артериального давления в динамике комплексной терапии с применением небиволола по сравнению с больными ХОБЛ, осложненных легочной гипертензией. Но в обеих группах в этом периоде сохраняется относительно высокая напряженность симпатoadреналовых звеньев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы диагноза в пульмонологии. // Терапевтический архив. 2001. Т. 73. №8. С.28–33.
2. Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких. Доклад рабочей группы. Краткое изложение. U.S. Department of Health and Human Services. NIH Publication №2701. April 2001.
3. Нестеренко О.И., Щикота А.М. Применение небиволола у больных легочной гипертензией. В сборнике научных трудов XXVI итоговой конференции общества молодых ученых МГМСУ. М., 2005 г. С.493–494. 60–61.
4. Палеев Н.Р. и соавт. Бифункциональное мониторирование у больных с сочетанной патологией бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем //Пульмонология, №4, 2003, с. 63–70.
5. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. М., 2003. С 70 – 86.
6. Убайдуллаев А.М., Гафуров Б.Г., Каюмходжаева М.А. Психовегетативные нарушения у больных БА. Терапевтический архив. 1996. №3. С.44–47.
7. Задионченко В.С., Погонченкова И.В., Игнатова Ю.В. Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции при хроническом легочном сердце. // «Врач», специальный выпуск, 2006 г., С. 1–3.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy of prognosis of COPD. Eur Respir J. Suppl 2001;40:10s–14s.
9. Karoli N. Pulmonary hypertension at the patients with bronchial asthma and COPD /N. Karoli, A. Rebrov //Turkish Thoracic Society 8 th Annual Congress. – Antalya, 2005. – P. 2158.
10. Mirzakhmidova S., Liverko I/ Analizes ergo-spirometry beside elderly patients with COPD. // 32 nd World Conference on Lung Health of the IUATLD, 1–4 November 2001. Paris. – P. S54.
11. World Health Organization. Chronic cor pulmonale: a report of the expert committee. Circulation 1999; 27: 594–98.
12. Burghuber O.C. Right ventricular contractility is preserved and preload increased in patients with chronic obstructive pulmonary disease and management of pulmonary hypertension.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО
ФЕРМЕНТА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА,
В УСЛОВИЯХ ФЕРГАНСКОЙ ДОЛИНЫ**

ТУЙЧИЕВ А.Х., РАИМЖАНОВ А.А., АХМАДАЛИЕВ Б.К.

**Ферганский филиал Республиканского научного центра экстренной
медицинской помощи. Узбекистан**

В последние годы болезни системы кровообращения, несмотря на высокие материальные затраты и длительность лечения, остаются наиболее частой причиной летальных исходов, составляя около 30% от общей смертности населения мира. Реальное число больных, особенно пациентов с начальными формами ИБС, которые являются наиболее перспективными в случае своевременно начатого лечения, намного больше. Наибольшую угрозу представляет одна из клинических форм ИБС – острый инфаркт миокарда (ОИМ). Так, по данным American Heart Association, в США ежегодно от ОИМ умирают около 1/3 заболевших, причем около 50% смертей приходится на первый час от начала заболевания.

Роль воспаления при ОИМ обсуждается в течение многих лет, а в последние годы с помощью оценки уровней вырабатываемых белков острой фазы воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ), гаптоглобин и т.д., подтверждено его участие и в определении прогноза. Выявлены взаимосвязи концентрации ряда белков острой фазы и

параметров, характеризующих дисфункцию левого желудочка (ЛЖ), что подтверждает роль воспаления в ремоделировании миокарда у больных ОИМ [1].

Повышение уровня СРБ является единственным маркером воспаления, обладающим прогностической значимостью в отношении ИМ [3]. Проведены многочисленные параллели между синтезом этих белков и противовоспалительным действием лекарственных препаратов, оказывающих защитное действие на миокард. Одной из групп таких лекарств являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Доказано, что последние влияют на синтез белков острой фазы воспаления и регулируют их взаимодействие при ОИМ [4], а поэтому должны назначаться с первых минут госпитализации [5, 6].

Среди множества ингибиторов АПФ особое внимание заслуживает рамиприл, эффективность которого при ИМ и в постинфарктный период доказана в многочисленных международных клинических исследованиях. Доказано, что рамиприл

значимо снижает общую смертность у пациентов, перенесших ОИМ [8, 9], а лечение рамиприлом, начатое на 2–9-й день после развития ИМ с клиническими признаками сердечной недостаточности (СН), увеличивает продолжительность жизни больных [10, 11].

Цель исследования. Оценка влияния раннего назначения рамиприла на частоту возникновения кардиальных и цереброваскулярных осложнений у пациентов после перенесенного ИМ. Использование генерика рамиприл (Амрилан, KRKA, Словения), выявление преимуществ генерика в плане влияния на показатели воспаления плазмы крови по сравнению со стандартной терапией.

Материал и методы исследования. В исследование были включены 40 больных (24 мужчины и 16 женщин) в возрасте от 49 до 76 лет (в среднем 62 ± 7 лет), госпитализированных в отделение неотложной кардиологии с диагнозом острый коронарный синдром (ОКС) с подъемом или без подъема сегмента ST, а также с легкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ). Всем больным в течение первых 24 ч с момента госпитализации, а также через 3 мес. лечения определяли концентрацию в крови СРБ, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой (ХС ЛВП) и низкой (ХС ЛНП) плотности. За время пребывания в стационаре всем больным однократно выполняли эхокардиографию с целью оценки фракции выброса, массы миокарда ЛЖ и размеров полостей сердца.

Критериями исключения также явились гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки, почечная недостаточность, гемодинамически значимый аортальный и митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия и первичный гиперальдостеронизм. Все пациенты, прошедшие скрининг, были рандомизированы в две группы – по 20 человек в каждой. Пациенты первой группы с первых суток от момента развития ангинозного приступа и с первых минут пребывания в кардиореанимации начинали прием рамиприла, максимальная суточная доза которого не превышала 10 мг. Его назначали для приема внутрь в стартовой дозе 2,5 мг 2 раза в сутки. Дозу лекарственного препарата титровали в зависимости от уровня артериального давления (АД). Целевым являлся уровень АД менее 140/90 мм рт.ст.

После выписки из стационара предпочтительным был переход на однократный прием рамиприла (Амприлана) в дозе 5 мг или 10 мг в зависимости от индивидуальной переносимости. Лечение амприланом продолжалось 90 дней. Пациенты второй группы получали стандартную терапию ОИМ с использованием другого ингибитора АПФ, в сопоставимых с рамиприлом дозах. Все пациенты в кардиореанимационном отделении получали нитраты, антикоагулянты, антиагреганты,

ингибиторы протонной помпы. У 6 пациентов был выполнен тромболизис. На этапе скрининга было выявлено, что у 27 (67,5%) больных ИМ развился впервые в жизни, другие 13 (32,5%) уже перенесли ИМ. У 30 (75%) больных была диагностирована АГ. Кроме того, были выявлены 10 (25%) случаев хронического обструктивного бронхита, 15 (37,5%) случаев мерцательной аритмии, у 24 (60%) больных имелась СН. Из 40 включенных в исследование больных 9 (22,5%) страдали сахарным диабетом 2-го типа. У 2 (5%) больных в анамнезе было острое нарушение мозгового кровообращения, один пациент перенес операцию аортокоронарного шунтирования. Повышенное АД диагностировано у 19 пациентов из группы амприлана и у 11 пациентов из группы контроля, в том числе у 14 больных оно было выявлено впервые, у 24 АГ давность не превышала 5 лет и у оставшихся 12 – более 5 лет. У большинства больных была легкая и умеренная АГ. У всех больных проведена оценка исходных концентраций СРБ, а также ОХС, ХС ЛВП и ХС ЛНП. Все показатели либо превышали допустимую норму, либо занимали пограничное положение с патологией. У всех пациентов с помощью ЭхоКС была измерена исходная масса миокарда ЛЖ, при этом в 100% случаев миокард был значительно гипертрофирован.

Результаты и обсуждение. Терапия рамиприлом в течение 3 мес. привела к значительному (на 65%) уменьшению частоты возникновения стенокардии в постинфарктный период. Так, у 6 пациентов загрудинные боли исчезли, единичные эпизоды стенокардии отмечались у 21 пациента и лишь 3 больных «грудная жаба» продолжала беспокоить 3 раза в неделю. Суммарное число приступов сжимающей боли в груди уменьшилось со 106 до 37 в неделю ($p < 0,001$). В группе контроля стенокардия исчезла только у 2 человек, 1–2 приступа загрудинных болей в неделю сохранялись у 17 пациентов, а остальные 11 больных прибегали к незапланированному приему нитратов 3–4 раза в неделю. Безусловно, в этой группе стенокардия также стала возникать реже, но суммарное число ангинозных болей уменьшилось всего на 36% (с 98 до 63).

На фоне терапии рамиприлом было выявлено достоверное снижение как систолического, так и диастолического АД. Средний уровень систолического АД снизился на 13,2% и составил 137 мм рт.ст., уменьшившись на 9,7% ($p < 0,001$). При этом целевого уровня АД (120–139/80–89 мм рт.ст.) достигли 18 (62%) больных. Пациентов с тяжелой АГ не выявлено. Больные, у которых на этапе скрининга имелась тяжелая АГ, перешли в группу умеренной АГ. В контрольной группе на фоне стандартной гипотензивной терапии также отмечалось достоверное эквивалентное снижение АД, но достичь целевого уровня смогли лишь 9 (43%)



пациентов, при этом средний уровень систолического АД составил 141 мм рт.ст., а диастолического АД – 91 мм рт.ст., снизившись на 11,9 и 9,1% соответственно.

В группе больных, получавших рамиприл, уровень СРБ за 3 мес. терапии снизился на 87,6% ($p < 0,001$) по сравнению с 36,4% в группе контроля. При этом уже через месяц терапии рамиприлом уровень СРБ снизился на 51,3%, а в группе контроля – на 8,3%.

Одним из предполагаемых механизмов профилактического эффекта рамиприла в отношении сердечно-сосудистых заболеваний является его антиатеросклеротическое действие. Рамиприл в дозе 10 мг/сут. максимально замедляет прогрессирование атеросклероза, причем его антигипертензивный эффект наблюдается на меньших дозах – 2,5 мг. Таким образом, эффективность рамиприла в профилактической дозе 10 мг имеет большее значение в снижении сердечно-сосудистого риска, чем в снижении уровня АД [12]. Результаты нашего исследования продемонстрировали, что рамиприл снижает уровень ОХС и его атерогенных фракций, уменьшая прогрессирование ИБС. За 3 мес. лечения в обеих группах концентрация в крови ОХС уменьшилась. В группе рамиприла уровень ОХС снизился на 8,1%, уровень ХС ЛНП – на 7,8%, а уровень ХС ЛВП увеличился на 8,4% ($p = 0,01$). В контрольной группе уровень ОХС снизился на 4,98%, уровень ХС ЛНП – на 9,8%, а уровень ХС ЛВП увеличился на 2,9%. Оказывая влияние на структурные нарушения в миокарде, ингибиторы АПФ препятствуют гипертрофии кардиомиоцитов и средней оболочки сосудов, а также периваскулярному фиброзу и увеличению общего содержания коллагена в миокарде. Таким

образом, долгосрочные эффекты ингибиторов АПФ в большей мере связаны с пролиферацией, фиброзом и другими процессами, представляющими воспаление.

Через 90 дней терапии в группе рамиприла мы наблюдали изменение массы миокарда ЛЖ, которая увеличилась лишь на 10,1% у мужчин ($p = 0,01$) и на 5,4% регрессировала у женщин ($p = 0,1$). В контрольной же группе отмечалось значительное увеличение массы миокарда ЛЖ как в подгруппе мужчин (на 28,5%), так и в подгруппе женщин (на 19,2%) ($p = 0,01$).

За 3 мес. терапии в группе пациентов, принимавших рамиприл, фатальных событий, а также нефатальных ИМ и инсультов зарегистрировано не было. Из 30 пациентов лишь 2 были повторно госпитализированы по поводу дестабилизации стенокардии. В контрольной группе ситуация существенно отличалась. Были зарегистрированы 4 случая повторного ИМ, 3 из которых закончились летально. По поводу дестабилизации стенокардии были госпитализированы 4 других пациента. У одного больного через 2 мес. после выписки из стационара развился ишемический инсульт.

ВЫВОДЫ

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента амприлан (Рамиприл), назначенный в первые 24 ч после развития острого коронарного синдрома и непрерывно принимаемый в последующие 3 мес., положительно влияет на динамику СРБ, липидов плазмы, показатели внутрисердечной гемодинамики, что позволяет рекомендовать применение этого препарата в неотложной кардиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чукаева И.И., Богова О.Т., Алешкин В.А. и др. Сопоставление прогностического влияния острофазовых белков при инфаркте миокарда. В кн.: Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» Тез. докл. М., 2001;500.
2. Smith S.J., Bos G., Essvild R. Acute-phase proteins from the liver and enzymes from myocardial infarction, a quantitative relationship. *Clin Chem Acta* 1977;81:17:75–85.
3. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:12:836–843.
4. Ларский Э.Г., Комелькова Л.В. Белки острой фазы: современное состояние вопроса. МРЖ раздел XXII, 1988; 12:33–37.
5. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;97:425–428.
6. Hudson M.P., Christenson R.H., Newby L.K. Cardiac markers: point of care testing. *Clin Chim Acta* 1999;284:2:223–237.
7. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *JACC* 2007;50:157.
8. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators. *Eur Heart J* 1997;18:1:41–51.



9. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet*. 1993;342:8875:821–828.
10. Hall A.S., Murray G.D., Ball S.G. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy. Lancet* 1997;349:1493–1497.
11. Ko/ber L., Torp-Pedersen C., Carlsen J.E. et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med* 1995;333:1670–1676.
12. Lonn E., Yusuf S. Clinical, public health, and research implications of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Eur Heart J* 2001;22:2:103–104.
13. Верткин А.Л., Мошина В.А. Роль мозгового натрийуретического пептида (NT-Pro BNP) в оценке прогноза, диагностике и лечении сердечной недостаточности у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Consilium medicum* 2005;11:2.

ВЛИЯНИЕ ФИТОКОМПОЗИЦИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**АНАЯТОВА З.К., АБДУКАРИМОВ Б.У., СЕВЕРОВА Е.А.,
ПОМИНОВА Н.М., ДЕНИСОВ Ю.Д., ШОКАРЕВА Г.В., МАНШАРИПОВА А.Т.**

НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы, Казахстан

РЕЗЮМЕ

Согласно статистике Всемирной Организации Здравоохранения ишемическая болезнь сердца получила почти эпидемическое распространение в современном обществе. Основанием для этого послужила возрастающая частота заболеваний ишемической болезнью сердца людей различных возрастных групп, высокий процент потери трудоспособности, а также то, что она является одной из ведущих причин летальности. Поэтому сотрудниками специализированной лаборатории отдела курортологии и клиники НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК НИИК и ВБ создана и разработана фитокомпозиция «Spa – Sky», содержащая Q-энзим и растительные травы для улучшения показателей сердечно-сосудистой системы в эксперименте.

Ключевые слова: фитокомпозиция, коэнзим Q10, сердечно-сосудистая система.

SUMMARY

According to the statistics of the World Health Organization the ischemic disease of heart received almost epidemic propagation in the contemporary society. As base for this served the increasing frequency of the diseases by the ischemic disease of the heart of people in different age classes, the high attrition rate of ability to work, and also that that it is one of the leading reasons for lethality. Therefore, is created and developed by the colleagues of the specialized laboratory of the division of health resort science and clinic of SRI (Scientific Research Institute) cardiology and internal diseases Ministry of Health RK SRIC (Scientific Research Institute of Cardiology) and ID (Internal Diseases) {fitocompozisia} «Spa Sky», which contains Q enzyme and plant grasses for an improvement in the indices of cardiovascular system in the experiment.

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания играют решающую роль в общей смертности во многих странах [1]. Ведущее место среди этой патологии занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее грозное осложнение – инфаркт миокарда [2]. В связи с этим особенно актуальной становится проблема реабилитации больных с перенесенным инфарктом миокарда [3]. Вместе с тем вопросы включения в комплексную терапию методов восстановительного лечения и реабилитации постинфарктного кардиосклероза являются недостаточно изученными. Сотрудниками специализированной лаборатории отдела

курортологии и клиники НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК НИИК и ВБ создана и разработана фитокомпозиция «Spa – Sky», содержащая Q-энзим и растительные травы. Доклинические исследования фитокомпозиции с изучением специфической активности проводятся в НИИК и ВБ РК.

Материал и методы исследования. Согласно документам, фитокомпозиция с коэнзимом Q10 и растительными травами соответствует нормативным требованиям, предъявляемым стандартами к обогащенным питьевым водам. Условия хранения фитокомпозиции – при t° от +5 $^{\circ}$ C до +20 $^{\circ}$ C в ори-



гинальной закрытой упаковке. Экспериментальные исследования проведены совместно в экспериментальной лаборатории НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК на лабораторных неинbredных крысах, весом 180–200 г.

Критерии включения в исследование – здоровые, половозрелые животные обоего пола.

Критерии исключения – больные животные (изменения кожных покровов, глаз, состава мочи, экскрементов), животные с ранами, особо агрессивные животные во время карантина.

Критерии выбытия животных – данные всех подопытных после начала экспериментов включались в отчет о работе.

Условия проведения экспериментов по исследованию фитокомпозиции приведены в табл. 1.

Таблица 1

Условия проведения экспериментов

	Контроль	Подопытные группы
Частота введения	В течение дня, без ограничений	В течение дня, без ограничений
Путь введения	Перорально	Перорально
Способ введения	Через поилки	Через поилки

Забор материала для исследований – кровь у животных – осуществляли из сонной артерии под легким эфирным наркозом. Для определения влияния напитка на электрокардиографические параметры регистрировали у наркотизированных животных в течение 5 мин. ЭКГ на электрокардиографе ЭК1 Т-03М2 в 6-ти стандартных отведениях

[4]. Определение артериального давления проводили у бодрствующих животных плетизмометрическим методом [4]. Определение общего холестерина проводили колориметрическим методом [5]. При проведении экспериментов руководствовались рекомендациями, изложенными в правилах GLP, и рекомендациями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и научных целях» (Страсбург, 1986 г). Согласно вышеперечисленному умерщвление животных проводили эфирным наркозом.

Статистические методы. Сравнение показателей, имеющих нормальное распределение, производили с использованием дисперсионного анализа. Если результаты анализа были статистически значимыми, то проводилось попарное сравнение между двумя группами с использованием двухстороннего критерия Стьюдента. При сравнении показателей, которые не подчиняются нормальному распределению, использовали критерий χ^2 . Все данные приведены в виде: среднее арифметическое \pm стандартная ошибка среднего. Математическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью статистических пакетов программы для Windows (Excel – U.8.0).

Полученные результаты и их обсуждение. Как следует из данных, приведенных в табл. 2, фитокомпозиция с коэнзимом Q10 и экстрактами растительных трав, начиная с 45-го дня приема, вызывает тенденцию снижения АД (на 12%) по сравнению с аналогичными данными контрольных животных.

Таблица 2

Влияние фитокомпозиции с коэнзимом Q10 и растительными травами на уровень артериального давления крыс

Группы животных/сроки наблюдения (в каждой группе – 20 крыс)	Артериальное давление, мм рт.ст.			
	15 дней	30 дней	45 дней	60 дней
Контроль	68,9 \pm 1,49	72,0 \pm 5,80	76,8 \pm 4,80	70,8 \pm 3,36
Опытная	72,4 \pm 1,94	76,0 \pm 3,16	68,0 \pm 2,70	62,0 \pm 1,21

После употребления фитокомпозиции с коэнзимом Q10 и экстрактами растительных трав у животных синусовый ритм сохранялся и нарушений ритма и проводимости не наблюдалось. На ЭКГ животных, начиная с 45-го дня употребления фитокомпозиции с коэнзимом Q10 и экстрактами растительных трав, зарегистрировано только незна-

чительное снижение вольтажа комплексов QRS (у 50% животных) и частоты сердечных сокращений (табл. 3). Следует отметить, что у животных после лечения (60 дней) фитокомпозицией ЧСС была достоверно ниже по сравнению с аналогичным показателем животных на 15 день лечения ($p < 0,05$).

Таблица 3

Влияние фитокомпозиции с коэнзимом Q10 и растительными травами на частоту сердечных сокращений крыс

Группы животных/сроки наблюдения (в каждой группе – 20 крыс)	ЧСС, уд./мин.			
	15 дней	30 дней	45 дней	60 дней
Контроль	368,9 \pm 10,5	372,0 \pm 9,0	365,8 \pm 14,1	382,0 \pm 8,6
Опытная	405,0 \pm 11,3	370,0 \pm 13,7	378,0 \pm 10,5	370,0 \pm 8,2*

Примечание: * ($p < 0,5$) – достоверность по отношению к контрольной группе.



Холестерин представляет собой вторичный ароматический одноатомный спирт, является важным компонентом клеточных мембран, служит предшественником образования стероидных гормонов и желчных кислот. Существует прямая зависимость между увеличением концентрации

холестерина в плазме и появлением риска атеросклеротического поражения коронарных сосудов [6]. Результаты исследования уровня холестерина в крови животных, получавших фитокомпозицию, представлены в табл. 4.

Таблица 4

Влияние фитокомпозиции с коэнзимом Q10 и растительными травами на содержание холестерина плазмы крови крыс

Группы животных/сроки наблюдения (в каждой группе – 20 крыс)	Сроки наблюдения			
	15 дней	30 дней	45 дней	60 дней
Контроль	4,89±0,45	4,19±0,62	4,53±0,40	4,29±0,68
Опытная	4,78±0,29	4,60±0,17	2,52±0,22*	3,02±0,31*

Примечание: * ($p < 0,05$) – отличие достоверно по отношению к контрольной группе.

Из таблицы видно, что имеется достоверное снижение общего холестерина через 45 и 60 дней приема фитокомпозиции с коэнзимом CoQ10 и растительными травами по сравнению с аналогичными данными животных контрольной группы, что указывает на возможность применения испытуемой фитокомпозиции в составе диетической и лекарственной терапии ИБС.

ВЫВОДЫ

Таким образом, фитокомпозиция с коэнзимом Q10 и экстрактами трав оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистую систему и в будущем может использоваться в составе диетической и лекарственной терапии ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2004. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН.М.–2005. – С.9.13.
2. Разумов В.Б., Редчиц Е.Г., Виноградова И.В. и др. // Кардиология. – 1987. – Т.27. – №3. – С.55–58.
3. Волошина Е.Б. Применение лечебных физических факторов в реабилитации больных ИБС пожилого возраста. Автореферат дисс. доктора мед. наук. – Одесса, 1996.
4. Freeman L.J., Nikon P.J. // Int. J. Cardiol. – 1987. – vol.17. – №2 – p.145–154.
5. Gallacher J.E., Jarnell J.W., Butland B.K. // J.Epidem. Commun. Heth. – 1988. – vol. 42. – №3. – p. 231–266.
6. Ткаченко А.Ф. Влияние питьевых минеральных вод на белково-образовательную функцию печени и концентрацию желчных кислот в пузырной желчи у больных атеросклерозом // Вопросы бальнео- и физиотерапии. – Тр. ЦНИИКиФ – 1970. – Т.15. – С.283–289.



МНОГОЦЕНТРОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ КЛЕКСАНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ И ТРОМБОЭМБОЛИЙ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

МАРЕЕВ В.Ю.¹, СКВОРЦОВ А.А.¹, ТЕРЕЩЕНКО С.Н.², УСКАЧ Т.М.², АРХИПОВ М.В.³, ЛИПЧЕНКО А.А.³

ИКК имени А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ, г. Москва¹; МГМСУ имени М.А. Семашко²; МО «Новая больница»³, г. Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Около 75% тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) с летальным исходом происходит у госпитализированных больных терапевтического профиля. Как правило, ТЭЛА предшествуют тромбозы глубоких вен (ТГВ). Пациенты с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) относятся к группе риска развития ТГВ и ТЭЛА. **Цель.** Изучение влияния терапии эноксапарином (клексаном) на частоту венозных тромбозов и ТЭЛА у госпитализированных больных с тяжелой ХСН. **Материалы и методы.** Исследование многоцентровое, рандомизированное, сравнительное, открытое. Включались пациенты (123 пациента) с ХСН III–IV ФК, требовавшие иммобилизации не более 5 дней. Пациенты группы лечения (61 больной) получали эноксапарин в дозе 40 мг/сут. в течение 10 дней. Группа контроля состояла из 62 больных. Период наблюдения – 12 месяцев. Первичный критерий оценки эффективности лечения – ТГВ и ТЭЛА в течение первых 10–14 дней, вторичный – ТГВ и ТЭЛА в течение первых 30 дней. Обследование включало дуплексную ультрасонографию, определение D-димеров. **Результаты.** В течение 30 дней наблюдения не было документированных случаев ТГВ и ТЭЛА. Не было зарегистрировано геморрагических осложнений. Количество госпитализаций и смертельных исходов в течение 12 мес. наблюдения было одинаковым в обеих группах. Отсутствие геморрагических осложнений и других серьезных нежелательных эффектов, связанных с исследуемым препаратом, свидетельствует о безопасности применения.

SUMMARY

Urgency. About 75% of pulmonary thromboembolism (PTE) cases with fatal outcome occur in hospitalized medical patients. Generally PTE is preceded by deep vein thrombosis (DVT). Patients with severe chronic heart failure (CHF) are at risk of both DVT and PTE. **Aim.** Studying the effect of enoxaparin (Clexane) treatment on incidence of venous thrombosis and PTE in patients with severe CHF. **Material and methods.** The trial was a multicenter, randomized, comparative, open-label study. Patients (123 patients) with III–IV FC CHF requiring immobilization for not more than 5 days were enrolled. Patients of the treatment group (61 patients) were treated with enoxaparin 40 mg/day for 10 days. Control group consisted of 62 patients. Follow-up period lasted for 12 months. Primary efficacy measures: DVT and PTE over the first 10–14 days; secondary efficacy measures: DVT and PTE over the first 30 days. Evaluation included duplex ultrasonography and determination of D dimers. **Results.** Documented cases of DVT and PTE were not observed during 30 days of the follow-up period. Hemorrhagic complications were absent. Number of hospitalizations and deaths was similar in both groups over 12 months of the follow-up period. The absence of hemorrhagic complications and other serious adverse effects related with the study drug indicates safety of the drug.

За последние два десятилетия были достигнуты очевидные успехи в лечении больных ХСН. Эти успехи характеризуются не только улучшением прогноза данной категории пациентов, но также и клинического течения, и «качества жизни» больных с наиболее выраженными явлениями сердечной декомпенсации. Благодаря комплексному применению в клинической прак-

тике различных нейрогуморальных модуляторов (НГМ) (ингибиторов ангио-тензинпревращающего фермента – иАПФ, β -адреноблокаторов, конкурентных антагонистов альдостерона, антагонистов рецепторов к ангиотензину II) расширились наши возможности в лечении этой тяжелой патологии, и больные с ХСН стали дольше и «лучше» жить. Изменилась и структура гибели таких пациен-

тов – большинство больных стало умирать внезапно, в состоянии суб- или полной клинической компенсации. При этом, несмотря на широкое применение НГМ, смертность среди больных с тяжелой ХСН остается очень высокой и на сегодняшний день [1]. Поэтому поиск иных путей улучшения выживаемости пациентов с СН остается актуальным и в настоящее время.

Как правило, термин «внезапная смерть» больного ХСН напрямую связывается с фатальными нарушениями ритма сердца. При этом нередко упускается из вида другая возможная причина внезапного летального исхода – тромбоэмболические осложнения, а именно ТЭЛА. На самом же деле, учитывая наличие изменений в сосудистой стенке, развитие состояния гиперкоагуляции и тяжелых гемодинамических нарушений, больные с ХСН имеют все предпосылки для развития ТГВ и последующей ТЭЛА. В связи с этим неслучайно в таких крупных исследованиях, как SAVE, SOLVD и V-HeFT, была обнаружена прямая зависимость наличия венозных тромбозов от степени нарушения систолической функции левого желудочка и тяжести функционального класса (ФК) ХСН [2–5].

Тем не менее вплоть до 90-х годов прошлого столетия тромбоэмболические осложнения считались наиболее характерным осложнением хирургической патологии. Однако на сегодняшний день оказалось, что реально проблема стала выглядеть несколько иначе и около 75% ТЭЛА с летальным исходом происходит у госпитализированных больных терапевтического, но не хирургического профиля [6]. При анализе 15000 аутопсий в госпиталях Великобритании было выявлено значительное снижение эпизодов фатальных ТЭЛА с 6,1 до 2,1% за период с 1965 по 1990 год. Причем тогда, когда число ТЭЛА с летальным исходом у послеоперационных больных уменьшилось с 35% в период 1966–1970 гг. до 20% за другой пятилетний срок – с 1986 по 1990 г., около 80% фатальных ТЭЛА пришлось на долю нехирургических больных. Как правило, ТЭЛА предшествует развитию ТГВ, часто не имеющего клинических проявлений вплоть до возникновения самого эпизода тромбоэмболии. В отличие от пациентов терапевтического профиля за указанный 25-летний срок также наблюдалось уменьшение и частоты развития эпизодов послеоперационного ТГВ – с 49,9 до 21,7 на 100000 населения. Необходимо отметить, что аналогичная тенденция выявляется и в других исследованиях, а по данным различных авторов среди фатальных ТЭЛА процент пациентов терапевтического профиля составляет от 59 до 83% [7–8].

Данная группа больных гетерогенна, и каждая отдельная нозология имеет свой риск развития ТГВ и тромбоэмболических осложнений. Согласно

одной из таких моделей, преимущественно основанной на результатах исследования MEDENOX, пациенты с тяжелой ХСН относятся к заболеваниям группы умеренного риска развития ТГВ и ТЭЛА [9, 10]. При этом частота развития тромбоэмболических осложнений у больных ХСН составляет в среднем 1,9% в год (от 0,9 до 5,3%, что зависит от тяжести сердечной декомпенсации) [4, 5, 11]. Однако нельзя забывать и о том, что у молодого здорового человека и массивная ТЭЛА может протекать бессимптомно, в то время как у больного с тяжелой сердечной или легочной недостаточностью даже тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии может закончиться летально или в значительной мере осложнить течение заболевания из-за исходно сниженных кардиореспираторных компенсаторных резервных возможностей. Кроме того, риск развития ТГВ и ТЭЛА возрастает практически в геометрической прогрессии при сочетании нескольких факторов риска (ФР) у одного пациента [12], что достаточно часто имеет место у больных ХСН.

Причина снижения частоты фатальных ТЭЛА у хирургических больных очевидна и проста и кроется в широком внедрении в повседневную клиническую практику гепарино-профилактики ТГВ и ТЭЛА в послеоперационном периоде [13, 14]. Подобная практика у больных, даже госпитализированных с тяжелой ХСН, находящихся в силу тяжести своего состояния на режиме со значительно ограниченной активностью, принимающих большие дозы внутривенных диуретиков, и в настоящее время наблюдается далеко не всегда.

На сегодняшний день мы располагаем результатами ряда достаточно крупных рандомизированных исследований по изучению эффективности и безопасности применения нефракционированного гепарина (НФГ) и гепаринов с низкой молекулярной массой (НМГ) с целью предотвращения развития ТГВ и ТЭЛА у стационарных пациентов терапевтического профиля. Однако вместе с больными с ХСН в этих исследованиях также наблюдались пациенты с иной патологией: острой или хронической легочной недостаточностью, ревматизмом, инфекционными заболеваниями и т.д. [10, 15], что в определенной мере могло осложнять трактовку полученных результатов.

В качестве терапевтического агента нами был выбран НМГ эноксапарин (Клексан), применение которого по крайней мере также или даже более эффективно, чем НФГ в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных тяжелой ХСН, при таких очевидных преимуществах, как более безопасный профиль, простота введения и контроля [15, 16].

Цель исследования. Изучение влияния терапии эноксапарином в дозе 40 мг в сутки в течение 10–14 дней на частоту развития венозных тромбо-

зов и ТЭЛА у госпитализированных больных с тяжелой ХСН.

Материал и методы исследования. В исследование включались пациенты старше 40 лет, госпитализированные по поводу тяжелой СН III–IV ФК NYHA, требовавшие иммобилизации не более 5 дней. Помимо тяжелой СН, больные должны были иметь по крайней мере один из перечисленных ниже ФР венозного тромбоза: возраст более 75 лет, злокачественное новообразование (в анамнезе или существующее в настоящее время), тромбозы и эмболии в анамнезе, ожирение (индекс массы тела – ИМТ >30 кг/м² для мужчин и >28,6 кг/м² – для женщин), варикозное расширение вен, гормональная терапия эстрогенами или антиандрогенами (за исключением гормоно-заместительной терапии при менопаузе), хроническая дыхательная недостаточность.

В исследование не могли быть введены пациенты, перенесшие серьезные хирургические вмешательства (на желудочно-кишечном тракте, урологические, гинекологические, нейрохирургические, ортопедические на нижних конечностях) в течение предшествующих 3-х месяцев; имеющие тромбофилию, неконтролируемую артериальную гипертонию (систолическое артериальное давление >180 мм рт. ст., диастолическое >110 мм рт. ст.) или известные противопоказания к назначению эноксапарина (состояния с высоким риском развития неконтролируемых кровотечений, т.е. острая пептическая язва, нарушение мозгового кровообращения, бактериальный эндокардит); гиперчувствительность к гепарину или тромбоцитопения, индуцированная приемом НФГ или НМГ; длительная терапия антикоагулянтами. Из исследования также исключались женщины детородного возраста, не использующие эффективную контрацепцию, беременные или кормящие. В исследование не включались пациенты с наличием острого тромбоза глубоких вен, выявленного при доплеровском ультразвуковом обследовании нижних конечностей в период скрининга.

Дизайн исследования. По своему дизайну (рис. 1) данное исследование являлось многоцентровым, рандомизированным, сравнительным и открытым. В результате центральной рандомизации были сформированы две параллельные группы наблюдения. Пациенты I группы получали стандартную терапию по поводу ХСН и составляли группу контроля, в то время как больные II группы, помимо стандартной терапии, назначался эноксапарин в дозе 40 мг/сут. подкожно в течение 10 дней. Период наблюдения за пациентами составил 12 месяцев, контрольные исследования проводились исходно и через 30 дней после включения больного в исследование. Через 12 месяцев судьба пациентов и их состояние были оценены в ходе телефонного контакта.

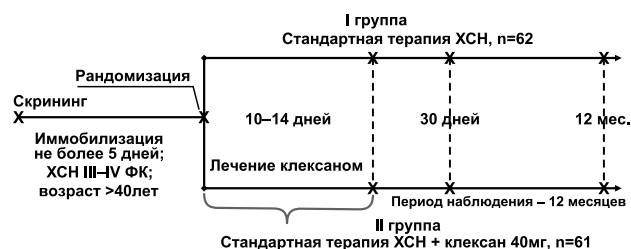


Рис. 1. Схема исследования.

Оценка эффективности и безопасности. Первичным критерием оценки эффективности являлось наличие документированного венозного тромбоза или ТЭЛА от 1 до 10–14 дня лечения. Вторичным критерием оценки эффективности было определение венозного тромбоза или ТЭЛА от 1 до 30 дня исследования. Методом верификации венозного тромбоза в исследовании была выбрана дуплексная ультрасонография. Определение D-димеров (Asserachrom D-Dimer Test, Boehringer Mannheim GmbH) у больных в исследовании проводилось дважды: до начала и после окончания лечения эноксапарином (на 30-й день исследования).

Критериями оценки безопасности являлись: общая смертность и внезапная смерть от 1 до 30 дня исследования; смертность среди пациентов обеих групп через 12 месяцев наблюдения; наличие геморрагических осложнений в сроки от 1 до 14 дня лечения; развитие тромбоцитопении (уменьшение количества тромбоцитов до уровня менее 100×10^3 мм³ или более чем на 30% от исходных значений), а также развитие любого другого нежелательного явления в сроки от 1 до 30 дня исследования. Ежедневно пациенты тщательно осматривались на наличие признаков кровотечения и гематом в месте инъекций (диаметром >5 см). Анализ крови на содержание тромбоцитов проводился на 1, 2, 4 и 10-й день лечения эноксапарином.

В исследование были включены 123 пациента с ХСН III–IV ФК NYHA. Преимущественной этиологической причиной развития СН было сочетание ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии (83%) (табл. 1). Девять больных были скринированы, но не рандомизированы из-за наличия критериев исключения, в том числе документированного тромбоза глубоких вен нижних конечностей. В группу лечения эноксапарином был включен 61 больной, группу контроля составили 62 пациента. Три (2,4%) пациента были выведены из исследования из-за развития у них тромбоцитопении на фоне лечения. По основным клинико-демографическим характеристикам группы были полностью сопоставимы. При анализе основных демографических показателей и ФР венозного тромбоза среди больных указанных групп наблюдения также не было выявлено статистиче-

ски значимых различий ни по одному из рассмотренных параметров. Каждый из пациентов имел по одному, двум или даже трем дополнительным ФР венозного тромбоза помимо ХСН. Наиболее часто таким фактором была хроническая легочная патология (более 70% в каждой из групп наблюдения), варикозная болезнь вен нижних конечностей и ИМТ > 30 кг/м² (табл. 2).

Таблица 1

Основные клиничко-демографические характеристики пациентов в исследовании

Параметры	Клексан (n=61)	Контроль (n=62)
Возраст	64,8±10,4	65±9,12
Пол (М/Ж)	38/23 (62/38%)	39/25 (63/37%)
ИМТ	29,0±5,8	29,2±5,23
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе	19 (31%)	23 (37%)
Артериальная гипертония	40 (66%)	39 (63%)
Сахарный диабет	12 (20%)	11 (17%)
Мерцательная аритмия	24 (39%)	22 (36%)
Дни иммобилизации	2,98±1,04	2,63±1,0

Таблица 2

Характеристика групп пациентов в зависимости от наличия дополнительных факторов риска венозного тромбоза в исследовании

Параметры	Клексан (n=61)	Контроль (n=62)
Возраст >75 лет	10 (17%)	8 (13%)
Новообразования	1 (1,6%)	0
ИМТ > 30кг/м ²	17 (27%)	16 (25%)
Варикозная болезнь	27 (44%)	34 (54%)
Гормональная терапия	2 (3%)	1 (2%)
Тромбозы и эмболии (анамнез)	2 (3%)	4 (6%)
Заболевание легких	45 (74%)	45 (72%)
Высокие дозы диуретиков	34 (56%)	21 (34%)

Статистический анализ. Измерения первичных показателей эффекта основывались на сопоставлении частоты возникновения документированного венозного тромбоза или тромбоэмболий в двух группах сравнения. Для оценки эффекта лечения использован двусторонний критерий значимости для разности частот. Для получения оценки вероятности Р были использованы критерий Манн-Уитни и Wilcoxon's signed rank sum test, точный критерий Фишера с поправкой Йетса. Дисперсионный анализ повторных изменений ANOVA был применен для анализа изменения концентрации тромбоцитов и уровня гемоглобина в течение исследования. В случае несоответствия, параметрический анализ подтверждался непараметрическим. Проведена оценка величины относительного риска возникновения

тромбоцитопении в группах эноксапарина и контрольной группе с последующим определением величины относительного риска для этих величин.

Все статистические тесты были двусторонние при уровне значимости 0,05. Описательная статистика была представлена в виде точечных характеристик: среднее арифметическое значение, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное значение, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное значение, нижний и верхний квартили. Для всех переменных был проведен анализ пропущенных данных.

Результаты исследования. *Анализ эффективности.* По первичному и вторичному критериям эффективности не было выявлено ни одного случая документированного венозного тромбоза или ТЭЛА как от 1 до 14 дня лечения, так и от 1 до 30 дня наблюдения пациентов в исследовании. При анализе результатов длительного наблюдения (до года) было установлено, что в каждой из групп умерло по 7 пациентов, отмечалось практически равное количество госпитализаций и обращений к врачу по различным причинам: в группе терапии эноксапарином соответственно 45 и 97, в группе контроля – 47 и 102.

Анализ безопасности. Снижение концентрации тромбоцитов более чем на 30% от исходного уровня в 8,2% случаев наблюдалось на фоне лечения эноксапарином и в 9,7% случаев в группе контроля. Развитие тромбоцитопении со снижением числа тромбоцитов менее $100 \times 10^3 \text{ мм}^3$ наблюдалось у 1 больного (1,6%) на фоне лечения эноксапарином. В этом и в двух других случаях развития тромбоцитопении (4,9%) исследователями было принято решение об отмене терапии эноксапарином и выводе больных из исследования (табл. 3). У всех пациентов концентрация тромбоцитов вернулась к исходному уровню на 7–10-й день после прекращения лечения. При этом статистически значимых отклонений в изменении средних концентраций тромбоцитов за время наблюдения не было выявлено у пациентов ни в группе лечения, ни в группе контроля (рис. 2).

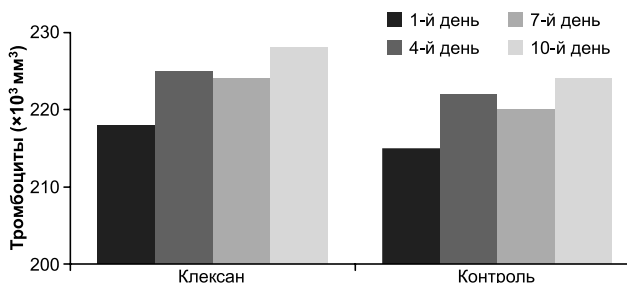


Рис. 2. Концентрация тромбоцитов в плазме в исследовании за период активного лечения клексаном больных ХСН.

За период наблюдения (30 дней) было зарегистрировано 3 серьезных клинических нежелатель-

ных явления: острый инфаркт миокарда с летальным исходом и острое нарушение мозгового кровообращения у пациентов в контрольной группе (3,2%) и госпитализация из-за нарастания явлений ХСН у больного в группе активного лечения эноксапарином (1,6%) (табл. 3). Не было зарегистрировано ни одного случая геморрагических осложнений.

Таблица 3

Нежелательные эффекты в исследовании

Нежелательные явления	Клексан (n=61)	Контроль (n=62)
Всего	13%	19%
Тромбоцитопения	8,2% (5/61)	9,7% (6/62)
Выбытие больных из исследования из-за тромбоцитопении	3 (4,9%)	0
Число НЯ, связанных с приемом препарата	3 (4,9%)	0
Серьезные НЯ	1 (1,6%) Нарастание ХСН	2 (3,2%) 1 инсульт 1 ОИМ
Выбытие больных из-за НЯ	3 (4,9%)	1 (1,6%)

НЯ – нежелательные явления; ОИМ – острый инфаркт миокарда

Изменение величин D-димеров в исследовании. Значения D-димеров у больных определялись дважды: до начала лечения и на 30-й день исследования. В обеих группах за период наблюдения происходило снижение величин D-димеров, однако статистически значимое и достоверное изменение было получено только на терапии эноксапарином – с 1396 нг/мл до 749 нг/мл (медианы, $p=0,002$). Необходимо отметить, что степень снижения величины D-димеров была гораздо более выражена также в группе эноксапарина (27,7% против 12,3% в группе контроля), и данное отличие имело высокую степень достоверности ($p<0,001$) (рис. 3).

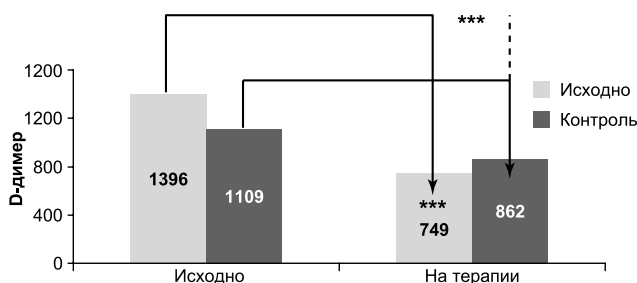


Рис. 3. Изменение величины D-димеров в исследовании в процессе лечения.

Обсуждение результатов. На сегодняшний день сложно ответить на вопрос: почему в исследовании у 121 больного с тяжелой ХСН не удалось зарегистрировать ни одного случая ТГВ или ТЭЛА, что в итоге не позволило нам адекватно оценить

эффективность профилактики терапии эноксапарином. Возможно, это связано с тем, что в исследование были введены более легкие пациенты, нежели чем предполагали критерии включения, которые не находились на постельном режиме в связи с обострением ХСН. Однако даже если этот факт и имел место, то наверняка это могла быть лишь малая часть, единичные исключения из всего контингента больных. Если мы обратимся к результатам других аналогичных исследований по предупреждению венозных тромбозов, в которых также наблюдались стационарные больные, госпитализированные с явлениями тяжелой сердечной декомпенсации, то частота выявления ТГВ и ТЭЛА в контрольной группе/плацебо могла доходить фактически до 20%. В MEDENOX [10], наиболее известном из опубликованных в настоящее время крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с эноксапарином по выявлению риска и профилактике ТГВ и ТЭЛА у госпитализированных больных терапевтического профиля с различной патологией, включая тяжелую ХСН III–IV ФК (34%), было зарегистрировано 43 случая ТГВ и ТЭЛА (14,9%) в группе плацебо против 16 (5,5%) в группе терапии эноксапарином в дозе 40 мг/сут. ($p<0,001$). Казалось бы, действительно высокий процент тромбоэмболических осложнений, но более детальный анализ, на наш взгляд, позволяет установить наиболее вероятную причину полученного нами результата. Если разделить ТГВ на проксимальный и дистальный ТГВ и вычленив ТЭЛА, то процент соответствующих осложнений будет выглядеть следующим образом: в группе плацебо – 4,9%, 9,4%, 0,7%; в группе лечения эноксапарином 40 мг/сут. – 1,7%, 3,8%, 0%. Причем в группе плацебо было выявлено только 2 случая симптоматического ТГВ (0,7%) и 1 (0,3%) в группе активной терапии эноксапарином 40 мг/сут. Становится очевидным, что у 2/3 больных венозный тромбоз представлен дистальным ТГВ, протекающим, как правило, бессимптомно. Дистальный ТГВ редко удается выявить при доплеровском ультразвуковом исследовании [10, 17], т.е. тем методом, который был выбран в нашем исследовании для верификации случаев венозного тромбоза. В MEDENOX, также как и в PRINCE II – другом достаточно крупном исследовании эноксапарина при тяжелой ХСН [15], у 92 пациентов из 100 (в PRINCE II – в 100%) ТГВ был диагностирован с помощью венографии – гораздо более точной, но более трудоемкой и дорогой методики, являющейся эталонной для диагностики асимптомного ТГВ.

Безусловно, большую значимость для профилактики венозных тромбозов имеет диагностика проксимального ТГВ, встречающегося в 70% случаев у больных с доказанной ТЭЛА [17]. Однако и в этом случае применение доплеровского ультразвукового исследования только лишь

у 23–52% пациентов позволяет выявить проксимальный тромбоз согласно результатам ряда недавно закончившихся исследований [18–20].

С нашей точки зрения, косвенным подтверждением наличия асимптомного венозного тромбоза (по крайней мере, у некоторых наших пациентов) и эффективности применения у больных с тяжелой ХСН эноксапарина в дозе 40 мг является определение содержания D-димера в динамике – исходно и по завершении лечения эноксапарином (рис. 3). Только на терапии эноксапарином было достигнуто высокодостоверное ($p=0,002$) и практически двукратное снижение величин D-димеров за период наблюдения пациентов в исследовании. Также необходимо отметить, что и степень снижения величины D-димеров была гораздо более выражена в группе активного лечения эноксапарином – 27,7% против 12,3% в группе контроля ($p<0,001$). Безусловно, невозможно напрямую связывать значительное повышение уровня D-димера с ТГВ или ТЭЛА, т.к. наряду с высокой чувствительностью (87–98%), метод имеет достаточно низкую специфичность [21, 22]. Известно, что уровень D-димера может быть повышен у пожилых людей, у госпитализированных терапевтических больных, при заболеваниях периферических сосудов, при раке, большинстве воспалительных заболеваний, в акушерской практике и т.д. Все условия для повышения уровня D-димера имеются и у больных ХСН, что обусловлено развитием у них состояния гиперкоагуляции [23] вследствие выраженных нарушений гемодинамики, дисфункции эндотелия, гиперактивации нейрогуморальных систем, нарушения реологических свойств крови, наличия мерцательной аритмии и т.д. В нашем исследовании уровень D-димера у пациентов с тяжелой ХСН (преимущественно ФК III) исходно превышал нормальные значения в 3–4 раза, что могло быть связано либо с повышенной готовностью к тромбообразованию, либо свидетельствовало об уже состоявшемся венозном тромбозе (больные с полостным тромбозом в исследование не включались). В данном исследовании перед нами не стояла задача изучения состояния системы гемостаза, однако достоверное и значимое снижение уровня D-димера на терапии эноксапарином может свидетельствовать о более эффективном снижении риска развития тромбоэмболических осложнений у больных тяжелой ХСН на активной терапии эноксапарином по сравнению с контрольной группой, что находит свое подтверждение в результатах других исследований с НМГ [24].

Как показали предыдущие исследования, по профилю безопасности эноксапарин, как и другие НМГ, превосходит НФГ [15, 16]. Согласно нашим данным, у пациентов, находившихся на терапии эноксапарином, не было зарегистрировано ни одного эпизода кровотечения. Более того, количество случаев развития тромбоцитопении (снижения количества тромбоцитов $>30\%$ от исходного уровня) было сопоставимым с группой контроля, что составило соответственно 8,2% против 9,7%. Причем все изменения концентрации тромбоцитов были в пределах нормальных значений, и только у одного больного наблюдалось снижение уровня тромбоцитов ниже 100000 мм^3 , что потребовало отмены терапии эноксапарином. В то же время не было зафиксировано ни одного эпизода развития тяжелой тромбоцитопении, а после отмены терапии эноксапарином восстановление количества тромбоцитов до исходных значений происходило на 7–10-й день наблюдения.

За аналогичный период (1–14 день активной терапии) в исследовании MEDENOX [10] частота всех геморрагических осложнений у пациентов в группе 40 мг эноксапарина составляла 12,6% против 8,6% в группе плацебо (н.д.). При этом в группе плацебо тромбоцитопения у пациентов развивалась даже несколько чаще (3,6%) по сравнению с активной терапией эноксапарином 40 мг/сут. (2,2%). Тем не менее процент развития подобных осложнений может варьировать в значительной степени. Во многом это зависит от контингента обследованных пациентов, так как больные тяжелой ХСН в отличие, например, от пациентов хирургического профиля, как правило, существенно старше, имеют разнообразную достаточно серьезную сопутствующую патологию и находятся на терапии различными лекарственными препаратами, способными взаимодействовать с НМГ. В связи с этим тот факт, что в нашем исследовании число нежелательных явлений на терапии эноксапарином было сопоставимым с таковым в контрольной группе, дает дополнительное подтверждение безопасности данного вида терапии у больных ХСН.

ВЫВОДЫ

Таким образом, изменение концентрации D-димера в динамике может свидетельствовать об эффективности применения эноксапарина в дозе 40 мг/сут. у больных с тяжелой ХСН, находящихся на режиме с ограниченной физической активностью.



ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ И ПРОФИЛАКТИКА ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ АМИОДАРОНА

МОИСЕЕВ С. В.

*Кафедра терапии и профболезней ММА им. И. М. Сеченова,
МГУ им. М. В. Ломоносова, г. Москва. Россия*

РЕЗЮМЕ

ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ И ПРОФИЛАКТИКА ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ АМИОДАРОНА

Moisseev S. V.

В статье рассматриваются результаты клинических исследований, которые обосновывают применение амиодарона для длительного лечения желудочковых аритмий и профилактики внезапной сердечной смерти, а также для купирования желудочковых нарушений ритма в неотложных ситуациях.

К л ю ч е в ы е с л о в а. Амиодарон, желудочковые аритмии, внезапная сердечная смерть.

SUMMARY

THE TREATMENT OF VENTRICULAR ARRHYTHMIAS AND PREVENTION OF SUDDEN CARDIAC DEATH: THE RESULTS OF CLINICAL TRIALS OF AMIODARONE

Moissejev S.

We discuss the results of controlled clinical trials that justified the use of amiodarone for long-term treatment of ventricular arrhythmias and prevention of sudden cardiac death as well as termination of life-threatening rhythm disorders.

Key words. Amiodarone, ventricular arrhythmias, sudden cardiac death.

АМИОДАРОН на протяжении более 40 лет остается одним из самых эффективных антиаритмических препаратов и широко применяется для лечения как наджелудочковых (прежде всего фибрилляции предсердий), так и желудочковых нарушений ритма сердца. Высокую эффективность амиодарона связывают с тем, что он обладает свойствами антиаритмических препаратов всех четырех классов по классификации Vaughan Williams. Амиодарон блокирует калиевые каналы (эффект III класса) и вызывает однородное удлинение реполяризации миокарда и увеличивает длительность рефрактерного периода большинства тканей сердца. Кроме того, он блокирует натриевые каналы (эффект I класса) и снижает проводимость сердца, оказывает неконкурентное β -адреноблокирующее действие (эффект II класса) и подавляет медленные кальциевые каналы (эффект IV класса). Хотя амиодарон удлиняет интервал QT/QTc, он обладает низкой аритмогенностью и очень редко вызывает полиморфную желудочковую тахикардию по типу пируэт. В статье рассматриваются результаты рандомизированных клинических исследований, которые позволяют судить о роли амиодарона в лечении желудочковых аритмий и профилактике внезапной сердечной смерти (ВСС).

Инфаркт миокарда. Желудочковые аритмии часто развиваются после инфаркта миокарда. Применять антиаритмические препараты I класса в таких случаях не следует, так как в исследованиях CAST они увеличивали смертность больных, перенесших инфаркт миокарда [1]. Эффективность амиодарона у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда изучалась в двух крупных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях (EMIAT и CAMIAT), которые были проведены в конце 90-х годов [2, 3]. В европейское исследование EMIAT были включены 1486 пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса $\leq 40\%$), которых наблюдали в течение в среднем примерно 2 лет. Общая и сердечно-сосудистая смертность достоверно не отличалась между группами амиодарона и плацебо, однако лечение амиодароном привело к достоверному снижению риска аритмической смерти на 35% ($p=0,05$).

В канадское исследование CAMIAT включали пациентов, у которых при холтеровском мониторинге ЭКГ после инфаркта миокарда регистрировались частая желудочковая экстрасистолия (МО в час) или пробежки желудочковой тахикардии. Были рандомизированы 1202 пациента, которые в течение в среднем 1,79 лет получали ами-

одарон (поддерживающая доза составляла 200 мг/сут.) или плацебо. В течение указанного срока частота смерти от аритмии или успешной реанимации по поводу фибрилляции желудочков составила 4,5% и 6,9% в группах амиодарона и плацебо, соответственно. Таким образом, при лечении амиодароном риск этих неблагоприятных исходов снизился на 48,5% ($p=0,016$). Как и в первом исследовании, общая и сердечно-сосудистая смертность не изменилась.

Результаты этих двух исследований свидетельствуют о том, что профилактическое применение амиодарона (как и других антиаритмических препаратов) у всех больных инфарктом миокарда не оправдано, в том числе при наличии дисфункции левого желудочка. В таких случаях предпочтение следует отдать (β -адреноблокаторам и блокаторам ренин-ангиотензиновой системы, которые оказались эффективными в профилактике сердечно-сосудистой смертности. Однако при появлении частой желудочковой экстрасистолии или тахикардии показана терапия амиодароном, особенно если аритмия сохраняется при лечении β -адреноблокаторами. В исследованиях EMIAT и SAMIAT наиболее выраженное улучшение прогноза отмечалось у пациентов, получавших амиодарон в сочетании с β -адреноблокаторами, что служит дополнительным доводом в пользу комбинированной терапии. В рекомендациях Американской коллегии кардиологов (ACC), Американской ассоциации сердца (AHA) и Европейского общества кардиологов (ESC) 2006 года по лечению желудочковых аритмий и профилактике внезапной сердечной смерти (ВСС) [1] к числу показаний к применению амиодарона у пациентов с дисфункцией левого желудочка после инфаркта миокарда (класс IIa) отнесена желудочковая тахикардия, не отвечающая на β -адреноблокаторы. Назначение амиодарона при рецидивирующей желудочковой тахикардии после инфаркта миокарда также оправдано (класс IIa), если не может быть выполнена имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

Сердечная недостаточность. Желудочковые аритмии наблюдаются у большинства пациентов с хронической сердечной недостаточностью, а доля внезапной сердечной смерти в структуре смертности больных сердечной недостаточностью достигает 50%. Это послужило основанием для изучения эффективности амиодарона в профилактике смертности таких пациентов. Результаты клинических исследований оказались противоречивыми. В исследование GESICA, которое было опубликовано в 1994 году [4], были включены 516 пациентов с сердечной недостаточностью, которым назначали амиодарон или стандартную терапию. Лечение амиодароном привело к статистически значимому снижению общей смертности (на 28%) и недостоверному снижению частоты

внезапной смерти (на 27%) и смерти от прогрессирующей сердечной недостаточности (на 23%). Более того, было отмечено снижение частоты смерти или госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности (на 31%). Однако полученные данные не были подтверждены в исследовании CHF-STAT [5], в котором у 2521 пациента с хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса сравнивали результаты применения амиодарона, имплантации кардиовертера-дефибриллятора или плацебо. Медиана длительности наблюдения составила 45,5 мес. Лечение амиодароном не привело к снижению риска смерти от любых причин по сравнению с плацебо, в то время как после имплантации кардиовертера-дефибриллятора он снизился на 23% ($p=0,0007$).

Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что при наличии высокого риска внезапной сердечной смерти (например, фибрилляция желудочков или желудочковая тахикардия с нарушением гемодинамики в анамнезе) пациентам с сердечной недостаточностью II–III функционального класса следует имплантировать кардиовертер-дефибриллятор. После имплантации этого устройства эксперты международных обществ [1] рекомендуют назначать амиодарон для подавления стойких и нестойких желудочковых аритмий (класс I). Кроме того, амиодарон может применяться для лечения желудочковых аритмий, если имплантация кардиовертера-дефибриллятора не возможна или не обоснована (класс IIb). Эксперты ACC/AHA/ESC (2006 г.) [1] не рекомендовали применение антиаритмических средств для лечения бессимптомной нестойкой желудочковой тахикардии у пациентов с сердечной недостаточностью. Тем не менее, в этих рекомендациях отмечено, что амиодарон, по-видимому, является самым безопасным препаратом у таких пациентов и может быть использован в тех случаях, когда желудочковые аритмии сопровождаются симптомами.

Профилактика внезапной сердечной смерти. ВСС – это смерть от неожиданной остановки сердечной деятельности, которая обычно связана с аритмией и развивается в течение часа после появления симптомов. Частота ВСС в различных регионах отличается в зависимости от распространенности ИБС [6]. В США она составляет 1–2 на 1000 населения в год; в Европе частота ВСС сходная [6-]. В США ежегодно регистрируют 300000–350000 случаев ВСС [7]. Доля ВСС в структуре общей смертности составляет около 13%, однако доля ее в структуре смертности от ИБС достигает 50%. По данным большинства исследований, 3/4 внезапно умерших больных страдают коронарной болезнью сердца. Другими причинами ВСС могут быть гипертрофическая и дилатационная (в частности алкогольная) кардиомиопатия, врожденные и приобретенные пороки



(особенно аномалии коронарных артерий и аортальный стеноз), инфильтративные заболевания (например, саркоидоз или амилоидоз сердца), спазм коронарных артерий и т.д. Непосредственной причиной внезапной остановки сердца в 78–80% случаев является фибрилляция желудочков.

В настоящее время ведущая роль в лечении жизнеугрожающих аритмий и профилактике ВСС отводится имплантируемым кардиовертерам-дефибрилляторам. Например, в руководстве Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца [8] эти устройства рекомендовано имплантировать по сути дела всем пациентам, у которых имеется высокий риск ВСС. Например, к показаниям I класса американские эксперты отнесли успешную реанимацию после остановки сердца, связанной с фибрилляцией желудочков или стойкой желудочковой тахикардией с нарушением гемодинамики (при отсутствии обратимых причин аритмии); спонтанную стойкую желудочковую тахикардию на фоне органического заболевания сердца (независимо от состояния гемодинамики); сердечную недостаточность II–III функционального класса и фракцию выброса левого желудочка $\leq 35\%$ у пациентов, перенесших инфаркт миокарда или страдающих неишемической кардиомиопатией; выраженную дисфункцию левого желудочка (фракция выброса $< 30\%$ и сердечная недостаточность I функционального класса) после инфаркта миокарда; нестойкую желудочковую тахикардию после инфаркта миокарда при наличии снижения фракции выброса $< 40\%$ и индуцируемых фибрилляции желудочков или стойкой желудочковой тахикардией. Эти рекомендации отражают более высокую эффективность имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (по сравнению с антиаритмическими средствами) во вторичной профилактике ВСС, которая была установлена в нескольких крупных клинических исследованиях (AVID, CASH, CIDS). По данным мета-анализа этих исследований [9], применение имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов привело к снижению относительного риска смерти от аритмий на 50% и смерти от любых причин на 25%. Таким образом, имплантация кардиовертера-дефибриллятора позволяет эффективно снизить риск ВСС и избежать возможных побочных эффектов антиаритмических препаратов, в том числе аритмогенных. Однако в России эти устройства пока не нашли широкого применения из-за высокой стоимости. Например, в Западной Европе в 2006 г. было имплантировано в среднем 109 кардиовертеров-дефибрилляторов на 1 млн. населения, а в России – всего 1,5 на 1 млн. населения. В нашей стране имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы применяются в 260 раз реже, чем в США, и в 73 раза реже, чем в Европе [10]. Пред-

ставляется маловероятным, что сложившаяся ситуация может радикально измениться в ближайшем будущем, что заставляет обсуждать эффективные методы медикаментозного лечения желудочковых нарушений ритма.

Необходимо также учитывать, что имплантация кардиовертера-дефибриллятора не предотвращает опасные желудочковые аритмии, а позволяет только купировать их, поэтому после вмешательства пациенты нуждаются в антиаритмической терапии. В исследовании OPTIC в течение 1 года сравнивали эффективность комбинированной терапии амиодароном и β -адреноблокатором и монотерапии β -адреноблокатором или соталолом у 421 пациента с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором [11]. Частота срабатывания дефибриллятора была самой низкой при применении амиодарона с β -адреноблокатором и составила 10,3%, в то время как при монотерапии соталолом она достигла 24,3%, а при применении β -адреноблокаторов – 38,5%. Результаты этого исследования позволяют рекомендовать лечение амиодароном после имплантации кардиовертера-дефибриллятора, чтобы избежать болезненных ощущений, связанных с электрическим шоком, и продлить срок службы прибора.

Лечение антиаритмическими препаратами позволяет также снизить частоту «ошибочных» разрядов дефибриллятора. По данным небольшого исследования [12], амиодарон в этом отношении по эффективности превосходил соталол и β -адреноблокаторы. В течение 4 лет неоправданные срабатывания дефибриллятора наблюдались у 27,3%, 54,3% и 70,6% пациентов трех групп, соответственно. По мнению В.А. Сулимова и М.Ю. Гилярова [13], причина высокой эффективности амиодарона, вероятно, заключается в том, что он лучше других препаратов подавлял наджелудочковые тахиаритмии, нередко являющиеся причиной «ошибочных» кардиоверсий.

I. Piccini и соавт. (2009 г.) [14] провели мета-анализ 15 рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучались эффективность и безопасность амиодарона в профилактике ВСС. В мета-анализ включали исследования длительностью ≥ 6 месяцев (длительность лечения ≥ 30 дней), в которых амиодарон сравнивали с плацебо или неактивным контролем. Включение исследований, предполагавших применение кардиовертеров-дефибрилляторов, допускалось только в том случае, если их имплантировали пациентам как основной, так и контрольной групп. Анализировали частоту ВСС, сердечно-сосудистую и общую смертность. В целом 8522 пациента получали амиодарон или плацебо/неактивный контроль с целью профилактики ВСС. Средняя длительность наблюдения составила 1,7 года (интерквартильный диапазон 1,0–2,0). В большинстве исследований амиодарон применяли в поддерж-

вающей дозе 200 мг/сут. Общими критериями исключения были декомпенсированная сердечная недостаточность, стойкие желудочковые аритмии в анамнезе и необходимость антиаритмической терапии, синдром удлиненного интервала QT. Средний возраст пациентов составлял от 57 до 68 лет, а доля женщин не превышала 35%. В 7 исследований включали больных ишемической кардиомиопатией, а в остальные – ишемической и неишемической кардиомиопатиями. Во всех исследованиях изучалась эффективность первичной профилактики. Единственным исключением было исследование ОРПС, в котором пациентам имплантировали кардиовертер-дефибриллятор с целью первичной и вторичной профилактики. Средняя фракция выброса составляла от 18 до 44%.

Во время наблюдения умерли 1607 из 8522 больных, в том числе 715 – внезапно. Частота ВСС составила 7,1% в группе амиодарона и 9,7% в контрольной группе (относительный риск 0,72; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,61–0,84, $p < 0,001$). Сердечно-сосудистая смертность при

лечении амиодароном также была достоверно ниже, чем в контрольной группе – 14,0% и 16,3%, соответственно (относительный риск 0,82; 95% ДИ 0,71–0,94, $p = 0,004$), в то время как снижение общей смертности не достигло статистической значимости – 18,1% и 19,6% (относительный риск 0,87; 95% ДИ 0,75–1,02, $p = 0,093$). Смертность от сердечной недостаточности при лечении амиодароном существенно не изменилась (относительный риск 0,92, 95% ДИ 0,76–1,12, $p = 0,408$), как и смертность, не связанная с сердечно-сосудистыми заболеваниями (относительный риск 1,17; 95% ДИ 0,94–1,45; $p = 0,169$). Для профилактики одного случая ВСС необходимо пролечить амиодароном 38 пациентов, а для профилактики одного случая сердечно-сосудистой смерти – 42 пациентов. При исключении из мета-анализа исследования ОРПС, в котором принимали участие пациенты с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором, а также самого крупного исследования SCD-HeFT значения относительного риска существенно не изменились.

Таблица 1

Риск (95% доверительный интервал) ВСС, сердечно-сосудистой смерти и смерти от любых причин при применении амиодарона в различных подгруппах пациентов

	ВСС	Сердечно-сосудистая смерть	Смерть от любых причин
Доза амиодарона			
≤200 мг/сут.	0,67 (0,48–0,94)	0,90 (0,72–1,13)	0,99 (0,75–1,31)
>200 мг/сут.	0,68 (0,61–0,90)	0,77 (0,64–0,94)	0,81 (0,68–0,98)
Группы пациентов			
После инфаркта миокарда	0,66 (0,51–0,86)	0,82 (0,67–1,00)	0,88 (0,67–1,15)
Сердечная недостаточность	0,72 (0,54–0,96)	0,81 (0,66–1,01)	0,86 (0,69–1,06)
Этиология кардиомиопатии			
Ишемическая	0,66 (0,51–0,86)	0,82 (0,67–1,00)	0,88 (0,67–1,15)
Сопутствующая терапия β-блокаторами			
<50%	0,70 (0,54–0,90)	0,77 (0,60–0,98)	0,79 (0,60–1,05)
≥50%	0,66 (0,48–0,93)	0,92 (0,76–1,11)	1,00 (0,81–1,23)
Длительность наблюдения			
≤12 мес.	0,61 (0,41–0,92)	0,72 (0,50–1,03)	0,85 (0,56–1,29)
>12 мес.	0,75 (0,63–0,90)	0,86 (0,74–0,98)	0,90 (0,79–1,02)

Эффективность амиодарона была также изучена в различных подгруппах пациентов, выделенных с учетом дозы амиодарона, показания, этиологии кардиомиопатии или длительности наблюдения (табл. 1). Риск развития ВСС, сердечно-сосудистой смерти или смерти от любых причин в этих подгруппах был сопоставимым с таковым в общей выборке.

Результаты мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований более чем у 8500 больных ишемической и неишемической кардиомиопатией подтвердили эффективность амиодарона в первичной профилактике ВСС и сердечно-сосудистой смерти. При лечении этим препаратом риск их снизился на 26% и 18% соответственно.

Хотя снижение общей смертности было недостоверным, тем не менее, важно отметить, что лечение амиодароном не сопровождалось увеличением риска смерти от любых причин. Полученные данные позволяют рекомендовать применение амиодарона в качестве альтернативы имплантации кардиовертера-дефибриллятора у больных с тяжелыми заболеваниями миокарда коронарогенного и некоронарогенного происхождения, у которых имеется высокий риск ВСС.

Купирование желудочковых аритмий. Если пароксизм желудочковой тахикардии сопровождается нарушением гемодинамики, то методом выбора является дефибрилляция, которая обычно позволяет быстро и эффективно восстановить си-

нусовый ритм и избежать аритмогенных эффектов. Недостаток электрической кардиоверсии – необходимость глубокой седации или анестезии, поэтому на практике лечение нередко начинают с внутривенного введения антиаритмических препаратов (если это позволяет состояние пациента). Помимо амиодарона для купирования желудочковых аритмий в неотложных ситуациях могут применяться лидокаин, прокаинамид, аймалин. P.Dorian и соавт. [15] сравнивали эффективность амиодарона и лидокаина у 347 пациентов с фибрилляцией желудочков, которая развилась в амбулаторных условиях и оказалась резистентной к повторной дефибрилляции. Применение амиодарона привело к значительно увеличению выживаемости таких пациентов. В группе амиодарона выжили и были госпитализированы 22,8% пациентов, а в группе лидокаина – 12,0% ($p=0,009$). В связи с этим амиодарон считается препаратом выбора при некупирующейся желудочковой тахикардии/фибрилляции. желудочков согласно Европейским рекомендациям по сердечно-легочной реанимации [16].

J.Levine и соавт. [17] изучали эффективность внутривенного введения амиодарона в 3 дозах у 273 пациентов с рецидивирующими желудочковыми тахикардиями, сопровождавшимися гипотонией и рефрактерными к лидокаину, прокаинамиду и бретилию. Длительность постоянной инфузии амиодарона составляла 24 ч. Частота ответа на лечение составила 40,3%. По мнению авторов, внутривенное введение амиодарона – это достаточно безопасный метод лечения желудочковых тахикардий, рефрактерных к другим антиаритмическим препаратам.

В рекомендациях ACC/AHA/ESC (2006 г.) [1] выделены следующие показания к внутривенному введению амиодарона в неотложных ситуациях:

Стойкая мономорфная желудочковая тахикардия: амиодарон может применяться для купирования стойкой мономорфной желудочковой тахикардии с нарушением гемодинамики, если она рефрактерна к дефибрилляции или рецидивирует несмотря на введение прокаинамида или других средств (класс Па).

Рецидивирующая мономорфная желудочковая тахикардия: амиодарон внутривенно может использоваться для лечения рецидивирующей мономорфной желудочковой тахикардии у пациентов с коронарной болезнью сердца и идиопатической желудочковой тахикардией (класс IIa).

Полиморфная желудочковая тахикардия: внутривенное введение амиодарона целесообразно у больных с рецидивирующей полиморфной желудочковой тахикардией при отсутствии нарушений реполяризации, связанных с врожденным или приобретенным синдромом удлиненного интервала QT (класс I).

Некупирующаяся желудочковая тахикардия: больным с рецидивирующей или некупирующейся

полиморфной желудочковой тахикардией, связанной с острой ишемией миокарда, показаны реваскуляризация и назначение β -адреноблокаторов с последующим внутривенным введением амиодарона (класс I); внутривенное введение амиодарона с последующей аблацией может быть эффективным в лечении пациентов с часто рецидивирующей или некупирующейся мономорфной желудочковой тахикардией (класс IIa).

Электрический «шторм»: внутривенное введение амиодарона в комбинации с β -адреноблокаторами показано при электрическом «шторме».

Безопасность. Одно из главных преимуществ амиодарона перед другими антиаритмическими препаратами, в частности соталолом или препаратами I класса, – низкая аритмогенность. В то же время длительная терапия может осложниться гепатотоксичностью, нарушением функции щитовидной железы, поражением легких. Эти нежелательные эффекты хорошо известны и подробно описаны в инструкции по применению. Риск их относительно не велик, если амиодарон применяют в низкой поддерживающей дозе (200 мг/сут.).

В последние годы внимание исследователей привлекают к себе возможные последствия замены оригинального Кордарона (Sanofi-Aventis) на дженерики амиодарона. Результаты клинических исследований и описания случаев свидетельствуют о том, что это может привести к выраженным изменениям уровней действующего вещества и/или его метаболита в крови и серьезным клиническим последствиям (рецидиву аритмии, аритмогенному действию и даже смерти) [18]. Наибольшую опасность представляет частая смена дженериков амиодарона, которые могут существенно отличаться по фармакокинетическим свойствам. J.Reiffel и P.Kowey [19] провели опрос 130 ведущих американских аритмологов, которым предлагали сообщить, наблюдали ли они рецидивы аритмий при замене оригинальных антиаритмических препаратов на дженерики. На поставленные вопросы ответили 64 специалиста. Около половины из них наблюдали эпизоды аритмий (включая фибрилляцию желудочков, желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий и предсердную тахикардию), которые были определены или вероятно связаны с заменой оригинального препарата. В целом было зарегистрировано 54 рецидива аритмий, включая 32 случая при замене Кордарона на дженерик амиодарона. Три пациента умерли (в том числе пациент, получавший амиодарон). Кроме того, эксперты наблюдали 7 случаев аритмогенного действия дженериков (один из них был зарегистрирован при применении дженерика амиодарона, хотя этот препарат характеризуется низкой аритмогенной активностью). В части случаев связь между рецидивами аритмий и заменой антиаритмического препарата была подтверждена при повторной провокации или анализе сыворо-

точных уровней лекарственных веществ в плазме. Таким образом, около половины респондентов сталкивались с проблемами при смене антиаритмического препарата, причем во всех этих случаях оригинальный препарат заменяли на его копию. По мнению J.Reiffel [20], заменять антиаритмические препараты не следует у пациентов с угрожающими жизни аритмиями, аритмиями, которые могут вызвать потерю сознания, а также в тех случаях, когда повышение уровней лекарственного вещества в крови может привести к аритмогенному действию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Европе и США наиболее эффективным методом профилактики внезапной сердечной смерти у пациентов с угрожающими жизни желудочковыми аритмиями, а также первичной ее профилактики у пациентов высокого риска считают имплантацию кардиовертера-дефибриллятора. Однако в России этот метод лечения пока не нашел широкого применения из-за высокой стоимости устройств. Сегодня существует достаточно большое число антиаритмических препаратов, которые подавляют желудочковые нарушения ритма, однако фактически их выбор весьма ограничен, когда идет речь о длительном лечении пациентов с желудочковыми аритмиями. Это связано с аритмогенностью многих антиаритмических препаратов, которые при длительном применении не

только не улучшают, но могут даже ухудшить прогноз пациентов с аритмиями (прежде всего препараты I класса). В рекомендациях европейских и американских экспертов (2006 г.) для лечения желудочковых аритмий предлагается применять только β -адреноблокаторы, амиодарон и соталол, в то время как другие препараты даже не упоминаются. Хотя эффективность и безопасность β -адреноблокаторов не вызывают сомнения, они обычно не устраняют желудочковые аритмии. Соталол обладает более выраженной антиаритмической активностью, однако он дает аритмогенный эффект и не увеличивает продолжительность жизни пациентов. Амиодарон на протяжении нескольких десятилетий применяется в клинической практике и остается одним из самых популярных антиаритмических препаратов. По данным мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований, лечение амиодароном у пациентов с различными заболеваниями сердца коронарного и некоронарного происхождения привело к достоверному снижению риска внезапной сердечной смерти и смерти от сердечно-сосудистых причин, что является убедительным доводом в пользу его применения для лечения желудочковых аритмий (в том числе в сочетании с β -адреноблокаторами). Амиодарон может использоваться и в неотложных ситуациях для купирования желудочковых аритмий, в частности рефрактерных к дефибрилляции или другим антиаритмическим препаратам.

ЛИТЕРАТУРА

1. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur. Heart J.*, 2006, 27, 2099–2140.
2. Julian D., Camm A., Franglin G. et al. for the European Myocardial Infarction Amiodarone Trial Investigators: Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with leftventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet*, 1997, 349, 667–674.
3. Cairns J., Connolly S., Roberts R., Gent M. for the Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet*, 1997, 349, 675–682.
4. Dovai H., Nul D., Grancelli H. et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Gmpo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GES1CA)*. *Lancet*, 1994, 344 (8921), 493–498.
5. Bardy G., Lee K., Mark D. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352 (3), 225–237.
6. Priori S., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 2001, 22, 1374–1450.
7. Myerburg R., Kessler K., Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann. Intern. Med.*, 1993, 119, 1187–1197.
8. Epstein A., DiMarco J., Ellenbogen K. et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008, 51 (21), e1–62.
9. Connolly S., Hallstrom A., Cappato R. et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. *Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study*. *Eur. Heart J.*, 2000, 21, 2071–2078.



10. Шубик Ю.В. Амiodарон в международных рекомендациях по лечению аритмий. РМЖ, 2008, 21, 1385–1390.
11. P. Connolly S., Dorian P., Roberts R. et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. JAMA, 2006, 295 (2), 165–171.
12. Lee C.H., Nam G.-B., Park H.-G. et al. Effects of antiarrhythmic drugs on inappropriate shocks in patients with implantable cardioverter defibrillators. Circ. J., 2005, 2, 102–105.
13. Сулимов В.А., Гиляров М.Ю. Амiodарон: особенности клинического применения. РМЖ, 2007, 16 (6), 375.
14. Piccini J., Berger J., O'Connor M. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. Europ. Heart J., 2009, 30, 1245–1253.
15. Dorian P., Cass D., Schwartz B. et al. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. N. Engl. J. Med., 2002, 346, 884–890.
16. International Liaison Committee on Resuscitation. Part 4: Advanced life support. Resuscitation, 2005, 67, 213–247.
17. Levine J., Massurni A., Scheinmann M. et al. Intravenous amiodarone for recurrent sustained hypotensive ventricular tachyarrhythmias. J. Am. Coll. Cardiol., 1996, 27, 67–75.
18. Моисеев С.В. Кордарон или амiodарон в лечении и профилактике аритмий? Клин. фармакол. тер., 2010, 19 (3) > 18–23.
19. Reiffel J., Kowey P. Generic antiarrhythmics are not therapeutically equivalent for the treatment of tachyarrhythmias. Amer. J. Cardiol., 2000, 85, 1151–1153.
20. Reiffel J. Formulation, substitution and other pharmacokinetic variability: underappreciated variables affecting antiarrhythmic efficacy and safety in clinical practice. Am. J. Cardiol., 2000, 85, 46D–52D.

ПРИМЕНЕНИЕ АМИОДАРОНА (КОРДАРОНА) У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

СОЛОВЬЯН А.Н., РОМАНОВА Е.Н., СРИБНАЯ О.В., МОГИЛЬНИЦКИЙ Е.В.

ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско АМН Украины», г. Киев

Фибрилляция предсердий (термин отражает процесс раздельного сокращения, подергивания, дрожания миофибрилл) описана в 1628 г. Гарвеем [11]. В русской научной литературе как синоним фибрилляции предсердий утвердился предложенный в 1916 г. Г.Ф. Лангом термин «мерцательная аритмия», отражавший суть данного состояния: мерцание предсердий и связанный с ним основной клинический признак – аритмичность сердечных сокращений [1]. Хотя этот обобщающий термин удобен, он не совсем точен. В литературе последних десятилетий постепенно утверждается термин «фибрилляция предсердий» (ФП), отражающий патогенетическую близость электрофизиологических процессов, протекающих в предсердиях и желудочках при их фибрилляции. Основоположником изучения процесса фибрилляции при ФП можно считать Т. Lewis, который впервые выделил на ЭКГ у больных с нерегулярным пульсом волночки предсердной фибрилляции и обозначил их буквами «f-f». Вслед за Т. Lewis и соавт. (1921), теоретически обосновавшими возможность micro-entry, G. Moe (1962) и M. Allesie (1985) опубликовали ставшие классическими работы, утвердив представление о множественных фронтах с ведущим кругом возбуждения при ФП.

Согласно рекомендациям экспертов Американского колледжа кардиологов, Американской

кардиологической ассоциации и Европейского кардиологического общества (ACC/AHA/ESC) от 2001 г. ФП является разновидностью наджелудочковых тахикардий, которая характеризуется некоординированной электрической активностью предсердий с последующим ухудшением их сократительной функции. ФП является наиболее распространенным устойчивым нарушением сердечного ритма (НСР). В общей популяции населения распространенность ФП составляет 0,4%, с возрастом она увеличивается, достигая 9% у лиц старше 80 лет [4]. На долю ФП приходится около 1/3 госпитализаций по поводу НСР. ФП часто сопровождается заболеванием сердца с наличием структурных изменений. У части пациентов ФП возникает без признаков сердечно-сосудистых заболеваний, однако гемодинамические нарушения и тромбоэмболические осложнения, связанные с ФП, обуславливают высокую заболеваемость, двукратное увеличение смертности при ФП и требуют значительных расходов на ее лечение.

Фибрилляция предсердий является независимым предиктором смерти [8] и может быть как следствием, так и единственной причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). Распространенность ФП увеличивается с 10 до 50% по мере нарастания тяжести ХСН от I до IV функционального класса [3]. Частый ритм

желудочков, его нерегулярность и утрата систолы предсердий ухудшают сократительную функцию сердца на 20–40%. В результате этого снижается переносимость физических нагрузок, прогрессирует ХСН, а застой крови в предсердиях повышает риск тромбоэмболических осложнений, в том числе инсульта [9]. Показано, что у больных с ХСН наличие ФП ассоциировалось с ухудшением прогноза. Сообщалось о повышении риска смерти до 6-кратного при присоединении ХСН и даже бессимптомной дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [5]. Все это заставляет искать новые подходы к лечению данной категории больных.

Классификация ФП (ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines). Следует выделять впервые выявленный эпизод ФП (впервые выявленная ФП) вне зависимости от того, сопровождался он какими-либо клиническими симптомами или купировался самостоятельно. Если у пациента было 2 и более приступов, то ФП считают рецидивирующей. При этом она может быть: а) пароксизмальной – если аритмия купируется самостоятельно и эпизоды длятся 7 дней и менее (большинство из них – менее 24 часов); б) персистирующей – если аритмия не заканчивается самостоятельно и длится более 7 дней. В этом случае купирование аритмии в результате проведения медикаментозной терапии или электрической кардиоверсии не влияет на название. Персистирующая ФП может быть как первым проявлением аритмии, так и логическим завершением повторных приступов пароксизмальной ФП. К постоянной ФП относятся случаи длительно существующей ФП (например, более 1 года), при которых кардиоверсия была неэффективной или ее проведение сочли нецелесообразным. Вышеуказанные термины относятся к эпизодам более 30 сек., не связанным с обратной причиной ФП. Термин «идиопатическая» ФП имеет много определений, но обычно используется при ФП, возникающей у лиц в возрасте моложе 60 лет, у которых отсутствуют клинические или эхокардиографические признаки сердечно-легочного заболевания.

Тактика ведения пациентов с ФП. Ведение больных с ФП требует от врача знания ее формы, факторов, провоцирующих ее состояние, мер, направленных на восстановление и поддержание синусового ритма, контроль желудочкового ритма, а также антитромботической терапии.

В последние годы проведено несколько широкомасштабных исследований (PIAF, 2000; ATRIA, 2001; AFFIRM, 2002), результаты которых существенно повлияли на тактику лечения больных с ФП, и в 2006 г. появилась новая версия Руководства ACC/AHA/ESC по ведению пациентов с ФП. На начальном этапе ведение пациентов с ФП включает преимущественно применение такти-

ки контроля частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) и синусового ритма. При тактике контроля ЧЖС желудочковый ритм контролируют без намерения восстановить и поддерживать синусовый ритм. При тактике контроля синусового ритма стараются восстановить и/или поддерживать синусовый ритм. Независимо от применения тактики (контроля ЧЖС или синусового ритма), необходимо уделять внимание антитромботической терапии для профилактики тромбоэмболий. Преимущества этих двух подходов оцениваются в настоящее время в клинических исследованиях. В исследовании PIAF (2000) было показано, что контроль ЧЖС более важен, чем контроль и удержание синусового ритма. Между группами пациентов, у которых поддерживали синусовый ритм, и у больных, у которых при сохранении ФП контролировали ЧЖС и проводили профилактику тромбоэмболии, не наблюдали отличий в уровнях смертности и частоте возникновения других исходов (инфаркт миокарда, инсульт) [7]. В то же время активное восстановление и медикаментозная поддержка синусового ритма способствуют возникновению проаритмогенных эффектов. Тем не менее, тактика восстановления и удержания синусового ритма имеет много сторонников. В исследовании AFFIRM (2002) у пациентов с реально сохранившимся синусовым ритмом результаты лечения оказались значительно лучше, чем у больных с постоянной ФП [13]. Несмотря на то, что ФП у больных с ХСН ассоциируется с повышенной смертностью и теоретически восстановление и сохранение синусового ритма должны улучшать прогноз, эта гипотеза еще не нашла подтверждения ни в одном крупном рандомизированном проспективном исследовании, включая самое крупное из проведенных до настоящего времени – AFFIRM [13].

После 40 лет клинического использования (с 1967 г.) амиодарон (Кордарон, фирма-разработчик «Sanofi-Synthelabo») остается основным антиаритмическим препаратом (ААП), включенным в последние рекомендации Европейского общества кардиологов [6] по ведению пациентов с ФП. Амиодарон обладает свойствами всех известных ААП (I, II, III и IV классов) и, кроме того, оказывает β -адреноблокирующее (вазодилатирующее) действие. Амиодарон снижает автоматизм синоатриального узла, замедляет проведение и увеличивает рефрактерность миокарда предсердий, атриоventрикулярного узла и дополнительных путей проведения, снижает автоматизм волокон системы Пуркинье, замедляет проведение и увеличивает рефрактерность миокарда желудочков. При лечении амиодароном происходит уменьшение ЧСС, давления наполнения ЛЖ, общего периферического и коронарного сопротивления. Амиодарон

является единственным ААП, разрешенным для применения у больных с дисфункцией ЛЖ и ХСН [12]. Другие ААП обладают отрицательным инотропным действием той или иной степени выраженности, с которым также связывают повышение смертности больных кардиологического профиля. Амiodарон снижает дисперсию интервала Q-T, ингибирует продукцию цитокинов и предупреждает свободнорадикальное повреждение кардиомиоци-

тов и эндотелиальных клеток. Совокупность указанных свойств, не характерных для других ААП, объясняет высокую эффективность и безопасность амиодарона.

Медикаментозная терапия антиаритмическими средствами для поддержания синусового ритма у пациентов с рецидивирующей пароксизмальной или персистирующей ФП представлена на рисунке.

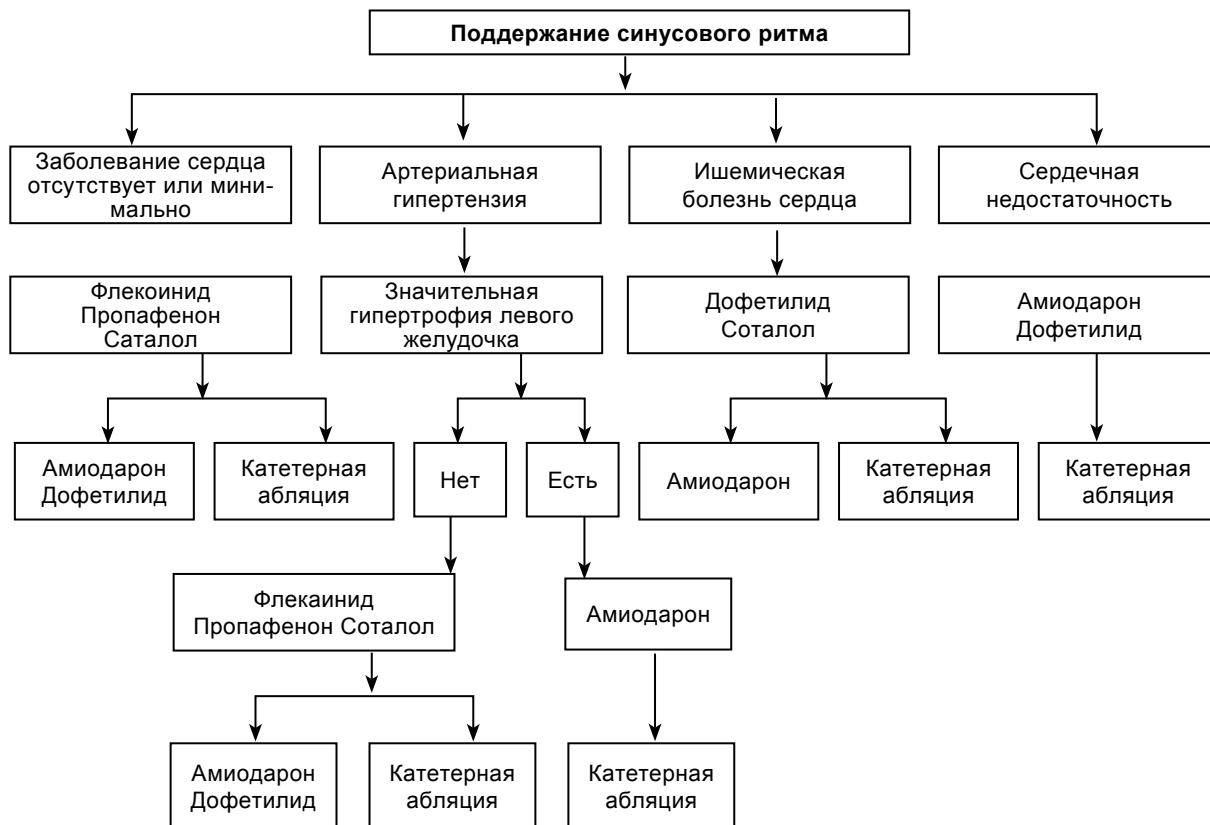


Рис. Медикаментозная терапия ААП для поддержания синусового ритма у пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП.

При идиопатической ФП без структурных заболеваний сердца можно назначать прием пропafenона или флекаинида амбулаторным пациентам с пароксизмальной ФП, у которых синусовый ритм отмечается в момент начала лекарственной терапии. Благоприятный эффект может оказать применение соталолола у амбулаторных пациентов с наличием синусового ритма, отсутствием или минимальной выраженностью заболевания сердца и предрасположенностью к пароксизмальной ФП в случае, если исходная длительность интервала Q-T менее 460 мс, уровень электролитов нормальный и отсутствуют факторы риска, ассоциированные с проаритмией. Катетерная абляция является обоснованной альтернативой медикаментозному лечению для предотвращения развития ФП у пациентов с симптоматической аритмией, у кото-

рых отсутствует или слабо выражено увеличение левого предсердия. Амiodарон следует рассматривать как препарат выбора в сохранении синусового ритма у пациентов с наличием органического заболевания сердца (дисфункция ЛЖ, ХСН, АГ и существенная гипертрофия ЛЖ, ИБС) и ФП. У больных без кардиальной патологии амиодарон следует принимать, если ФП резистентна к лечению другими ААП или при непереносимости других препаратов, что подтверждают результаты последних крупных рандомизированных исследований. В сравнительном исследовании STAF (2000) амиодарон в средней дозе 186 мг/сут. был в два раза более эффективен, чем соталол или пропafenон [10]. При этом более поздний анализ результатов этого исследования выявил, что показатель стоимость/эффективность при лечении

амиодароном был в 2 раза ниже за счет более низкой частоты кардиоверсий, имплантаций искусственного водителя ритма, меньшей длительности госпитализации и стоимости дополнительного обследования. В исследовании AFFERM (2002) амиодарон был самым эффективным препаратом в сохранении синусового ритма в течение одного года лечения по сравнению с препаратами I класса и соталолом. У пациентов с ФП и ХСН поддержание синусового ритма является непростой задачей. В пожилом и старческом возрасте стратегия урежения ЧЖС при сохранении ФП считается оправданной, но у пациентов трудоспособного возраста с этой аритмией, сопровождающейся выраженной симптоматикой, вероятно, предпочтительнее обеспечить нормальный ритм [2]. В нашей стране больным с ФП и ХСН может быть назначен только амиодарон, обладающий противорецидивной эффективностью, низким аритмогенным потенциалом и оказывающий по меньшей мере нейтральное влияние на прогноз при дисфункции ЛЖ [12]. Разумеется, терапия ХСН должна включать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и β -адреноблокаторы. Известно, что у больных с ХСН происходит активация симпато-адреналовой системы, поэтому вагусный механизм индуцирования ФП маловероятен, а назначение амиодарона и β -адреноблокаторов патогенетически обо-

сновано. Рекомендованы разные схемы лечения амиодароном. Как правило, препарат назначают в дозе 600–800 мг/сут. в течение 1 недели; в последующие 3 недели – 400 мг/сут.; через 4 недели – стремиться к снижению дозы под контролем эффективности лечения. Для максимальной безопасности необходимо использование минимальных эффективных доз (обычно 100–200 мг/сут., реже – 300–400 мг/сут.).

Фармакологическая кардиоверсия. Следует обратить внимание на следующие различия в Руководстве 2006 года по фармакологической кардиоверсии ФП. Для купирования ФП продолжительностью до 7 дней наиболее актуальным остается использование пропafenона. Для восстановления синусового ритма при ФП продолжительностью более 7 дней препаратом с доказанной эффективностью (т.е. препаратом выбора) из числа зарегистрированных в Украине является амиодарон. Хинидин, столь популярный ранее, отнесен к менее эффективным или менее изученным препаратам, составив компанию прокаинамиду, а также дигопирамиду. Соталол с дигоксином включены в новый в сравнении с 2001 г. раздел: препараты, которые не рекомендуются применять. Рекомендуемые дозы амиодарона при фармакологической кардиоверсии у пациентов с ФП представлены в таблице.

Таблица

Рекомендуемые дозы амиодарона при фармакологической кардиоверсии у пациентов с ФП

ААП	Способ применения	Схема дозирования	Возможные побочные эффекты
Амиодарон	Перорально	<i>В стационаре:</i> 1,2–1,8 г/сут., разделенные на несколько приемов, до достижения суммарной дозы 10 г; затем в поддерживающей дозе 200–400 мг/сут. или однократно из расчета 30 мг/кг массы тела. <i>Амбулаторно:</i> 600–800 мг/сут., разделенные на несколько приемов, до достижения суммарной дозы 10 г; затем в поддерживающей дозе 200–400 мг/сут.	Артериальная гипотензия, брадикардия, удлинение интервала Q-T, torsades de pointes (редко), расстройства со стороны ЖКТ, запор, флебит (при в/в введении).
	В/в или перорально	5–7 мг/кг в течение 30–60 мин.; затем по 1,2–1,8 г/сут. в виде непрерывного в/в введения или разделенные на несколько приемов внутрь, до достижения суммарной дозы 10 г; затем в поддерживающей дозе 200–400 мг/сут.	

В настоящее время амиодарон является наиболее эффективным ААП в восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей ФП. Стандартная схема лечения амиодароном: внутривенно 300 мг в течение одного часа, 20 мг/кг в течение 24 часов, затем внутрь 600 мг/сут. на протяжении одной недели, 400 мг/сут. – трех недель, поддерживающая доза – 200 мг/сут. Электрическую кардиоверсию персистирующей ФП можно

проводить как альтернативу фармакологическому лечению при неэффективности антиаритмической терапии или по неотложным показаниям. Предварительная терапия амиодароном у больных с персистирующей ФП в дозе 600–800 мг/сут. позволяет усилить кардиоверсию постоянным током и повысить ее эффективность до 90–97% независимо от длительности ФП, а также снизить частоту ранних рецидивов ФП в 2–4 раза.



Показаниями к назначению амиодарона у больных с постоянной формой ФП являются: 1) отсутствие замедления ЧЖС при лечении дигоксином, блокаторами β -адренорецепторов или верапамиллом (дилтиаземом); 2) дисфункция ЛЖ, ХСН. Как правило, доза амиодарона в этой ситуации составляет 100–400 мг/сут. (в среднем 200 мг/сут.).

Целесообразно внутривенное введение амиодарона у пациентов с ФП, ассоциированной с WPW-синдромом и стабильной гемодинамикой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До настоящего времени амиодарон остается основным ААП, включенным в последние рекомендации Европейского общества кардиологов (ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines) по лечению ФП. Благодаря совокупности уникальных свойств, присущих только амиодарону, юказина высокая эффективность этого препарата у больных с различными формами ФП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Недоступ А.В., Благова О.В., Богданова Э.А., Платонова А.А. Неинвазивный анализ ритма предсердий и желудочков при мерцательной аритмии: прошлое, настоящее и будущее метода в клинической практике. Кардиология, 2001, №9. С.67–74.
2. Carlsson J., Miketic S., Windeler J. et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation. The Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study // J. Am. Coll. Cardiol.–2003.–Vol.41.–P.1690–1696.
3. Deedwania P.C., Singh B.N., Ellenbogen K. et al. Spontaneous conversion and main tenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the Veterans Affairs Congestive Heart Failure Survival Trial of antiarrhythmic Therapy (CHF–STAT) // Circulation. 1998.–Vol.98.–P.2574–2579.
4. Donald M.L., Thomas J.W., Eric P.L. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation. The Framingham Heart Study // Circulation.–2004.–Vol.110.–P.1041–1046.
5. Ehrlich J.R., Nattel S., Hohnloser S.H. Atrial fibrillation and congestive heart failure: specific considerations at the intersection of two common and important cardiac disease sets // J. Cardiovasc. Electrophysiol.–2002.–Vol.13.–P.399–405.
6. Fuster V., Ryden L.E., Cammon D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary // Eur. Heart J.–2006.–Vol.27.–P.1979–2030.
7. Hohnloser S.H., Kuck K.N., Lilienthal J. et al. Rhythm or control in atrial fibrillation—pharmacological intervention atrial fibrillation (PIAF): a randomized trial // Lancet.–2000.–Vol.356.–P.1789–1794.
8. Koshiadakis G., Igoumenidis N., Marceton M. et al. Low-dose amiodarone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. PACE.–1997.–Vol.20.–P.2675–2683.
9. Lip G.Y.H., Mangrum J.M., Di Marco J.P. Atrial fibrillation: cardiac arrhythmias, supraventricular arrhythmias // Cardiology.–2004.–P.699–716.
10. Roy D., Talajic M., Dorian P. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. CTAF. // №. Engl. J. Med.–Vol.342.–P.913–920.
11. Silverman M.E. From rebellious palpitations to the discovery of auricular fibrillation contributions of Mackenzie, Lewis and Einthoven // Am. J. Cardiol. 1994.–Vol.73.–P.384–389.
12. Singh B.N. Significance and control of cardiac arrhythmias in patients with congestive cardiac failure // Heart Fail. Rev. –2002.–Vol.7.–P.285–300.
13. Wyse D.G., Waldo A.L., Di Marco J.P. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. // №. Engl. J. Med.–2002.–Vol.347.–P.1825–1833.

В ПОМОЩЬ ВРАЧУ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛАЦИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРЕДСЕРДНО-ЖЕЛУДОЧКОВОГО СОЕДИНЕНИЯ (ДПЖС) ПРИ СКРЫТОМ СИНДРОМЕ WPW

КУРБАНОВ Р.Д., АМИРКУЛОВ Б.Д., ЖАЛОЛОВ Б.З., ЭРКАБАЕВ Ш.М., ФОЗИЛОВ Х.Г., САЛАЕВ О.С.

Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан

Впервые наличие дополнительного пути проведения описал Stanley Kent в 1913 году как мышечное соединение между правым предсердием и правым желудочком [1]. В том же году возможный механизм тахикардии при дополнительном предсердно-желудочковом соединении был описан G.Mines, а клиническое описание симптома приведено L. Wolff, J. Parkinson и P. White только в 1930 году как уменьшение интервала PR и расширение комплекса QRS у молодых людей, склонных к тахикардии [2].

В 1932 году M. Holzman и D. Sherf предложили теорию о наличии мышечных пучков и впервые ввели термин предвозбуждение [3].

Первая хирургическая операция по поводу синдрома предвозбуждения была проведена H. Burchell et al. в 1967 году [4]. Эти авторы также доказали наличие источника ранней активации желудочков и отметили, что надавливание мягким предметом или инъекция прокаина в зону предвозбуждения вызывает исчезновение дельта-волны.

Хирургическая операция устранения дополнительного пути разработана W. Sealy et al. и T. Iwa et al. [5, 6] еще до 1983 года, когда L. Wiber и J. Schmit провели первую фулгурацию дополнительного предсердно-желудочкового соединения, которая являлась самым эффективным методом лечения. В 1984 году F. Morady и M. Scheinmann описали технику катетерной фулгурации задне-септальных правых дополнительных предсердно-желудочковых соединений. Внедрение S. Huang et al. сначала в эксперименте в 1985 году катетерной радиочастотной абляции, а затем в 1987 году в клинике явилось началом эры катетерной радиочастотной абляции [7].

Синдром Вольфа – Паркинсона Уайта – наиболее часто встречающийся синдром преэкситации желудочков, связанный с наличием дополнительных (дополнительного) предсердно-желудочковых соединений или трактов, шунтирующих проведение между миокардом предсердий и желудочков.

В настоящее время на основании электрокардиографических и электрофизиологических крите-

риев выделяют несколько вариантов дополнительных предсердно-желудочковых соединений.

I вариант. Манifestирующая форма синдрома Вольфа – Паркинсона Уайта.

На ЭКГ определяется основной признак синдрома – дельта-волна.

II вариант. Скрытая форма синдрома Вольфа – Паркинсона Уайта.

Дополнительный путь функционирует только в ретроградном направлении. Определить наличие дополнительного пути при записи стандартной ЭКГ невозможно. Для диагностики используется или чреспищеводное, или внутрисердечное электрофизиологическое исследование.

III вариант. Латентная форма синдрома Вольфа – Паркинсона Уайта.

Является промежуточной формой. Дополнительное предсердно-желудочковое соединение при данной форме функционирует в anterogradном направлении непостоянно и может проявляться при учащении ритма сердца, в особенности при физических и психоэмоциональных нагрузках, либо при проведении учащающей стимуляции предсердий.

В настоящей публикации мы приводим данные пациента со скрытой формой синдрома Вольфа – Паркинсона Уайта, который поступил в наше отделение и успешно перенес радиочастотную абляцию дополнительного предсердно-желудочкового соединения.

Больной Г., 1967 г.р., поступил в «Отделение электрофизиологических исследований и хирургического лечения сложных видов аритмий сердца» РСЦК РУз в плановом порядке 23 апреля 2010 года.

Диагноз: Синдром WPW, скрытая форма. Пароксизмальная ортодромная атриовентрикулярная реципрокная тахикардия.

При поступлении предъявлял жалобы на приступы ритмичного сердцебиения, возникающие и заканчивающиеся внезапно, купирующиеся с помощью вагусных проб, продолжительностью от нескольких минут до двух часов, периодические подъемы АД, сопровождающиеся головными болями, перебои в работе сердца, общую слабость.

Из анамнеза: Со слов больного в течение 30 лет страдает приступами ритмичного сердцебиения с внезапным началом и концом. Страдает артериальной гипертензией. Максимальные цифры АД доходят до 160/90 мм рт.ст. при рабочем 130/90 мм рт.ст. Неоднократно лечился стационарно. Амбулаторно принимал с антиаритмической целью кордарон, пропанорм, на фоне которых также отмечал приступы сердцебиения. Страдает язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Поступил в отделение для решения вопроса о радиочастотной абляции дополнительного предсердно-желудочкового соединения.

Объективно: Патологии со стороны внутренних органов не выявлено. Тоны сердца приглушены, ритмичные с частотой сердечных сокращений 80 в минуту. АД 120/80 мм., рт.ст.

Лабораторные анализы: Общий анализ крови: Hb–144 г/л., эрит–4,89, лейкоциты–7,8, п/я–4, с/я–60, эоз–3, лимф–28, мон–5, СОЭ–5 мм/ч. Общий анализ мочи: уд. вес, 1017, реакция кислая, белок–авс. Лейк.2–3/, оксалаты.

Коагулограмма: Протромбиновое время – 16,6 сек., актив. протромбин по Квику – 89,0%. МНО 1,14. АЧТВ 32,3 сек, фибриноген 2,0 г/л.

ЭхоКГ: Ao–33 мм, ЛП–31 мм, КДР–57 мм, КСР–35 мм, ФВ–69,2%, МЖП–10 мм, ЗСЛЖ–9 мм, ПЖ–17 мм. Стенки левого желудочка нормокинетичны. Перегородки визуализируются на всем протяжении. Пульсовое движение аорты хорошее, клапаны без изменений. Створки митрального и трикуспидального клапанов тонкие, кинетика сохранена. Перикард без особенностей. Потoki ламинарные.

ЭКГ при поступлении: RR–0,75, PQ–0,12, QRS–0,06, QT–0,34 (0,38). Ритм синусовый с ЧСС 80 уд. в мин. ЭОС не отклонена. Признаки гипертрофии левого желудочка. Нарушение фазы реполяризации по задней стенке левого желудочка. Дистрофические изменения миокарда.

В связи с частыми рецидивами пароксизмальной ортодромной тахикардии рекомендовано внутрисердечное электрофизиологическое исследование и радиочастотная абляция дополнительного предсердно-желудочкового соединения.

Радиочастотная абляция. Больному (23.04.10 г.) проведены внутрисердечное электрофизиологическое исследование и радиочастотная абляция дополнительного предсердно-желудочкового соединения. Под местной анестезией Sol. Novocaini 0,5% – 40,0 мл по методике Сельдингера пропунктирована левая и правая бедренные вены, левая подключичная вена, через которые в полость сердца проведены 4 электрода для электрофизиологического исследования и радиочастотной абляции в позиции RVa (верхушка правого желудочка), CS (коронарный синус), His (Гис), и MAP (картирующий электрод) Medtronic Maring 7 Fr MC. Исходно на ЭКГ регистрируется синусо-

вый ритм без преэкситацией желудочков. На стимуляции правого желудочка проведено тщательное картирование в правой передней АВ борозде. Наиболее ранняя зона ретроградной активации предсердий регистрируется в правой переднесептальной области (рис. 1). Для адекватной визуализации правой АВ-борозды решено провести коронарографию правой коронарной артерии. Под местной анестезией Sol. Novocaini 0,5% – 20,0 мл по методике Сельдингера пропунктирована правая бедренная артерия. Произведена ангиография правой коронарной артерии. При картировании передней септальной области правой АВ борозды индуцирован пароксизм ортодромной атриовентрикулярной реципрокной тахикардии с длительностью цикла 320 мс, который купирован стимуляцией правого желудочка (рис. 2). Наиболее короткий VA интервал на тахикардии регистрируется в правой переднесептальной области.

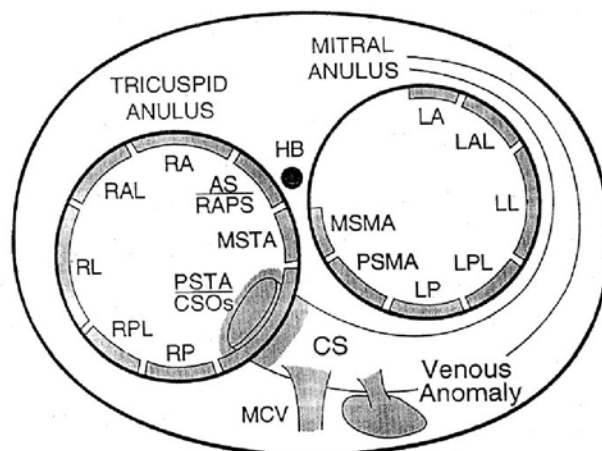


Рис. 1. Схематическое расположение правого переднесептального дополнительного предсердно-желудочкового соединения.

В данной зоне выполнено 3–4 радиочастотных воздействия со следующими параметрами (50–55 С; P=30–35 Вт; I= 104–110 Ohm). Во время радиочастотной абляции индуцированы эпизоды пароксизма фибрилляции предсердий, которые купировались самостоятельно в течение 3–5 минут. Проведение через дополнительное предсердно-желудочковое соединение прекратилось на 5 секунде 3-го радиочастотного воздействия (рис. 3). Контрольное воздействие в близлежащей зоне.

После РЧА выполнено электрофизиологическое исследование: VA диссоциация (отсутствие желудочково-предсердного проведения) (рис. 4), АТВ (антеградная точка Венкебаха)=170 уд.мин., АЭРП АВУ (антеградный эффективный рефракторный период АВ узла) <= ЭРП ЛП (эффективный рефракторный период левого предсердия)=200 мс. Методами учащающей и программированной стимуляции тахикардия не индуцируется.

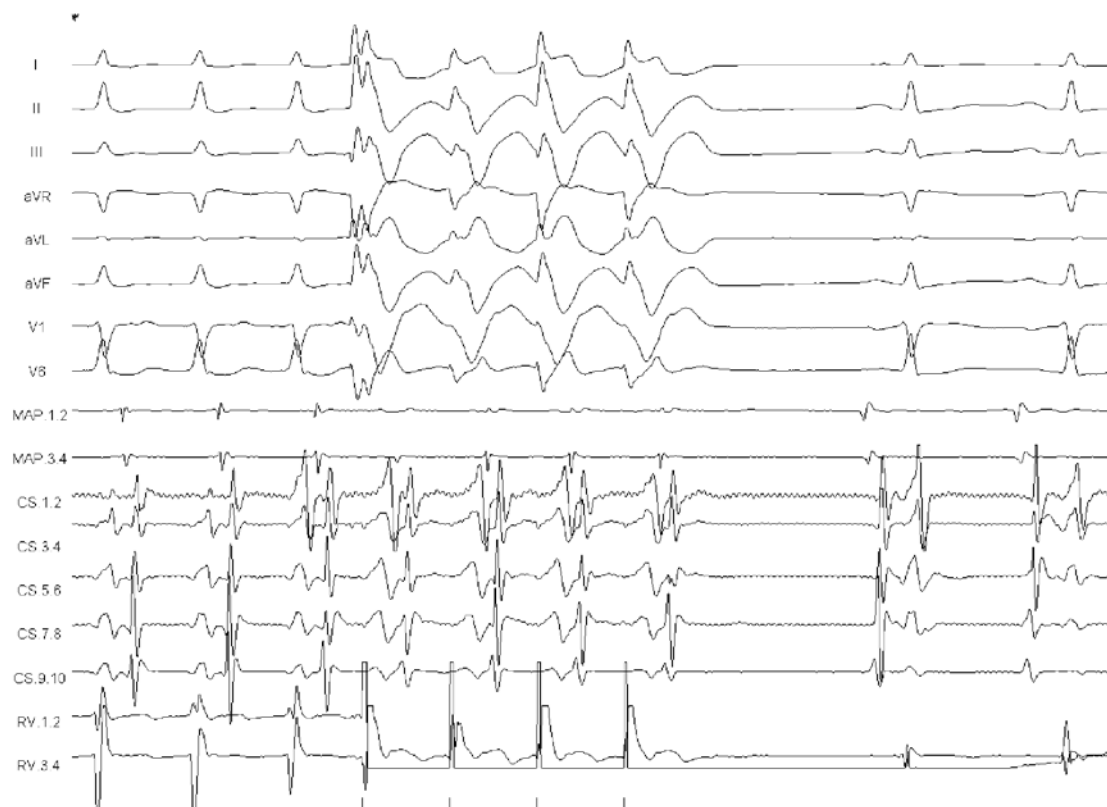


Рис. 2. Купирование ортодромной атриовентрикулярной реентри тахикардии путем стимуляции верхушки правого желудочка.



Рис. 3. Купирование ортодромной атриовентрикулярной реентри тахикардии во время радиочастотной абляции вследствие деструкции дополнительного предсердно-желудочкового соединения.



Рис. 4. VA диссоциация (отсутствие желудочково-предсердного проведения) во время электрофизиологического исследования после радиочастотной абляции дополнительного предсердно-желудочкового соединения.

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на седьмые сутки после процедуры абляции дополнительного пути проведения.

В настоящее время электрофизиологическое исследование сердца и радиочастотная абляция

дополнительного предсердно-желудочкового соединения являются «золотым стандартом» в диагностике и лечении пароксизмальных тахикардий с участием пучка Кента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kent A.F.S. Observation on the auriculo-ventricular junction of the mammalian heart.// Quart.J. Exp.Physiol.–1913.– Vol. 7. – P. 193–195.
2. Wolf L., Parkinson J., White P.D. Bundle-branch block with short P-R interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. // Am. Heart J. – 1930.– Vol.5. – P.685–704.
3. Holzmam M., Sherf D. Uber Electrocardiogramme mit verkurzter Vorhof Kamerdinstanz und positiven P-Zacken. // Z.Klin. Med.–1932.–Bd. 121. –S. 404, 1932.
4. Burchell H.B., Frye R.L., Anderson M.W. and McGoon D.C. Atrioventricular and ventriculoatrial excitation in WPW syndrome type B: Temporary ablation at surgery.// Circulation.–1967.–Vol.36.– P.663.
5. Iwa T., Ichihashi T., Hashzume Y. et al. Succesful surgical treatment of left atrial tachycardia // Amer. Heart J.–1985.–Vol. 109. – № 1. – P. 160–162.
6. Sealy W.C., Hattler B. J., Blumenschein S.D., and Cobb F.R.: Surgical treatment of WPW syndromt. // Ann. Thorac. Surg.–1969.–Vol. 8, №7. –P. 1–11.
7. Huang S., Jordan N., Graham A. et al. Closed-chest catheter dessication of the Atrioventricular junction using radiofrequency energy: A new method of catheter ablation // Circulation.–1985.– Vol. 72. – P. 389 (A).

**ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ:
СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРМИНОЛОГИИ, ЭПИДЕМИОЛОГИИ,
КЛАССИФИКАЦИИ, ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ**
Сообщение 1

МАМАСАЛИЕВ Н.С., ВЕРТКИН А.Л., ТУРСУНОВ Х.Х.

*Кафедра ВОП №2 по терапии АндГосМИ и кафедра клинической фармакологии,
фармакотерапии и скорой помощи ГОУ, ВПО МГМСУ Росздрава*

Введение и терминология. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) протекает с периодами стабильного течения и обострений. Нестабильная стенокардия (НС), инфаркт миокарда (ИМ) относятся к острым формам ИБС и являются следствиями одного и того же патофизиологического процесса – разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки в сочетании с присоединяющимся тромбозом и эмболизацией дистально расположенных участков коронарного русла. В настоящее время эти состояния объединены общим термином – острый коронарный синдром (ОКС). ОКС – предварительный диагноз, позволяющий врачу определить неотложные лечебные и диагностические мероприятия. Исходя из этого, необходимо установить клинические критерии, которые позволяют врачу принять своевременное решение и выбрать наиболее рациональное лечение. В основе этого лежит оценка риска развития осложнений и целевой подход к назначению инвазивных вмешательств.

Лечение на догоспитальном и госпитальном этапах должно представлять собой единый, согласованный процесс, основывающийся на общих подходах к вопросам диагностики, медикаментозного и инвазивного лечения и, что особенно важно, медицинской тактики.

Эпидемиология. Актуальность создания взвешенных и тщательно обоснованных рекомендаций для врачей скорой медицинской помощи (СМП) по лечению ОКС во многом вызвана распространенностью данной патологии. Во всем мире около 50% в структуре общей смертности составляет смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, занимающих первое место среди всех причин смерти. По данным статистического ежегодника Всемирной организации здравоохранения, ситуация в Российской Федерации оценивается как неблагоприятная: ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает около 1 300 000 человек, что значительно выше по сравнению со средними показателями в странах Европы, Японии, Австралии и США. При этом от ИБС, включая ИМ, умирают 26% (415 случаев на 100 тыс. населения в год). Всего в РФ ежегодно число вызовов СМП составляет 130 000, в том числе по поводу ОКС – от 9 000 до 25 000.

Определение и классификация. Под термином **ОКС** – подразумеваются симптомы обострения ИБС (боль или другие неприятные ощущения в грудной клетке), позволяющие подозревать острый ИМ или НС. Включает в себя различные виды ИМ (т.е. ИМ с подъемами (ИМПST) и без подъемов сегмента ST (ИМБПST), ИМ, диагностированный по биомаркерам, по поздним ЭКГ-признакам, НС).

Больной с симптомами обострения ИБС по характеру изменений ЭКГ может быть отнесен к одной из двух основных форм ОКС: с подъемами или без подъемов сегмента ST: ОКСПST или ОКСБПST. Термин появился в связи с необходимостью выбирать лечебную тактику, в частности тромболитическая терапия (ТЛТ), до окончательного диагноза перечисленных состояний. Тогда же было установлено, что характер необходимого экстренного вмешательства определяется положением сегмента ST относительно изоэлектрической линии. При смещении сегмента ST вверх (подъем ST) ТЛТ эффективна и, соответственно, показана. При отсутствии подъема ST эта терапия неэффективна. Таким образом, если у больного с явным обострением ИБС от наличия или отсутствия подъема ST зависит выбор основного метода лечения, то выделение двух вариантов ОКС при первом контакте врача с больным, у которого имеется подозрение на развитие ОКС, с практической точки зрения целесообразно.

ОКСБПST характеризуется изменениями на ЭКГ, свидетельствующими об острой ишемии миокарда, но без подъемов сегмента ST. Может отмечаться стойкая или преходящая депрессия ST, инверсия, сглаженность или псевдонормализация зубцов T. ЭКГ может быть и нормальной. Во многих случаях обнаруживается неокклюзирующий (пристеночный) тромбоз коронарной артерии. В дальнейшем у части больных, у которых заболевание начинается как ОКСБПST, появляются признаки некроза миокарда, обусловленные эмболиями мелких сосудов миокарда, частицами коронарного тромба и материалом из разорвавшейся атеросклеротической бляшки. Однако зубец Q на ЭКГ появляется редко, и развившееся состояние обозначают как «ИМ без подъема сегмента ST». ИМ без подъемов сегмента ST (ИМБПST) – острый процесс ишемии миокарда достаточной тяжести



и продолжительности, чтобы вызвать некроз миокарда.

НС и ИМБПST – состояния очень близкие и могут отличаться только выраженностью (тяжестью) симптомов. При ИМБПST отмечается повышение уровней маркеров некроза миокарда в количествах, достаточных для диагноза инфаркта миокарда. НС – острый процесс ишемии миокарда, тяжесть и продолжительность которого недостаточны для развития некроза миокарда. Обычно на ЭКГ нет стойких подъемов ST и отсутствует выброс в кровотоки биомаркеров некроза миокарда.

Лечебная тактика при ОКСБПST направлена на предупреждение таких событий, как прогрессирование зоны некроза миокарда и смерть, и зависит от степени риска их наступления, обусловленной тяжестью состояния и прогнозом больного. В лечении таких больных ТЛТ не применяется.

ОКСПST диагностируется у больных с ангинозным приступом или другими неприятными ощущениями (дискомфортом) в грудной клетке и стойким подъемом сегмента ST или «новой» (впервые возникшей) блокадой левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) на ЭКГ. Стойкий подъем сегмента ST (сохраняющийся не менее 20 мин.) отражает наличие острой полной тромботической окклюзии коронарной артерии. Цель лечения в данной ситуации – быстрое, максимально полное и стойкое восстановление просвета сосуда, а также перфузии миокарда в соответствующей области. Для этого используются тромболитические препараты или транслюминальная баллонная ангиопластика (ТБА), или аорто-коронарное шунтирование (АКШ), при отсутствии противопоказаний и наличии технических возможностей. Как правило, у больных, у которых заболевание начинается как ОКСПST, позже появляются признаки некроза миокарда – повышение уровней биомаркеров некроза миокарда и изменения ЭКГ, обычно зубцы Q.

Соотношение диагностических терминов «ОКС» и «ИМ». Термин «ОКС» используется, когда у врача нет еще достаточной информации для окончательного заключения о наличии или отсутствии очагов некроза в миокарде.

Соответственно, ОКС – это рабочий диагноз в первые часы и сутки заболевания, тогда как понятия «ИМ» и различные варианты «НС» сохраняются для использования при формулировании окончательного диагноза. Причем ИМ в зависимости от ЭКГ картины, результатов инструментальных методов, регистрирующих движения стенки сердца, может быть крупноочаговым, мелкоочаговым, Q-ИМ, не Q-ИМ и т.д. Если признаки некроза миокарда обнаруживаются у больного, у которого на начальных ЭКГ отмечены подъемы сегмента ST, это состояние обозначают как ИМБПST.

Этиология. Ишемия миокарда возникает вследствие несоответствия между снабжением миокарда кислородом и потребностью в нем, повышающейся при физической или эмоциональной нагрузке. Основной причиной ишемической болезни сердца является атеросклероз венечных артерий сердца, приводящий к сужению просвета сосуда более чем на 50%.

Помимо атеросклероза причиной возникновения ишемии миокарда могут быть также увеличение потребности сердечной мышцы в кислороде в результате значительной гипертрофии миокарда (при артериальной гипертензии, стенозе устья аорты вследствие клапанного поражения или гипертрофии межжелудочковой перегородки), сужение просвета коронарных артерий тромбами, эмболами и др. Провоцировать или усугублять ишемию миокарда могут экстракардиальные факторы – состояния, при которых повышается потребность миокарда в кислороде (артериальная гипертензия, тахикардия, гипертермия, гипертиреоз, интоксикация симпатомиметиками и др.) или снижается поступление кислорода (анемия, бронхиальная обструкция и др.).

Патогенез. Непосредственной причиной ОКС является острая ишемия миокарда, возникающая чаще всего вследствие разрыва или расщепления атеросклеротической бляшки с образованием тромба в коронарной артерии и повышением агрегации тромбоцитов. Активированные тромбоциты могут выделять вазоактивные соединения, что приводит к сегментарному спазму вблизи атеросклеротической бляшки и усугублению ишемии миокарда.

Причины острого снижения коронарной перфузии:

- тромботический процесс на фоне стенозирующего склероза коронарных артерий и повреждения атеросклеротической бляшки (в 90% случаев);

- кровоизлияние в бляшку, отслойка интимы;

- длительный спазм коронарных сосудов.

Возникающая при этом интенсивная боль вызывает выброс катехоламинов, развивается тахикардия, которая увеличивает потребность миокарда в кислороде и укорачивает время диастолического наполнения левого желудочка, усугубляя, таким образом, ишемию миокарда. Другой «порочный круг» связан с локальным нарушением сократительной функции миокарда вследствие его ишемии, дилатацией левого желудочка и дальнейшим ухудшением коронарного кровообращения.

Через 4–6 часов от момента развития ишемии миокарда зона некроза сердечной мышцы соответствует зоне кровоснабжения пораженного сосуда. При улучшении коронарного кровотока возможно восстановление жизнеспособности кардиомиоцитов; соответственно, чем короче длительность ишемии миокарда, тем меньше зона некроза и лучше прогноз (табл. 1).

Зависимость выраженности поражения миокарда от продолжительности ишемии

Продолжительность ишемии миокарда	Степень поражения миокарда
15 минут	Жизнеспособность миокарда сохраняется полностью
30 минут	Гибель митохондрий. Гибель отдельных кардиомиоцитов в субэндокардиальных отделах миокарда
60 минут	Формирование некроза во внутренней трети миокарда
6 часов	Формирование трансмурального некроза миокарда

Клиническая картина. *Предынфарктный период. Нестабильная стенокардия.*

ИМ нередко развивается как внезапная катастрофа без продромальных синдромов. Вместе с тем тщательный расспрос позволяет установить, что за несколько дней и даже недель более чем у половины больных наблюдаются симптомы, которые ретроспективно могут быть расценены как признаки появления или обострения коронарной недостаточности. Нередко их серьезность недооценивается больным, и он не обращается за медицинской помощью. Но не менее 30% этих больных приходят к врачу с соответствующими жалобами, и они во многих случаях неправильно интерпретируются. Как правило, речь идет о стенокардии, которая в период, предшествующий развитию ИМ, нередко изменяет свой характер: приступы могут учащаться (иногда они следуют с интервалом в несколько минут), становиться более интенсивными, изменять или расширять область иррадиации, появляться при меньшей нагрузке. К стенокардии напряжения нередко присоединяется стенокардия покоя, в т.ч. ее ночные приступы. Особенно неблагоприятны прогностически затяжные (10–15 и более мин.) ангинозные приступы, сопровождающиеся выраженной вегетативной реакцией, нарастанием признаков СН, аритмиями. Такая форма стенокардии называется «нестабильной».

К нестабильной стенокардии относят:

– впервые возникшую стенокардию (в течение 28–30 дней с момента первого болевого приступа);

– прогрессирующую стенокардию (условно в течение первых 4 недель). Болевые приступы становятся более частыми, тяжелыми, снижается толерантность к нагрузке, появляются ангинозные приступы в покое, снижается эффективность ранее применявшихся антиангинальных средств, увеличивается суточная потребность в нитроглицерине;

– раннюю постинфарктную стенокардию (в пределах 2 недель от развития ИМ);

– спонтанную стенокардию (появление тяжелых болевых приступов в покое, нередко длящихся более 15–20 минут и сопровождающихся потливостью, ощущением нехватки воздуха, нару-

шениями ритма и проводимости, снижением артериального давления).

Обязательные вопросы при опросе пациента с подозрением на ОКС:

– Возникали ли приступы (боли или удушья) при физической нагрузке (ходьбе), заставляли ли они останавливаться, сколько длились (в минутах), как Вы реагировали на нитроглицерин? *Наличие стенокардии напряжения делает весьма вероятным предположение об ОКС.*

– Когда появились приступы боли в грудной клетке? *Стенокардия напряжения считается впервые возникшей в течение 28–30 дней с момента первого болевого приступа.*

– Участились, усилились ли боли за последнее время? Не изменилась ли толерантность к нагрузке, не увеличилась ли потребность в нитратах? *Переход стенокардии напряжения в III или IV ФК свидетельствует об ОКС (нестабильной стенокардии).*

– Когда начался приступ боли в груди? Сколько времени длится? *Приступ, длящийся более 15 минут позволяет заподозрить наличие ОКС.*

– Были ли попытки купировать приступ нитроглицерином? *Эффект, хотя бы и кратковременный, подтверждает коронарогенную природу болевого синдрома; отсутствие эффекта свидетельствует о тяжелом ангинозном приступе, требующем обезболивания наркотическими анальгетиками, либо о некоронарогенной природе боли.*

– Зависит ли боль от позы, положения тела, движений и дыхания (при ишемии миокарда нет)? *При коронарогенном приступе не зависит.*

– Напоминает ли настоящий приступ ощущения, возникавшие при физической нагрузке по локализации или характеру болей? *По интенсивности и сопровождающим симптомам приступ при ОКС (инфаркте миокарда) обычно более тяжелый, чем при стенокардии напряжения.*

– Имеются ли факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестерин – или триглицеридемия? *Факторы риска мало помогают в диагностике ОКС, увеличивают риск развития осложнений и/или летального исхода.*



– Имеются ли в анамнезе перенесенные инфаркты миокарда, ОНМК, перемежающаяся хромота, другие проявления генерализованного атеросклероза? *Учитываются при оценке атипичного болевого синдрома.*

Изменения ЭКГ – частый, но не обязательный признак нестабильной стенокардии. Вместе с тем, стенокардия, сопровождающаяся изменениями на ЭКГ: депрессией сегмента ST, кратковременной элевацией сегмента ST, изменениями полярнос-

ти – обычно инверсией – зубцов T, имеет худший прогноз.

В ряде случаев продромальный период ИМ проявляется неспецифическими для коронарной недостаточности симптомами: повышенной утомляемостью, общей слабостью и т.п. Интерпретация такой клинической картины особенно затруднительна, и истинная ее причина может быть заподозрена после регистрации ЭКГ. Нестабильная стенокардия требует безотлагательного начала лечения и немедленной госпитализации.

Таблица 2

Клинические варианты ОИМ

Клинический вариант	Клиническая картина
Болевой (status anginosus)	Типичное клиническое течение – ангинозная боль, не зависящая от позы и положения тела, движений и дыхания, устойчивая к нитратам; боль имеет давящий, душащий, жгущий или раздражающий характер с локализацией за грудиной, во всей передней грудной стенке с возможной иррадиацией в плечи, шею, руки, спину, эпигастральную область; характерно сочетание с гипергидрозом, резкой общей слабостью, бледностью кожных покровов, возбуждением, двигательным беспокойством.
Гастралгический (status gastralgicus)	Сочетание эпигастральных болей с диспепсией – тошнотой, не приносящей облегчения рвотой, икотой, отрыжкой, резким вздутием живота; возможны иррадиация болей в спину, напряжение брюшной стенки и болезненность при пальпации в эпигастрии. Чаще наблюдается при диафрагмальном инфаркте миокарда.
Астматический (status astmaticus)	Основной признак – приступ одышки, являющийся проявлением острой застойной сердечной недостаточности (сердечной астмы или отека легких). Чаще наблюдается при повторном инфаркте миокарда.
Аритмический	Нарушения ритма (пароксизмы суправентрикулярной, желудочковой тахикардии) и проводимости (атриовентрикулярная блокада) служат единственным клиническим проявлением или преобладают в клинической картине.
Цереброваскулярный	В клинической картине преобладают признаки нарушения мозгового кровообращения (чаще – динамического): обморок, головокружение, тошнота, рвота; возможно появление очаговой неврологической симптоматики. Чаще наблюдается у пожилых пациентов с исходным церебральным атеросклерозом, нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе.
Малосимптомный (безболе- вая форма)	Стертая клиника инфаркта миокарда наблюдается при сахарном диабете, у лиц пожилого возраста, после перенесенного нарушения мозгового кровообращения.

При сборе анамнеза у больных с подозрением на ОКС необходимо выяснить наличие ИБС (ранее перенесенный ИМ, стенокардия напряжения или покоя), а также факторов риска ИБС (атеросклероз других сосудистых областей, артериальная гипертония, курение, СД, ожирение и др.). Следует расспросить больного или родственников о периоде, непосредственно предшествующем развитию ОКС, и о факторах, спровоцировавших развитие настоящего заболевания: чрезмерная физическая или психоэмоциональная нагрузка и т.п. Важна информация о сердечно-сосудистых заболеваниях у ближайших (кровных) родственников. Раннее проявление атеросклероза или ИБС у родителей делает диагноз ИБС более вероятным.

Осмотр и физикальное обследование:

– Оценка общего состояния и жизненно важных функций: сознания, дыхания, кровообращения.

– Визуальная оценка: кожные покровы бледные, повышенной влажности, уточняют наличие набухания шейных вен – прогностически неблагоприятный симптом.

– Исследование пульса (правильный, неправильный), подсчет ЧСС (тахикардия, брадикардия).

– Подсчет частоты дыхательных движений: нарастающая одышка – прогностически неблагоприятный симптом.

– Измерение артериального давления на обеих руках: гипотония – прогностически неблагоприятный симптом.

– Перкуссия: наличие увеличения границ относительной сердечной тупости (кардиомегалия).

– Пальпация (не изменяет интенсивность боли): оценка верхушечного толчка, его локализации.

– Аускультация сердца и сосудов: наличие III тона сердца или наличие IV тона сердца, появ-



ление нового шума в сердце или усиление ранее имевшегося.

– Аускультация легких: влажные хрипы – прогностически неблагоприятный симптом.

Физикальные данные. При отсутствии осложнений у больного с ОКС во время осмотра не удается обнаружить существенных отклонений от нормы. При выраженном болевом синдроме обычно бледность кожи и гипергидроз. Артериальная гипотензия и брадикардия при затянувшемся болевом приступе могут быть проявлениями рефлекторного шока. При аускультации у некоторых больных на верхушке сердца отмечают ослабление I тона, появление ритма галопа, систолического шума (следствие дисфункции сосочковой

мышцы или дилатации левого желудочка); при обширном поражении передней локализации иногда обнаруживают прекардиальную пульсацию. Обычны синусовая тахикардия и умеренное повышение уровня АД вследствие активации симпатической нервной системы. На 2–3-е сутки инфаркта миокарда возможно расширение перкуторных границ сердца как следствие ремоделирования левого желудочка. Повышение температуры (обычно – субфебрилитет) возможно на 2–3-й день болезни, обычная длительность температурной реакции – 3–7 дней; подъемы температуры тела выше 38–39° С или более длительный субфебрилитет свидетельствуют об осложненном течении заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. ACC/AHA 2007 Focused Update of the 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*, 2008; 117: 296 – 329.
2. «Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекоменда-
3. Алексанян Л.А., Верткин А.Л., Тополянский А.В., «Справочник терапевта», Москва, 2008.
4. Верткин А.Л., Зайратьянц О.В., Вовк Е.И. «Окончательный диагноз», Москва, 2008.

ОСТРЫЙ КРОНАРНЫЙ СИНДРОМ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ: ЭКГ-ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ Сообщение 2

МАМАСАЛИЕВ Н.С., ВЕРТКИН А.Л., ТУРСУНОВ Х.Х.

Кафедра ВОП №2 по терапии АндГосМИ и кафедра клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой помощи ГОУ, ВПО МГМСУ Росздрава

ЭКГ-диагностика. Изменения ЭКГ при остром коронарном синдроме (ОКС) с подъемом ST заключаются в дугообразном подъеме сегмента ST (более 0,2 мВ у мужчин, более 0,15 мВ у женщин в отведениях $V_2 - V_3$ и/или более 0,1 мВ в других отведениях), так что нисходящее колено зубца R не доходит до изоэлектрической линии (монофазная кривая). Подобные изменения наблюдаются в двух и более последовательных отведениях. Монофазная кривая сохраняется несколько часов, в дальнейшем электрокардиографическая картина претерпевает эволюцию, соответствующую стадии процесса (табл. 1).

При появлении зоны некроза миокарда (через несколько часов, иногда дней от начала заболевания) на ЭКГ формируются патологические зубцы Q, снижается амплитуда зубцов R или возникает QS-форма желудочкового комплекса, что позволяет диагностировать крупноочаговый или Q-образующий инфаркт миокарда. К началу вто-

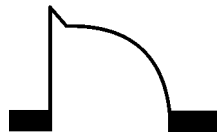


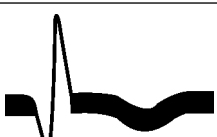
рых суток появляется отрицательный коронарный зубец T, сегмент ST постепенно опускается к изолинии. В конце 3–5-х суток глубина отрицательного зубца T может уменьшиться, на 8–12-е сутки он вновь углубляется (вторая инверсия зубца T). До 20–25 суток существенная динамика ЭКГ обычно не выявляется, в дальнейшем глубина отрицательных зубцов T постепенно уменьшается.

Электрокардиографическую диагностику ОКС существенно затрудняет блокада левой ножки пучка Гиса. Острое ее возникновение само по себе может свидетельствовать о развитии некроза миокарда и при соответствующей клинической картине является показанием для проведения системного тромболизиса.

У больных со «старой» блокадой левой ножки пучка Гиса об ОКС могут свидетельствовать:

– динамика сегмента ST в первые 2–5 суток заболевания;

Динамика электрокардиограммы при ОКС с исходом в крупноочаговый инфаркт миокарда

Тип изменения ЭКГ	Стадия инфаркта миокарда
	<i>Острейшая стадия:</i> сегмент ST и зубец T слиты в одну волну (монофазная кривая); часы, сутки от начала.
	<i>Острая стадия:</i> появляется патологический зубец Q, сегмент ST приподнят, формируется отрицательный зубец T; 1–2 недели от начала приступа.
	<i>Подострая стадия:</i> QRS типа Qr типа QS, сегмент ST изоэлектричен, в динамике увеличивается амплитуда отрицательного зубца T; 2–5 недель от начала приступа.
	<i>Рубцовая стадия:</i> уменьшается амплитуда патологического зубца Q, сегмент ST изоэлектричен, уменьшается амплитуда отрицательного зубца T; 2–3 месяца от начала заболевания.

– подъем сегмента ST более 2 мм конкордантно комплексу QRS или более 7 мм дискордантно комплексу QRS;

– патологические зубцы Q в отведениях I, aVL, V₅, V₆ или II, aVF;

– зазубренность, раннее расщепление восходящего отдела зубца R в отведениях I, aVL, V₅, V₆;

– динамические изменения комплекса QRS, зубца T, сегмента ST на повторных ЭКГ.

При ОКСПСТ электрокардиографические изменения могут не выявляться либо заключаются в депрессии сегмента ST (диагностически значимо смещение его более чем на 1 мм в двух или более смежных отведениях), инверсии зубца T (более чем на 1 мм в отведениях с преобладающим зубцом R).

При подозрении на ОКС ЭКГ следует регистрировать в 12-ти отведениях при первом обращении больного к врачу (СМП или поликлиника). Несмотря на высокую диагностическую ценность ЭКГ, следует учитывать, что она оказывается информативной далеко не в 100% случаев. ЭКГ – динамичный показатель, и диагностически значимые изменения при ОКС могут произойти значительно позже первых клинических проявлений. Поэтому госпитализировать больных следует, не дожидаясь подтверждения диагноза ОКС, а уже при обоснованном подозрении на него. Вместе с тем решение об использовании ТЛТ принимается только в случаях, когда клиника ОКС сопровождается соответствующими изменениями ЭКГ.

Чтобы своевременно обнаружить диагностически значимые изменения ЭКГ, рекомендуются не только как можно более ранняя ее регистрация, но и повторные записи в течение суток (иногда

с интервалом в несколько десятков минут), особенно если у больного возобновляются ангинозные приступы. Во всяком случае, в первые сутки следует регистрировать ЭКГ не реже, чем через 6–8 часов. Уточнению ЭКГ-диагностики инфаркта миокарда (ИМ) способствует использование дополнительных отведений, например, V_{3R} и V_{4R}, по задней подмышечной и лопаточной линии (V₇–V₉), в IV межреберье и пр. Важный диагностический прием – сравнение с ЭКГ, зарегистрированной до наступления настоящего коронарного приступа. Поэтому следует приложить максимум усилий, чтобы предыдущая ЭКГ оказалась в распоряжении врача. Следует рекомендовать больному всегда иметь последнюю ЭКГ в пределах доступности. Важно помнить, что подъемы сегмента ST могут наблюдаться не только при ИМ, но и при синдроме ранней реполяризации, полной блокаде ЛНПГ, обширных рубцовых изменениях в миокарде (хронической аневризме ЛЖ), перикардите, синдроме Бругада и пр.). Поэтому диагноз ИМ должен основываться на комплексе признаков и всегда соотноситься с клинической картиной заболевания.

Дифференциальный диагноз. Дифференциальный диагноз ОКС проводят с другими заболеваниями, сопровождающимися болью в грудной клетке, – перикардитом (табл. 2), расслаивающей аневризмы аорты (табл. 3), тромбоэмболией легочной артерии (табл. 4) и др.

При ОКСПСТ дифференциальный диагноз проводят с другими состояниями и заболеваниями, сопровождающимися схожей электрокардиографической картиной:

Дифференциальный диагноз ОКС и острого перикардита

Характеристика боли	ОКС	Острый перикардит
Возникновение	Внезапное	Постепенное
Локализация	За грудиной или слева от нее	За грудиной или слева от нее, иногда захватывает всю грудную клетку
Иррадиация	В левую руку или в обе руки, левую лопатку или в обе лопатки, шею, нижнюю челюсть	В шею, спину, плечи, эпигастральную область
Характер боли	Сжимающая, давящая, раздражающая, жгущая	Тупая, однообразная, может быть интенсивной, режущей или колющей
Связь с дыханием	Не связана	Усиливается на вдохе
Связь с положением тела	Не связана	Усиливается в положении лежа, уменьшается в положении сидя с наклоном туловища вперед
Продолжительность	Несколько минут или часов	Несколько часов или дней
Лекарственные средства, уменьшающие боль	Нитраты	Нестероидные противовоспалительные средства и ненаркотические анальгетики
Наличие в анамнезе сходных по характеру болевых приступов	Характерно	Не характерно

Таблица 3

Дифференциальный диагноз ОКС и расслаивающей аневризмы аорты

Признак	ОКС	Расслаивающая аневризма аорты
Болевой синдром	Развитию инфаркта миокарда может предшествовать учащение и усиление ангинозных приступов, нарастающая по интенсивности давящая или сжимающая боль за грудиной или слева от нее обычно иррадирует в левую руку или обе руки, левую лопатку или обе лопатки	Интенсивная с самого начала раздражающая боль в грудной клетке возникает внезапно, обычно иррадирует в спину (иррадиация в руку не характерна), может распространяться на живот, поясницу, конечности
Объективные данные	Скудные (гипергидроз, бледность кожных покровов, иногда – признаки острой сердечной недостаточности)	Признаки закупорки артерий, отходящих от аорты (церебральные нарушения, исчезновение пульса на лучевой артерии, тромбоз мезентериальных сосудов и т. д.), возможно появление признаков аортальной недостаточности, выпота в плевру, перикард
Лабораторные данные	Повышение уровня маркеров некроза миокарда (тропонинов и др.)	Анемия
ЭКГ	Прямые и косвенные признаки инфаркта миокарда	Обычно не изменена, при сдавлении устья венечной артерии – развитие инфаркта миокарда с соответствующей электрокардиографической картиной

Таблица 4

Дифференциальный диагноз ОКС и ТЭЛА

Диагностический признак	ОКС	ТЭЛА
Анамнестические данные	Артериальная гипертензия, стенокардия и перенесенный инфаркт миокарда, учащение ангинозных приступов	Флеботромбоз глубоких вен ног, длительный постельный режим, мерцательная аритмия
Боль в грудной клетке	Типична – давящая, сжимающая, за грудиной или слева от нее	Интенсивная, иногда – плевритическая
Одышка	Выражена умеренно, развивается постепенно	Выраженная, возникает внезапно
Цианоз	Выражен умеренно или отсутствует	Выражен
Пульс	Вначале нормальный или замедленный	Учащенный
Аускультация сердца	Тоны обычно не изменяются, может появиться шум трения перикарда	Усилен II тон на легочной артерии
Аускультация легких	Могут выслушиваться застойные хрипы	Сухие хрипы, в дальнейшем – шум трения плевры, признаки инфарктной пневмонии или экссудативного плеврита



Умеренная желтуха	Не характерна.	Возможна.
Электрокардиография	Прямые и косвенные признаки инфаркта миокарда; зубец S в I стандартном отведении нехарактерен	Высокий заостренный зубец P в отведениях II, III, aVF, зубец S в I отведении, глубокий зубец Q и отрицательный зубец T в III отведении с возможным подъемом сегмента ST, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, возможны отрицательные зубцы T в V ₁ – V ₃

– синдромом ранней реполяризации желудочков (высокий положительный зубец T в отведениях, где регистрируется смещение вверх сегмента ST, волна «соединения» (засубрина) на нисходящем колене зубца R);

– хронической аневризмой сердца (анамнестические данные о перенесенном инфаркте миокарда в прошлом, нормальный уровень маркеров некроза миокарда, отсутствие в течение 2–3 недель динамики сегмента ST и зубца T);

– синдромом WPW (отрицательная дельта-волна, укорочение интервала PQ, отсутствие типичной для инфаркта миокарда динамики ЭКГ – изменений комплекса QRS, сегмента ST и зубца T);

– перикардитом (отсутствие патологического зубца Q, конкордантный подъем сегмента ST в отведениях I, II, III и грудных отведениях, отсутствие реципрокного дискордантного смещения вниз сегмента ST, клинические симптомы воспалительного заболевания).

При ОКСБПST, дифференциальный диагноз проводят с:

– изменениями ЭКГ при хронической ишемической болезни сердца (отсутствие динамических изменений сегмента ST и зубца T в течение 2–3 недель, отсутствие клиники острого коронарного синдрома, повышения в крови уровня маркеров некроза миокарда);

– гипертрофией левого желудочка (вольтажные и др. признаки гипертрофии левого желудочка, отсутствие динамики сегмента ST и зубца

T); –реципрокным смещением вниз сегмента ST и реципрокным изменением зубца T при крупноочаговом инфаркте миокарда противоположной локализации (наличие прямых признаков крупноочагового инфаркта миокарда противоположной локализации, более быстрое – в течение нескольких дней – исчезновение смещения вниз сегмента ST и появление положительного или высокого положительного зубца T).

Определение уровня маркеров некроза миокарда в крови на догоспитальном этапе не стандартизировано, т.к. наиболее ранний маркер – миоглобин, недостаточно специфичен, а более специфичный тест – определение уровня тропонина T или I – становится положительным через 3 – 4 часа после развития некроза миокарда и достигает максимума через 24 – 48 часов. В то же время определение уровня тропонинов в крови может быть полезно у больных с анамнезом дестабилизации стенокардии более 3 – 12 часов. При этом отрицательный тест не исключает возможности развития ИМ.

Критерии диагноза. Определяющими критериями диагноза ОКС на догоспитальном этапе являются клинические симптомы обострения ИБС, описанные выше. Регистрация ЭКГ необходима в течение первых 10 минут после первого обращения пациента к медицинскому работнику (1 – С), так как на основании ЭКГ пациенты распределяются в группы: ОКСПST и ОКСБПST, что определяет дальнейшую медицинскую тактику.

ЛИТЕРАТУРА

1. ACC/AHA 2007 Focused Update of the 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*, 2008; 117: 296 – 329.
2. «Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации». Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. М. – 2007. – 66 с.
3. Багненко С.Ф., Мирошниченко А.Г., Верткин А.Л., Хубутия М.Ш. «Руководство по скорой медицинской помощи», 2008.
4. Верткин А.Л., «Скорая медицинская помощь. Руководство для врачей», Москва, 2007.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ИМПЛАНТАЦИИ ДВУХКАМЕРНОГО ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРА**АМИРКУЛОВ Б.Д., ЖАЛОЛОВ Б.З., САЛАЕВ О.С., ЭРКАБАЕВ Ш.М.****Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан**

Известно, что брадиаритмии (аритмии, сопровождающиеся уменьшением частоты сердечных сокращений) составляют 20–30% от всех нарушений сердечного ритма [1]. Выраженная брадикардия ухудшает качество жизни пациентов, приводит к возникновению головокружений и синкопальных состояний, способствует возникновению вторичных предсердных тахикардий, фибрилляции предсердий. Критическая брадикардия угрожает развитием асистолии и может быть причиной внезапной смерти [2,4,5]. Таким образом, устранение и профилактика брадиаритмий путем имплантации электрокардиостимуляторов (ЭКС) позволит увеличить выживаемость данной категории больных.

Электрокардиостимуляторы – имплантируемые автоматические устройства, предназначенные для профилактики брадикардических эпизодов. Система электрокардиостимуляции включает сам аппарат (электрокардиостимулятор) и электроды. По количеству стимулируемых камер сердца и эндокардиальных электродов ЭКС делятся на однокамерные и двухкамерные. Как правило, это электроды для стимуляции правого предсердия и правого желудочка. В устройствах для лечения сердечной недостаточности так называемые «ресинхронизирующие устройства» (CRT device) стимулируется и левый желудочек (ЛЖ) через коронарный синус и боковую вену, то есть стимулируются три камеры сердца.

Первый ЭКС был имплантирован в 1956 году. Многочисленные исследования подтвердили, что постоянная физиологическая электрокардиостимуляция не только многократно снижает смертность у пациентов с критическими брадикардиями, но и предотвращает появление и дальнейшее развитие пароксизмов фибрилляции предсердий и позволяет лечить пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [3,4,5].

Ниже приводятся основные показания для имплантации ЭКС.

1. Показания к имплантации однокамерного предсердного ЭКС:

А) Синдром слабости синусового узла с приступами Морганьи–Эдемса–Стокса (МЭС) при условии сохраненной атриовентрикулярной (АВ) проводимости;

Б) Синдром слабости синусового узла с пароксизмами фибрилляции предсердий при условии сохраненной АВ проводимости (тахибрадивариант);

В) Синдром слабости синусового узла, проявляющийся хронической брадикардией, которая приводит к развитию аритмогенной ХСН.

2. Показания к имплантации однокамерного желудочкового ЭКС:

А) Преходящая АВ блокада II–III ст. с приступами МЭС при условии редких эпизодов брадикардии;

Б) Преходящий или хронический синдром Фредерика (АВ блокада III ст. при наличии фибрилляции или трепетания предсердий);

В) Врожденная полная АВ блокада в детском возрасте (менее 5 лет) при наличии приступов МЭС, критической для данного возраста брадикардии или объективных признаков развития аритмогенной ХСН.

3. Показания к имплантации двухкамерного ЭКС:

А) АВ блокада III ст. приобретенного характера;

Б) АВ блокада II ст. с приступами МЭС;

В) АВ блокада I ст. в сочетании с бифасцикулярной блокадой;

Г) АВ блокада II ст. или I ст. в сочетании с фасцикулярной блокадой, когда пациенту требуется дополнительная антиаритмическая терапия, которая может привести или приводит к усугублению блокады и появлению соответствующей симптоматики;

Д) Врожденная полная АВ блокада в подростковом возрасте;

Е) Врожденная полная АВ блокада в детском возрасте при наличии приступов МЭС, критической для данного возраста брадикардии или объективных признаков развития аритмогенной ХСН.

В настоящее время в странах Западной Европы и США имплантируется 300–450 ЭКС на млн. населения. В 2008 году в Республиканском специализированном центре кардиологии МЗ РУз создано отделение «ЭФИ и хирургическое лечение сложных аритмий сердца». С 2009 года в отделении производится имплантация однокамерных и двухкамерных электрокардиостимуляторов.

Ниже приведем клинический случай имплантации двухкамерного ЭКС.

Больная А. 1951 г.р. поступила в РСЦК 24.08.2009 г. с жалобами на урежение пульса ниже 40 уд. в мин., сопровождающимися головокружениями, потемнением перед глазами, выраженной общей слабостью, повышением АД. Из анамнеза в течение 10 лет страдает АГ. Максимальные цифры 220/110 мм рт. ст. В течение последнего года отмечает появление ангинозных болей при увеличении физической нагрузки. При обращении в клинику по месту жительства установлен диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения ФК I. Гипертоническая болезнь III ст., степень АГ 2., риск IV. Хронический вирусный гепатит С, персистирующее течение. СССР, миграция водителя ритма. АВ-блокада II

степени проведением 2:1. Витилиго. После установления диагноза больная направлена в РСЦК для имплантации ЭКС.

Состояние при поступлении средней тяжести. Сознание ясное. Положение активное. Множественные участки депигментации кожных покровов. Дыхание через нос, свободное. Костно-мышечная система без изменений. Периферических отеков нет. Перкуторно над легкими легочный звук. Аускультативно в легких везикулярное дыхание. Границы сердца не расширены. Аускультативно тоны сердца приглушены. ЧСС 40 уд. в мин. АД

145/90 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул регулярный. Мочеиспускание свободное. Диурез адекватен.

ЭКГ. RR=1395–1621 мс, PP=670–830 мс, PQ=180 мс, QRS=80 мс, QT=560 мс. Миграция водителя ритма с ЧСС 72–90 уд. в мин. АВ-блокада II ст. с проведением 2:1. Частота желудочковых сокращений 37–43 уд. в мин. Нарушение коронарного кровообращения по передне-перегородочной и верхушечной стенке ЛЖ (рис. 1).

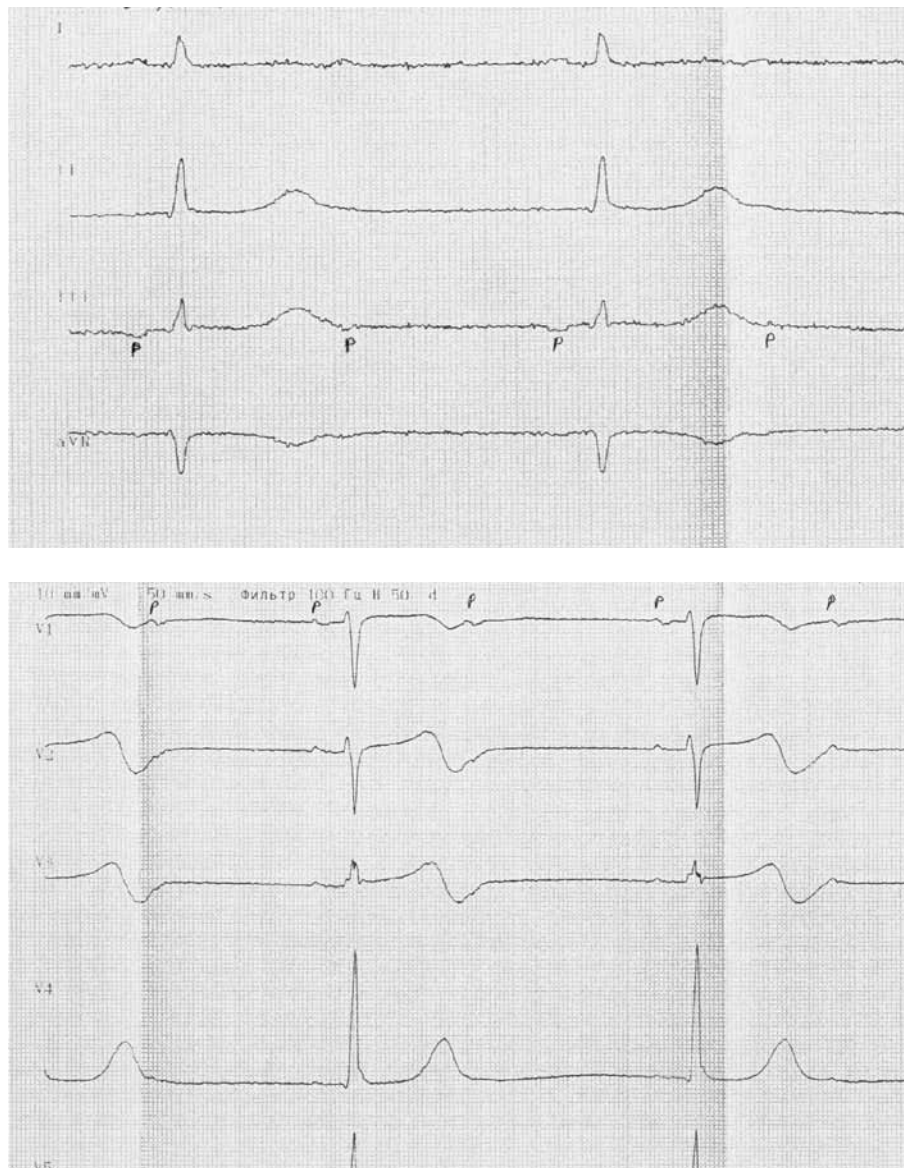


Рис. 1. ЭКГ больного А. Синусовый ритм. Атриовентрикулярная блокада 2 степени с проведением 2:1.

ЭхоКГ. ЛП–32 мм, Ао–29 мм, КДР–54 мм, КСР–33 мм, ФВ–68,9%, МЖП–10 мм, ЗСЛЖ–10 мм, ПЖ–13 мм, E–1,1 м/с, A–0,65 м/с, PVao–1,81 м/с. Размеры полостей сердца в пределах нормы. Сократимость ЛЖ сохранена, стенки нормокинетичны.

Перегородки визуализируются. Клапаны интактны. Митральная регургитация I ст.

Лабораторные анализы. Без изменений.

Холтеровское мониторирование ЭКГ. Базовый ритм синусовый с миграцией водителя ритма и пре-

ходящей АВ-блокадой II ст. проведением 2:1. Средняя ЧСС за время наблюдения 46 уд. в мин. Максимальная ЧСС 75 уд. в мин. Минимальная ЧСС 32 уд. в мин. Циркадный индекс 0,72. Зарегистрирова-

но всего 2 замещающих желудочковых комплекса. Других нарушений ритма сердца и ST-T изменений ишемического характера за время Холтеровского исследования не обнаружено (рис. 2).

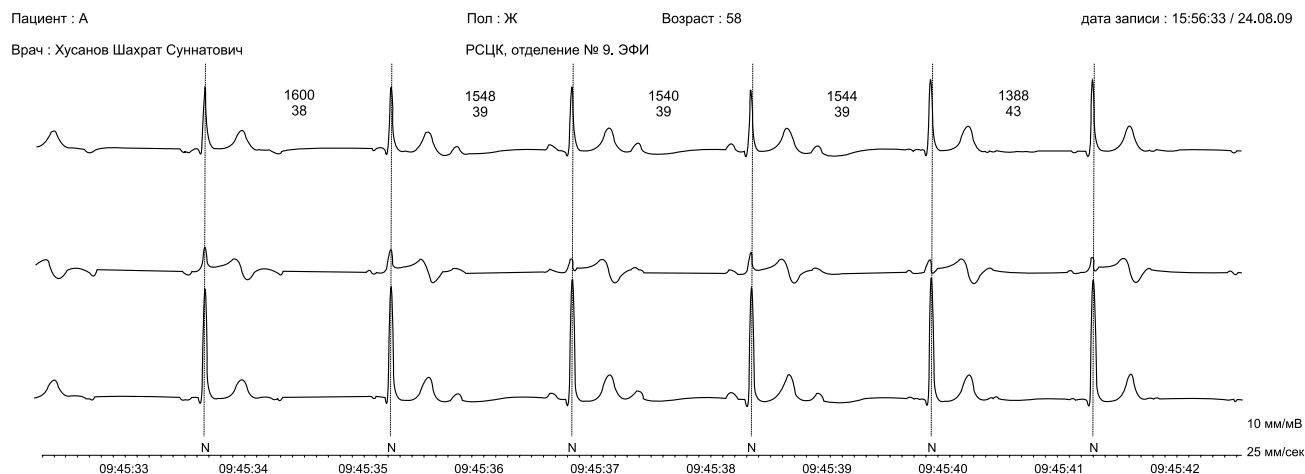


Рис. 2. Эпизод миграции водителя ритма с АВ блокадой II степени с проведением 2:1.

Операция. 27.08.2009 г. больной произведена имплантация электрокардиостимулятора ЭКС–452 с первичной эндокардиальной системой. Под местной анестезией Sol. Novocaini – 0,5% – 60 ml произведен разрез длиной 4 см в левой подключичной области. Дважды спунктирована левая подключичная вена, через которую с помощью интродьюсеров проведены желудочковый и предсердный электроды и под рентгеновским контролем установлены в области верхушки правого желудочка и в ушко правого предсердия соответственно. Проведен замер параметров электродов. Фиксация электродов. Повторный замер параметров эндокардиальных электродов (табл. 1). Создание подкожного ложа для электрокардиостимулятора. Имплантация в созданное ложе электрокардиостимулятора ЭКС–452. Ушивание ложа электрокардиостимулятора. Послойное ушивание раны. Внутрικοжные швы на кожу. Обработка раны раствором йода. Асептическая повязка.

Таблица 1

Параметры эндокардиальных электродов и ЭКС

Параметры стимуляции	Предсердие	Желудочек
Режим стимуляции	DDD	
Нижний предел стимуляции	60	
Верхний предел стимуляции	120	
А-В задержка, мс	250	
Порог чувствительности, мВ	>3,3	>7,4
Порог стимуляции	1,0x0,25	1,0x0,5
Чувствительность, мВ	0,6	1,9
Амплитуда, В	3,0	3,5
Длительность импульса, мс	0,5	0,5
Полярность (стим./чувств-ть)	bi/bi	bi/bi

Лекарственное лечение: лизиноприл, амлодипин, аспирин, антибиотикотерапия. Послеоперационное течение гладкое, заживление раны с первичным натяжением. Состояние больной после имплантации заметно улучшилось. Симптомы брадикардии нивелировались, гемодинамика стабилизировалась. На ЭКГ миграция водителя ритма с ЧСС 80 уд. в мин. Возбуждение желудочков за счет ЭКС. На обзорной рентгенографии грудной клетки отмечена стабильная фиксация электродов к камерам сердца (рис. 3).

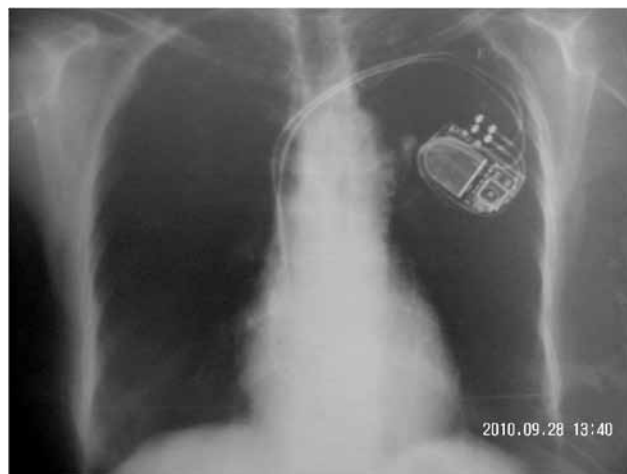


Рис. 3. Вид электрокардиостимулятора и электродов при обзорной рентгенографии грудной клетки.

Повторно проведены ЭКГ и ХМЭКГ. Режим стимуляции DDD (VDD), (при снижении частоты предсердия ниже 60 уд. в мин.) (рис. 4). Средняя ЧСС 70 уд. в мин. На 7-е сутки после операции больная выписана домой в удовлетворительном состоянии.

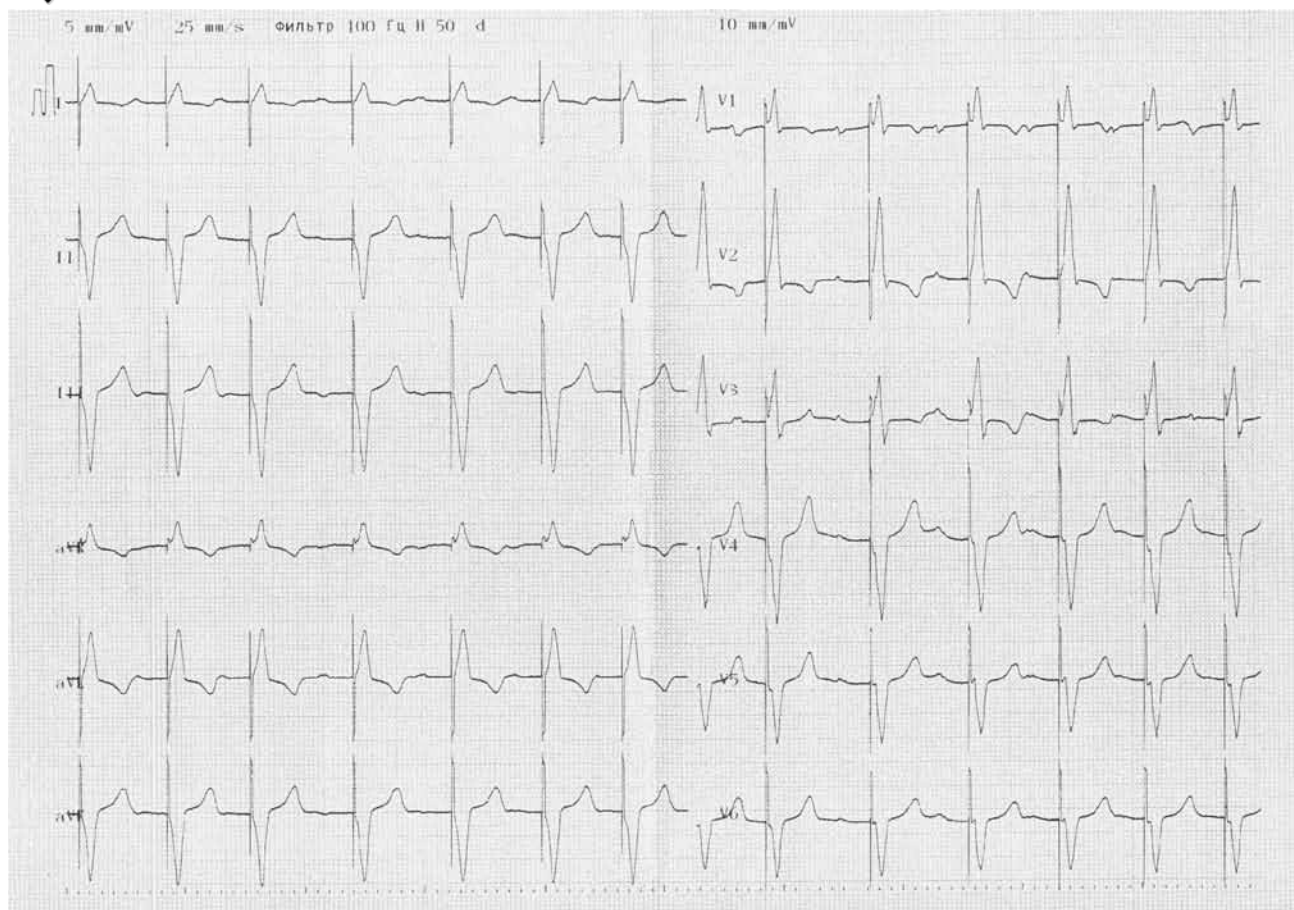


Рис. 4. Ритм ЭКС в режиме DDD (VDD).

Таким образом, имплантация современных физиологических двухкамерных ЭКС решает проблемы брадикардической внезапной смерти, повы-

шает качество жизни, предотвращает появление предсердных тахикардий и прогрессирование сердечной недостаточности [4, 5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардашев А.В., Стеклов А.М. Лечение нарушений сердечного ритма и проводимости. ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко, 1998г. – 165 с.
2. Дощицын В.Л. Блокады сердца. – М.: Медицина, 1979. – 199 с.
3. Егоров Д.Ф., Гордеев О.Л. Диагностика и лечение пациентов с имплантированными антиаритмическими устройствами. – СПб.: Человек. – 2006. – 256 с.
4. Gregoratos G., Abrams J., Epstein A.E., et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1703–19.
5. Epstein A.E., DiMarco J.P., Ellenbogen K.A. et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices). *Circulation* 2008; 117; e350–e408.

ИМПЛАНТАЦИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРА ПАЦИЕНТУ С ТРЕПЕТАНИЕМ ПРЕДСЕРДИЙ

КУРБАНОВ Р.Д., АМИРКУЛОВ Б.Д., ЖАЛОЛОВ Б.З, ЭРКАБАЕВ Ш.М., САЛАЕВ О.С.

Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан

Развитие современной кардиологии немислимо без существующих в настоящее время интервенционных методов, одним из которых является имплантация постоянных ритмоводителей сердца. Ежегодно отмечается рост числа больных с постоянными электрокардиостимуляторами (ЭКС), неуклонное нарастание степени сложности стимулирующих систем, в связи с чем врачи сталкиваются с необходимостью индивидуальной оптимизации параметров кардиостимуляции у каждого пациента с целью продления продолжительности жизни больных и срока службы ЭКС, снижения выхода на инвалидность и возвращения пациентов к активной профессиональной деятельности.

Исторически первое применение кардиостимулятора датируется 1932 г., когда доктор Albert Numan разработал первый искусственный водитель ритма [7]. Аппарат позволял наносить электрические стимулы при остановке сердца. Несмотря на свое несовершенство, аппарат спас не один десяток жизней. Идея Нуман подтвердила свою необходимость и явилась краеугольным камнем в развитии кардиостимуляции.

Эра современных искусственных ритмоводителей начинается с разработки Paul Zoll (1952) наружного пейсмекера. В 1958 г. Seymour Furman и J.B.Schwedel впервые провели в сердце эндокардиальный электрод для стимуляции. В это же время Rune Elmvist и A.Senning разработали полностью имплантируемую систему кардиостимуляции [7]. За период около 45 лет кардиостимуляция значительно прогрессировала. В настоящее время имплантации осуществляются в рентгеноперационной, оснащенной сложным оборудованием силами врача-электрофизиолога, не прибегая к помощи хирурга, постоянно совершенствуются стимулирующие системы и неуклонно растет круг показаний к имплантации постоянного кардиостимулятора, расширяется число пациентов, состояние которых может быть значительно улучшено после данной операции. К таким традиционным показаниям, как атриовентрикулярные блокады и синдром слабости синусового узла, добавляются пациенты с гипертрофическими и дилатационными кардиопатиями, рядом тахиаритмий, бифасцикулярными блокадами, гиперчувствительностью каротидного синуса, нейрокардиальными синкопами.

Имплантируя постоянные кардиостимуляторы постоянно приходится решать следующие вопросы:

– принесет ли конкретному пациенту пользу кардиостимулятор, какой тип пейсмекера обеспечит максимальные преимущества, какие должны быть выбраны электроды и в какие области сердца позиционированы;

– как обеспечить многолетнюю надежность и эффективность функционирования стимулирующей системы в меняющихся клинических условиях.

Ответы на эти вопросы определяют лечебную тактику в каждом конкретном случае, а профессионализм их решения – судьбу пациента. Во многих случаях имплантация постоянного стимулятора является лишь одним из аспектов лечения и может сочетаться с медикаментозной терапией, радиочастотной аблацией, вмешательством на коронарных сосудах и др., что требует учета данных особенностей при наблюдении за пациентом и в определении параметров работы ЭКС. Важность последующего наблюдения не может быть переоценена, так как оптимальную пользу имплантированное устройство приносит, когда подстраивается под меняющиеся клинические условия.

Ниже приведены основные показания для имплантации электрокардиостимулятора.

1. Показания к имплантации однокамерного предсердного ЭКС:

А) Синдром слабости синусового узла с приступами Морганьи–Эдемса–Стокса (МЭС) при условии сохраненной атриовентрикулярной (АВ) проводимости;

Б) Синдром слабости синусового узла с пароксизмами фибрилляции предсердий при условии сохраненной АВ проводимости (тахи-брадивариант);

В) Синдром слабости синусового узла, проявляющийся хронической брадикардией, которая приводит к развитию аритмогенной ХСН.

2. Показания к имплантации однокамерного желудочкового ЭКС:

А) Преходящая АВ блокада II–III ст. с приступами МЭС при условии редких эпизодов брадикардии;

Б) Преходящий или хронический синдром Фредерика (АВ блокада III ст. при наличии фибрилляции или трепетания предсердий);



В) Врожденная полная АВ блокада в детском возрасте (менее 5 лет) при наличии приступов МЭС, критической для данного возраста брадикардии или объективных признаков развития аритмогенной ХСН.

3. Показания к имплантации двухкамерного ЭКС:

А) АВ блокада III ст. приобретенного характера;
Б) АВ блокада II ст. с приступами МЭС;
В) АВ блокада I ст. в сочетании с бифасцикулярной блокадой;

Г) АВ блокада II ст. или I ст. в сочетании с фасцикулярной блокадой, когда пациенту требуется дополнительная антиаритмическая терапия, которая может привести или приводит к усугублению блокады и появлению соответствующей симптоматики;

Д) Врожденная полная АВ блокада в подростковом возрасте;

Е) Врожденная полная АВ блокада в детском возрасте при наличии приступов МЭС, критической для данного возраста брадикардии или объективных признаков развития аритмогенной ХСН.

В настоящее время в странах запада имплантируются около 400 ЭКС на млн. населения. С 2008 г. в Республиканском специализированном центре кардиологии функционирует отделение «ЭФИ и хирургическое лечение сложных аритмий сердца». С 2009 г. в вышеуказанном отделении производится имплантация как однокамерных, так и двухкамерных электрокардиостимуляторов.

В настоящей публикации мы приводим данные пациента с персистирующей формой трепетания предсердий с неустойчивой гемодинамикой, частыми приступами сердцебиения сопровождающиеся синкопе, который нуждался в антиаритмической терапии кордароном, на фоне которого наступила стойкая симптоматическая брадикардия, в связи с чем больному было рекомендована и успешно проведена имплантация ЭКС.

Больной А., 1979 г.р., поступил в «Отделение электрофизиологических исследований и хирургического лечения сложных видов аритмий сердца» РСЦК РУз в плановом порядке 24 июня 2010 г.

Диагноз: Состояние после ушивания дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП) (1991). Персистирующая форма трепетания предсердий с неустойчивой гемодинамикой. Состояние после сердечно-легочной реанимации от (07.02.2010).

При поступлении предъявлял жалобы на приступы сердцебиения начинающиеся внезапно, сопровождающиеся синкопальным состоянием, общей слабостью, головокружением, одышкой, а также на сердцебиения при физической нагрузке.

Из анамнеза: В 1991 г. перенес операцию по поводу дефекта межжелудочковой перегородки,

выполнено ушивание дефекта. После операции состояние стабилизировалось, вернулся к активному образу жизни. В январе 2010 г. периодически начал отмечать короткие приступы сердцебиения продолжительностью несколько секунд, на которые больной не обращал внимания. В феврале месяце на фоне внезапного приступа сердцебиения потерял сознание. Очнулся лежа на полу, отмечалось непроизвольное мочеиспускание. Была вызвана машина скорой помощи и больного доставили в РНЦЭМП, где на ЭКГ зарегистрировано трепетание предсердий с проведением 2:1. Через день больной в отделении кардиореанимации на фоне продолжающегося трепетания предсердий вновь потерял сознание на фоне проведения 1:1 (рис. 1). Были проведены реанимационные мероприятия, дефибрилляция, после чего восстановился синусовый ритм на короткое время с последующим переходом в трепетание предсердий с проведением 2:1. Больной обратился в РСЦК, ему был назначен кордарон по схеме, на фоне которого вновь восстановился синусовый ритм и была диагностирована дисфункция синусового узла, синусовая брадикардия, миграция водителя ритма (рис. 2). Однако через несколько дней вновь диагностирована трепетание предсердий с проведением 2:1.

В связи с жизнеугрожающей брадиаритмией на фоне синусового ритма и жизнеугрожающих эпизодов трепетания предсердий с проведением 1:1, больному показаны имплантация ЭКС и антиаритмическая терапия для удержания синусового ритма.

Объективно. Патологии со стороны внутренних органов не выявлено. Тоны сердца приглушены, аритмичные за счет трепетания предсердий с проведением 2:1 и с частотой сердечных сокращений 84 в минуту. АД 110/70 мм рт.ст.

Лабораторные анализы. Общий анализ крови: Нб–124 г/л. Эритроциты – 4,29, Лейкоциты – 4,5, п/я–3, с/я–57, эозинофил – 3, лимфоциты – 34, моноциты – 3, СОЭ–5 мм/ч. Общий анализ мочи: уд. вес 1015, реакция кислая, белок-авс. Лейк.1–2/ураты.

Коагулограмма. Протромбиновое время – 23,8 сек., актив. протромбин по Квику – 36,2%. МНО – 1,96. АЧТВ – 28,7 сек, фибриноген – 2,0 г/л.

ЭхоКГ. Ао–36 мм. ЛП–31 мм. КДР–65 мм. КСР–43 мм. ФВ–60%. МЖП–10 мм. ЗСЛЖ–9 мм. ПЖ–42 мм. Дилатация ЛЖ и правых отделов сердца ПП 41x48 мм. ПЖ апикально до 42 мм. Сократимость ЛЖ сохраненная. МЖП с небольшой дискинезией. Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. Гипертрофии свободной стенки ПЖ нет. Аортальный клапан без особенностей. МК и ТК интактны. Рестриктивный тип наполнения желудочков. Перикард без особенностей. Потoki ламинарные.

ЭКГ при поступлении: RR=0,68, QRS=0,24. Трепетание предсердий с ЧСС 84 уд.мин. с проведением 2:1. Полная блокада ПНПГ. ЭОС отклонена влево. Признаки гипертрофии ЛЖ (рис. 3).

Имплантация электрокардиостимулятора. Пациенту под местной анестезией Sol. Novocaini – 0,5% – 60 ml, произведен разрез длиной 4 см в левой подключичной области. Выделена v. Cefalica и через нее проведен электрод и установлен в области верхушки правого желудочка. Проведен замер параметров установленного эндокардиального электрода, которые были удовлетворительными (табл. 1). После фиксации электрода проведен повторный замер параметров. После создания подкожного ложа произведена имплантация электрокардиостимулятора в созданное ложе. Ушивание ложа электрокардиостимулятора и раны. Установлены постоянные параметры ЭКС путем программирования последней (табл. 2).

Параметры ЭКС

Параметры электрокардиостимулятора	
Режим стимуляции	VVI
Нижний предел стимуляции	60
Чувствительность, мВ	2,4
Амплитуда, В	4,0
Длительность импульса, мс	0,5
Полярность (стим./чувств-ть)	bi/bi

Таблица 1

Параметры установленного эндокардиального электрода

Параметры желудочкового электрода	
Чувствительность, мВ	>12 мВ
Порог стимуляции, В	0,5
Длительность импульса, мс	0,5
Сопrotивление, Ом	990 Ом

На фоне антиаритмической терапии кордароном 200 мг/с, конкором 2,5 мг/с синусовый ритм не восстановился, в связи с чем больному была рекомендована электроимпульсная терапия с целью восстановления синусового ритма. 3.07.10 г. проведена электрическая кардиоверсия с электрическим разрядом 75 Дж, с первого раза восстановлен синусовый ритм. Послеоперационное течение гладкое, рана зажила первичным натяжением. При выписке гемодинамика стабильная, АД=100/60 мм рт.ст., сердцебиений не отмечает, на ЭКГ ритм синусовый с ЧСС 68 уд. мин. в момент ЧСС ниже 60 уд.мин. регистрируется ритм ЭКС в режиме VVI (рис. 4).



Рис. 1. Трепетание предсердий с ЧСС 180 уд. в мин. с проведением 1:1.

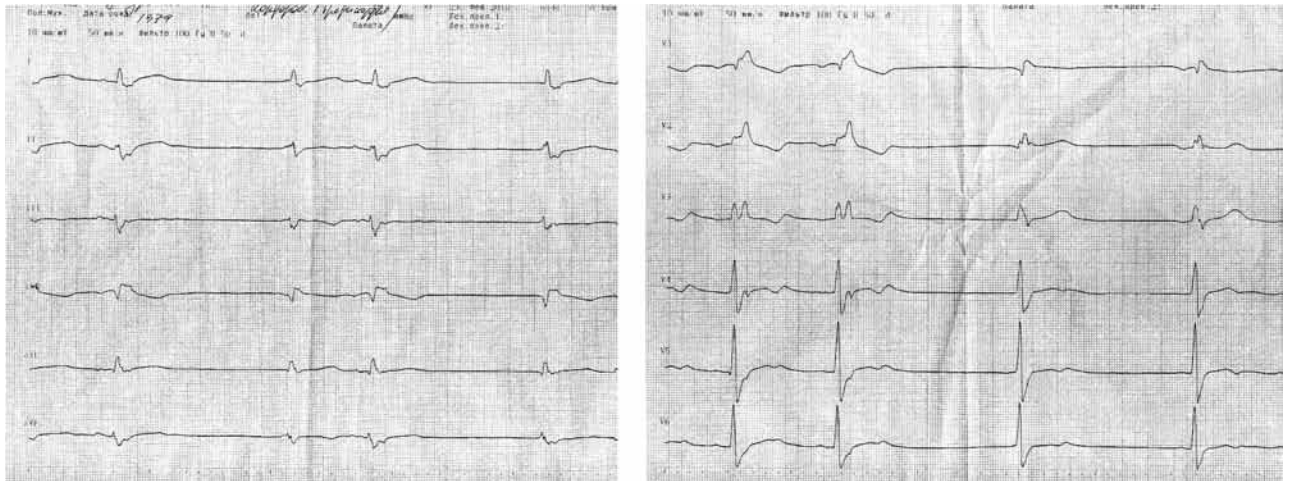


Рис. 2. Дисфункция синусового узла, синусовая брадикардия и миграция водителя ритма на фоне лечения кордароном до имплантации ЭКС.

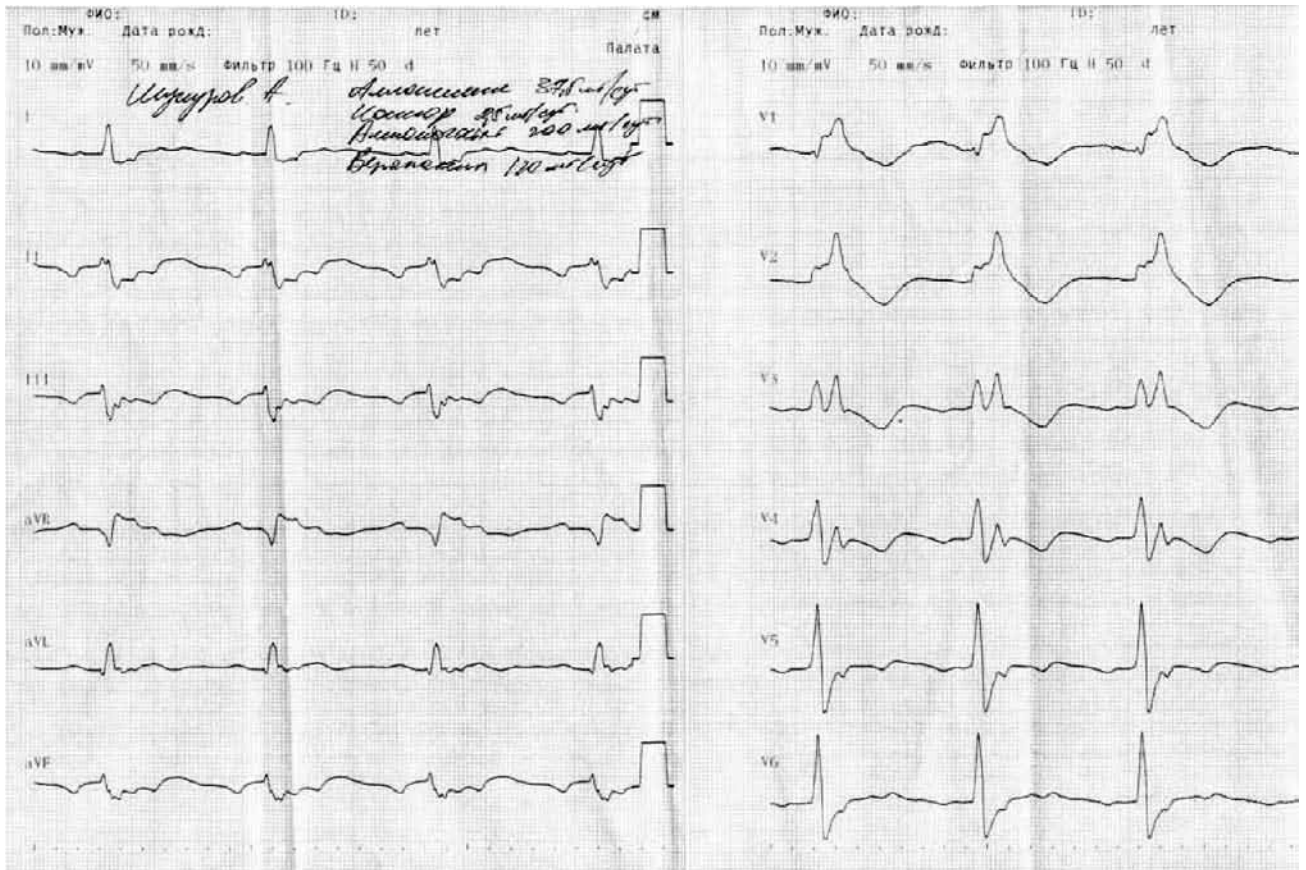


Рис. 3. Трепетание предсердий с проведением 2:1.

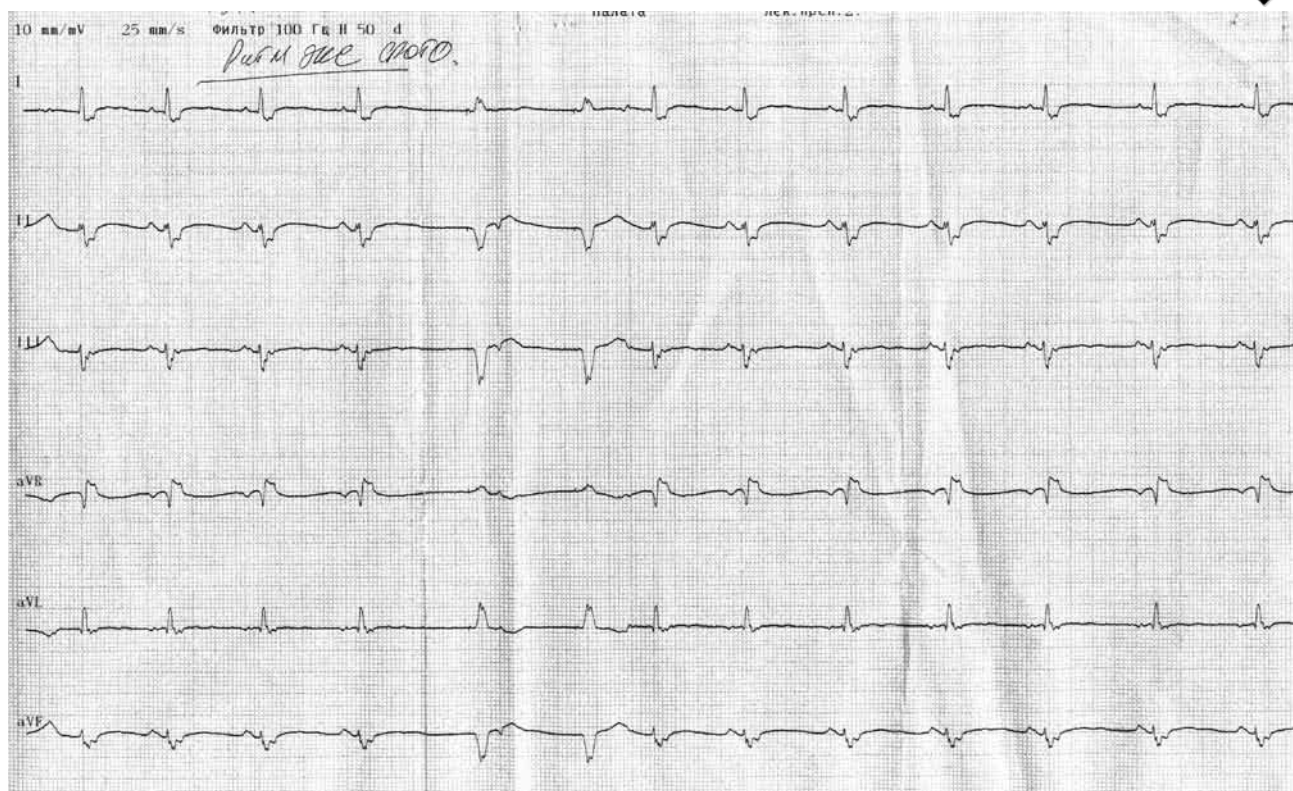


Рис. 4. Синусовый ритм. При ЧСС ниже 60 уд. в мин. ритм ЭКС (5–6 комплексы).

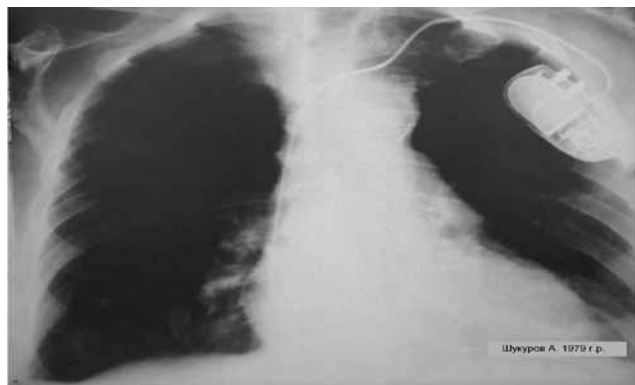


Рис. 5. Обзорная рентгенограмма грудной клетки. Вид ЭКС и электрода, фиксированного на верхушке правого желудочка.

ХМЭКГ. Максимальная ЧСС – 68 уд. мин. в 22:50:44. Минимальная ЧСС – 60 уд. мин. ритм ЭКС в 02:06:54. Базовый ритм синусовый с полной блокадой ПНПГ, ритм ЭКС при ЧСС ниже 60 уд. мин. Пауз не обнаружено. Других НРС и изменений ST-T ишемического характера не выявлено.

Рентгенограмма. Обзорная рентгенограмма грудной клетки показала стабильную фиксацию электрода в области верхушки правого желудочка.

Пациент на 7-е сутки после операции и после снятия швов с послеоперационной раны выписан домой под наблюдение кардиолога по месту жительства в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, за короткий период – чуть больше 45 лет кардиостимуляция изменилась в плане анатомических подходов, медицинского персонала и оснащения, необходимого для имплантации.

Имплантация ЭКС относится к одному из немногих методов лечения, польза которого не нуждается в доказательствах подобно тому, как не нуждается в доказательствах необходимость операции при флегмонозном аппендиците или необходимости антибиотикотерапии при бактериальной пневмонии [1]. Летальность среди больных блокадой высоких степеней в первый год с момента проявления первых признаков нарушения проводимости составляет 50% [2, 3, 4, 5, 6]. Терапия с использованием кардиостимуляторов достигла очень высокого уровня, пройдя путь от большого однокамерного прибора с фиксированной частотой стимуляции до миниатюрной двухкамерной системы, значительно улучшающей качество жизни пациентов [7, 8, 9].



ЛИТЕРАТУРА

1. Attuel P., Danilovic D., Konz K.H. et al. Relationship between selected overdrive parameters and the therapeutic outcome and tolerance of atrial overdrive pacing. PACE. 2003; 26: 257 – 63.
2. ESC Guidelines on Management of Syncope – Update 2004. Europace, 2004. – Vol.6. – P. 467
3. Kenny R.A., Ingram A., Bayliss J., Sutton R. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. Lancet 1986; 1:1352–5.
4. Ranganathan N., Dhurandhar R., Phillips J.H., Wigle E.D. His Bundle electrogram in bundle-branch block. Circulation 1972; 45:282–94.
5. Sheldon R., Splawinski J., Killam S. Reproducibility of isoproterenol tilt-table test in patients with syncope. Am J Cardiol. 1992; 69: 1300–1305.
6. Siddon H., Sowton E. Cardiac pacemaker. Springfield Charles C. Thomas Publisher 1967:102.
7. Шальдах М. Развитие электротерапии сердца – перспективы. //Progress in Biomedical Research – 1999. – Vol. 4, №2, p. 181–183.
8. Camm A.J. The atrial fibrillation therapy study. PACE. 2002; 24: 554A.
9. Carlson M.D., Gold M.R., Ip J., et al. Dynamic overdrive pacing decreases symptomatic atrial arrhythmia burden in patients with sinus node dysfunction. Circulation. 2001; 104: II – 38.

ПЕРИПАРТАЛЬНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

АБДУЛЛАЕВ С.П., ДАДАБАЕВА Н.А., АМИНОВА А.А., АЛИМОВА Ф.А.

Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент. Узбекистан.

Некоронарогенные болезни сердца до настоящего времени остаются одними из менее изученных кардиологических заболеваний. Внедрение в клиническую практику эхокардиографии (ЭхоКГ) позволило выделить новые нозологические формы в группе некоронарогенных болезней миокарда – кардиомиопатии (КМП). Наименее исследованной формой КМП является перипартальная КМП (ППКМП). По современным представлениям это редкое, опасное для жизни заболевание неизвестной этиологии, которое развивается в околородовой период у ранее здоровых женщин. Главный клинический синдром при ППКМП – застойная сердечная недостаточность (СН) с тяжелым течением и прогнозом: смертность составляет 25–56%. У выживших пациенток часто остается стойкая систолическая дисфункция сердца, приводящая к инвалидизации и необходимости кардиотрансплантации.

Как самостоятельная нозологическая форма ППКМП была описана E.Hall и E.Hafkesbring в 1937 г. под названием «токсическая постпартальная болезнь». Сведения об истинной частоте встречаемости ППКМП в настоящее время фактически отсутствуют. В США, где наиболее пристально изучают эту патологию в последние годы, частота ППКМП определяется как один случай на 3000–4000 живорожденных детей, что соответствует ежегодному появлению 1000–1300 женщин, больных ППКМП.

Факторы риска развития ППКМП, упоминаемые в литературе, включают многоплодную беременность, преэклампсию, гестационную артериальную гипертензию, повторную (нередко и первую) беременность у женщин старше (иногда и моложе) 30

лет, негроидную расу, неблагоприятные социально-экономические условия.

Этиология этого заболевания неизвестна. Обсуждается возможное воздействие инфекционных (вирусных), аутоиммунных, метаболических, генетических факторов, влияние которых облегчается гемодинамическими изменениями, характерными для беременности.

Клиническая картина заболевания включает симптомы застойной СН, преимущественно левожелудочковой. Больных беспокоит быстрая утомляемость, слабость, плохая переносимость физических нагрузок, одышка, сухой кашель и отеки. При осмотре можно обнаружить набухание шейных вен, увеличение размеров сердца, появление новых шумов регургитации над митральными клапанами, застойные хрипы в легких. На ЭКГ выявляется тахикардия, низкий вольтаж зубцов, АВ-и внутрижелудочковые блокады, экстрасистолия, диффузные нарушения процессов реполяризации. Обязательным условием для диагностики является использование ЭхоКГ, которая позволяет установить наличие и степень систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и одновременно исключить другие причины СН. Для определения ППКМП используются диагностические критерии, предложенные J.G.Demakis, S.H.Rahimtoola et al. в 1971 году.

1. Классические критерии:

- появление застойной СН на последнем месяце беременности или в течение 5 месяцев после родов;
- отсутствие причины для СН;
- отсутствие заболеваний сердца до последнего месяца беременности.



2. Дополнительный критерий:

– систолическая дисфункция ЛЖ сердца в виде снижения фракции укорочения и скорости укорочения круговых волокон миокарда и снижения фракции выброса, выявляемая с помощью ЭхоКГ.

Лечение больных ППКМП следует проводить под наблюдением ряда специалистов: акушеров, кардиологов, перинатологов, неонатологов. Оно направлено на уменьшение симптомов СН, профилактику тромбоэмболических осложнений, предупреждение внезапной смерти вследствие появления тяжелых нарушений сердечного ритма. Это заключается в ограничении поваренной соли в диете, назначении диуретиков, вазодилататоров, дигоксина. Ингибиторы АПФ противопоказаны во время беременности по причине их тератогенности, но после родов они становятся основными препаратами. Использование селективных β -адреноблокаторов и антагонистов кальция (препаратов амлодипина) также является обоснованным. Из-за наличия риска тромбоэмболических осложнений с осторожностью следует применять антикоагулянтную терапию: до родов нефракционированным гепарином, после родов – варфарином. Нарушения сердечного ритма лечатся по общим правилам. Ниже представлен случай из клинической практики, иллюстрирующий течение ППКМП.

Б-ная Е., 20 лет, через 3 месяца после рождения 1-го ребенка поступила в 1-ю Клинику ТМА. Во 2-й половине беременности появились нарушения ритма сердца. После родов аритмия уменьшилась. Однако постепенно нарастала одышка, сначала при физических нагрузках, затем в покое. Неоднократно получала стационарное лечение. Постоянно принимает таллитон, кораксан, верошпирон, тромбоасс, моносан, фуросемид и тромбекс. Поступила 25.09.10 г. в КРО с жалобами на тяжесть за грудиной, чувство нехватки воздуха, одышку, тошноту, головокружение, кашель с кровавистой мокротой и общую слабость. При объективном осмотре состояние тяжелое. Кожа влажная, чистая. Видимые слизистые бледно-розовой окраски. Периферические лимфузлы не увеличены. На ногах заметные отеки. Грудная клетка без деформаций. При аускультации в легких на фоне везикулярного дыхания застойные хрипы. ЧДД – 24 в мин. В нижних отделах слева ослабленное дыхание и притупление перкуторного звука. Границы относительной тупости сердца

расширены во все стороны: справа на уровне IV межреберья на +1 см правее от правой парастернальной линии; верхняя граница на уровне 3-межреберья по левой парастернальной линии; левая – на +1 см левее от левой среднеключичной линии. Тоны сердца глухие. Слабый систолический шум на верхушке. АД–110/70 мм рт. ст., Пульс–90 уд./мин. аритмичен за счет экстрасистол. Живот мягкий, б/б. Печень увеличена на +3+4 см. Селезенка не увеличена.

Результаты обследования. Общ.ан. крови: Нв–80–90 г/л, ЦП–0,8; Эр.–2,9–3,5; L–7,0–4,0; СОЭ–20–4 мм/час. Общ.ан.мочи: к-во–40,0; цвет-с/ж; белок-отсут.; осадок мочи в норме. Коагулограмма: Тромботест-VI; фибриноген–222 мг%; ПТИ–72%; АЛТ–0,6; АСТ–0,3; билирубин–12,8; мочевины–7,0; креатинин–0,05; общий белок–78,5 г/л; Сахар крови–4,8 ммоль/л. Пролактин 23,1 нг/мл (в норме – 1,2–15,5). На ЭКГ-синусовый ритм с ЧСС 105 в 1 мин. Отклонение ЭОС влево. Гипертрофия л/ж. Дистрофические изменения в миокарде. Частая желудочковая экстрасистолия. ЭхоКС: размеры сердца увеличены. КДРЛЖ–5,52; КСРЛЖ–4,43; ФВ–40%; ЛП–4,0. Амплитуда раскрытия МК уменьшена. Гипокинезия стенок л/ж. Допплер: Митральная регургитация 2 ст. Вероятно наличие пристеночного тромба на ножке в полости ЛЖ. КТ грудной клетки: Кардиомегалия. Левосторонняя плевропневмония. КТ-признаки тромба левой легочной артерии. Осмотр невролога: ЦВБ. В зоне задней черепной ямки справа признаки ишемического инсульта на фоне сердечной патологии.

Проведено лечение: внутрь – изотаб, лозап, кораксан, тромбоасс, верошпирон, преднизолон 20 мг/сут., лодигрель, таллитон, ранитидин. В инъекциях – хлорид калия+глюкоза+инсулин; фуросемид, дигоксин, цеффастан, гентамицин, гепарин.

После проведенного лечения состояние больной несколько улучшилось, она была выписана на амбулаторное лечение под наблюдением кардиолога.

ВЫВОДЫ

Таким образом, исследования последних лет позволили выявить новую нозологическую форму осложненного течения беременности и первых месяцев послеродового периода, влияющую на прогноз жизни и смерти женщин детородного возраста, определить ее основные клинико-диагностические характеристики и врачебную тактику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy //Eur. Heart J. 2003, 24 (8). P. 761–781.
2. Lampert M., Lang R.M. Peripartum cardiomyopathy //Am. Heart J., 1995. № 130. P. 860–870.
3. Demakis J.G., Rahimtoola S.H., Sutton G.C. et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy //Circulation, 1971, №44. P. 1053–1061.
4. Елисеев О.М. Сердечно-сосудистые заболевания у беременных. 2-е изд. Перераб. и доп. М.: Медицина, 1994, С. 320.



ВЛИЯНИЕ ГРИБОВ РОДА CANDIDA НА АТЕРОГЕНЕЗ И ЕГО ДЕСТАБИЛИЗАЦИЮ

НУРГЕЛЬДИЕВА М.Д., ХОДЖАКУЛИЕВ Б.Г.

Государственный медицинский университет Туркменистана, г. Ашхабад. Туркменистан

SUMMARY

THE INFLUENCE OF FUNGUS OF GENUS CANDIDA AT ATHEROGENESIS AND ITS DESTABILIZATION

Nurgeldieva M.D., Hodzhakuliev B.G.

The State medical university of Turkmenistan, Ashkhabad, Turkmenistan

The Purpose of the study was to research the possible influence the fungus of the genus Candida at atherogenesis and its destabilization. Eighty patients with acute coronar syndrome were examined: 59 (73,75%) were men and 21 (26,25%) were women, at age from 29 before 85 years, middle age $60,14 \pm 10,78$ years. All patients were defined by level TNF- α , presence or absence antibodies class IgG and IgM to Candida albicans, and lipid spectrum. We were designed and used the method of presence microorganism in the contents of atherosclerosis plaque. This method was used for finding fungous microflora in undamaged atherosclerosis plaques of the aorta, taken during autopsies that were reformed within 24 hours of death. The Antibodies of the class IgM to Candida albicans were not founded anyone. Thirty patients (37,5%) tested negative to antibodies of the class IgG to Candida Albicans. The TNF- α was defined by 11 patients (36,7%), middle level has $511,73 \pm 195,80$ pg/ml. in another group, consisting of 50 patients tested positive to antibodies of the class IgG to Candida albicans, TNF- α was defined by 35 patients (70%), middle level has $317,26 \pm 259,91$ pg/ml. We did not find if the presence or absence of antibodies of class IgG to Candida albicans and TNF- α made any difference in the lipid spectrum.

Upon examination of 20 samples of atherosclerosis plaques, fungus of genus Candida was found in 6: absolute majority dominated the Candida krusii and Candida grabrata, single colonies of Candida tropicalis and one colony of Candida albicans. We expect that fungus of genus Candida induce inflammation of the wall of the vessel and may conduce the development of atherosclerosis.

Key words: fungus of genus Candida, atherogenesis, lipid spectrum, atherosclerosis plaques, colonies of Candida, inflammation of the vessel

В последнее время широкое распространение получила воспалительная теория, согласно которой «Атеросклероз есть хронический воспалительный ответ артериальной стенки, инициированный некоторыми формами повреждения эндотелия». Причем под «повреждением» понимается не механическое нарушение целостности, а дисфункция эндотелиального слоя интимы [1–3]. Причины, приводящие к дисфункции эндотелия и развитию хронического воспаления при атеросклерозе, до конца не выяснены. В настоящее время рассматривается возможная роль в этиологии атеросклероза как микробной и вирусной, так и грибковой инфекции [4–10].

Цель исследования. Изучение возможного влияния грибов рода Candida на атерогенез и его дестабилизацию.

Материал и методы исследования. Методом случайной выборки из числа больных острым коронарным синдромом, поступивших на стационарное лечение в больницу с научно-кли-

ническим центром кардиологии, нами были обследованы 80 человек. Из них 59 (73,75%) мужчин и 21 (26,25%) женщина, в возрасте от 29 до 85 лет (средний возраст $60,14 \pm 10,78$ лет). Всем больным с подтвержденным острым коронарным синдромом в течение первых двух часов с момента поступления в стационар проводилось стандартное биохимическое и общее исследование крови, остатки сыворотки собирались одноразовым наконечником в микропробирки для последующего определения уровня ФНО- α . Методом ИФА были исследованы все образцы сывороток на наличие или отсутствие антител класса IgG и IgM к Candida albicans, а также определяли липидный спектр крови. Общий холестерин и триглицериды определяли на биохимическом анализаторе Technicon RA 1000 (Bayer). Холестерин липопротеинов высокой плотности определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Huma Star 80 (Human) с использованием реактивов фирмы Human. Уровень липо-

протеинов низкой плотности вычисляли по формуле ХС ЛПНП=ОХ- (ХС-ЛПВП+ТГ/2,2).

Нами был разработан и использован способ определения наличия микроорганизмов в содержимом атеросклеротической бляшки, основанный на методе культуральной диагностики. Способ использовался для обнаружения грибковой микрофлоры в неповрежденных атеросклеротических бляшках аорты, взятых во время аутопсии, при условии, что с момента смерти прошло не более 24 часов. Посев содержимого бляшки производили на среду Сабуро с пересевом на HiCrome Candida Differential Agar (производства HIMEDIA Россия–Индия). Всего использовали материал взятых с 20 аутопсий.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета анализа данных программы Microsoft Office Excel 2007. Сравнения групп проводились с применением t-критерия Стьюдента и критерия χ^2 для сравнения непараметрических величин.

Результаты и обсуждение. При анализе данных общего и биохимических обследований крови было выявлено, что у 42 из 80 больных на момент поступления в стационар СОЭ был выше 12 мм/ч, среднее – $22,23 \pm 9,32$ мм/ч, а уровень лейкоцитов составил $9,77 \pm 3,29 \times 10^{12}/л$, что указывает на наличие в организме асептического воспалительно-

го процесса. Результаты ИФА показали, что ни у одного из 80 больных не обнаружился антитела класса IgM к *Candida albicans*, что исключает обострение хронического кандидоза или наличие острого процесса, вызванного данным грибом в прошедшие две недели. Негативными к антителам класса IgG к *Candida albicans* оказались 30 больных из 80 (37,5%).

Больные были разделены на две группы по отношению к IgG *Candida albicans*: I группа – негативная и II группа – позитивная. В ходе обследований было выявлено, что в I группе (30 больных) ФНО- α определен у 11 больных (36,7%), средний уровень составил $511,73 \pm 195,80$ pg/ml. Во II группе, состоящей из 50 больных, ФНО- α определен у 35 больных (70%), средний уровень составил $326,68 \pm 259,91$ pg/ml.

Расчет непараметрического критерия согласия χ^2 подтвердил различие в частоте выработки ФНО- α в зависимости от наличия антител класса IgG к *Candida albicans*.

Дальнейшее деление больных на группы происходило с учетом наличия в сыворотке ФНО- α . Различие в уровнях ФНО- α в зависимости от наличия антител к *Candida albicans* также является достоверным ($p < 0,05$). Показатели анализов представлены в таблице ($M \pm m$).

	СА–ФНО– α –	СА–ФНО– α +	СА+ ФНО– α –	СА + ФНО– α +
Общ.ХОЛ	5,15 \pm 1,71	5,07 \pm 1,05	5,73 \pm 1,63	5,21 \pm 1,33
Х–ЛПВП	1,00 \pm 0,31	0,97 \pm 0,38	0,94 \pm 0,26	1,02 \pm 0,25
Х–ЛПНП	3,66 \pm 1,52	3,29 \pm 0,84	3,79 \pm 1,41	3,54 \pm 0,99
ТГ	1,32 \pm 0,68	1,78 \pm 1,18	2,26 \pm 1,67	1,50 \pm 0,75
ФНО– α	–	511,73 \pm 195,80* (36,7%)	–	317,66 \pm 261,56* (70%)

Примечание: * $p < 0,05$

В результате проведенных нами исследований содержимого атеросклеротических бляшек в 6 образцах из 20 были обнаружены грибы рода *Candida*: в абсолютном большинстве преобладали грибы *Candida krusei* и *Candida glabrata*, единичные колонии *Candida tropicalis* и единственная колония *Candida albicans*.

Полученные нами данные подтверждают выдвинутую P.Sastry гипотезу о том, что скрытая грибковая инфекция может играть роль в развитии атеросклероза [8].

Основываясь на полученных результатах, мы предполагаем, что грибы рода *Candida* могут индуцировать воспаление стенки сосуда, что в свою очередь может привести к развитию атеросклероза. Однако на данном этапе исследований не представляется возможным утверждать, что повреждение стенки сосуда грибами первично, так

как грибы способны существовать и размножаться внутри фагоцитов и могут попасть в бляшку вместе с фагоцитом в момент его миграции в интиму сосуда [11]. Но у лиц, имеющих антитела класса IgG, к *Candida albicans* ОКС достоверно развивается чаще, нежели у лиц, не имеющих к данному инфекту антител, и протекает при менее выраженном воспалительном процессе. Нами не было обнаружено существенного различия в липидном спектре крови больных в зависимости от наличия или отсутствия антител класса IgG к *Candida albicans* и ФНО- α в крови больных.

Практическое отсутствие среди высеянных колоний *Candida albicans* и преобладанием *Candida krusei* и *Candida glabrata* отражает данные о том, что в последнее время количество кандидозов, вызываемых *Candida albicans*, уменьшается и, наоборот, вызываемых *Candida krusei* и *Candida*



grabrata увеличивается [11,12]. Это объясняется широким применением антифунгицидного средства триазолового ряда флюконазола, к которому

высококочувствителен *Candida albicans*, но *Candida krusii* и *Candida grabrata* обладают природной устойчивостью [13, 14].

ЛИТЕРАТУРА

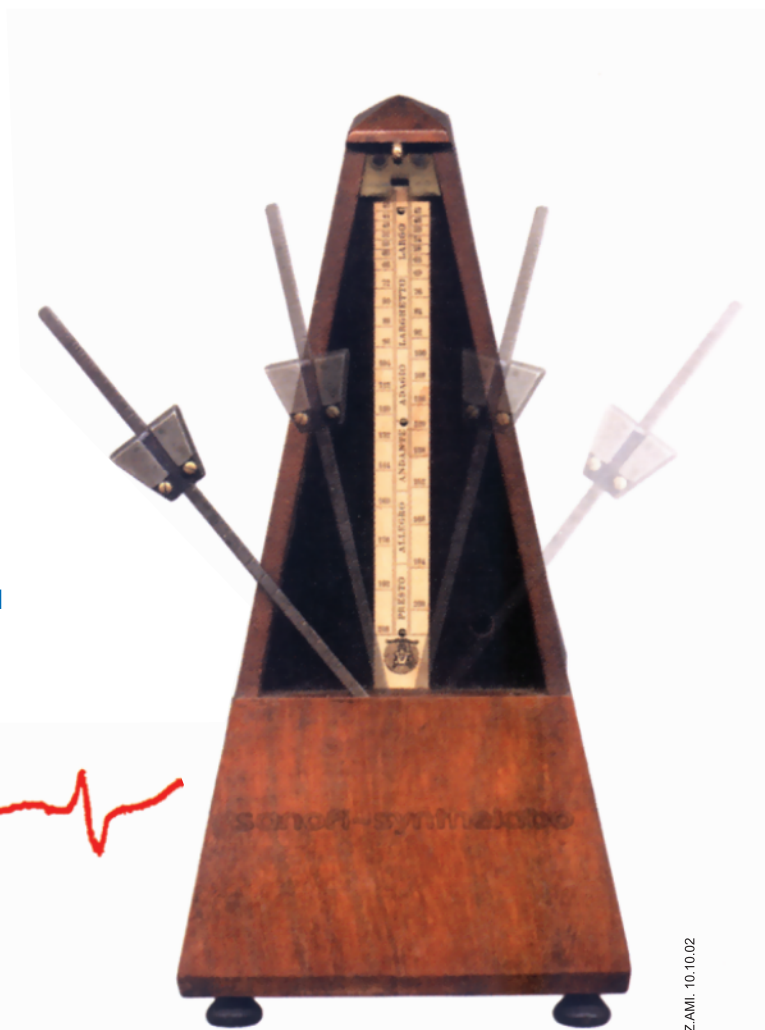
1. Лутай М.И. «Атеросклероз: современный взгляд на патогенез» http://banner.topping.com.ua/cgi-bin/pbn_click.cgi?763&4645129.
2. Моисеев В., Павликова Е., Мерай И. «Роль воспаления в процессах атерогенеза и в развитии сердечно-сосудистых осложнений» [http://click.hotlog.ru/?87123\[AD\]](http://click.hotlog.ru/?87123[AD])
3. Гуревич В.С. «Современные представления о патогенезе атеросклероза» http://media/bss/06_04/4.shtml::Sunday, 22-Apr-2007.
4. Абакумова Ю.В. «Об инфекционной природе атеросклероза и инфаркта миокарда» <http://www.rusmedserv.com/cardio/vosp.html>,
5. Ватулин Н.Т., Чупина В.А. «Инфекция как фактор развития атеросклероза и его осложнений» «Кардиология», №2, 2000, стр. 67–71.
6. Гусев Д.Е., Мартынова В.В., Пальцева Е.М., Родина А.В., Сыркин А.Л. «Антитела к *Mycoplasma Pneumoniae* у больных с различными формами ишемической болезни сердца» «Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия» 2009, №5, 9–11.
7. Шиу Б., Виира Е., Такер В., Фонг И. «Chlamidia pneumoniae (ХП), цитомегаловирус (Ц) и вирус Herpes simplex (ВГС) при атеросклерозе сонной артерии» «Международный медицинский журнал», №2'98, стр.136–138.
8. P.S.R.K.Sastry «Occult fungal infection is the underlying pathogenic cause of atherogenesis» «Medical Hypotheses» (2004) 63, 671–674.
9. Решетников В., Малютина С.К., Никитин Ю.П. «Частота выявлений некоторых инфекций у лиц с ишемической болезнью сердца». «Клиническая медицина», №2, 2008, стр. 33–37.
10. Ionita C.C., Siddigui A.H., Levy E.I., Hopkins L.N., Snyder K.V., Sibbons K.J. «Acute Ischemic Stroke and infections» J Stroke Cerebrovasc Dis. 2010 Jun 8.
11. Кузьмин В.Н. «Проблемы кандидозного вульвовагинита у женщин и современные подходы к его лечению». «Акушерство и гинекология» 2010, №1. стр. 50–52.
12. Olivier Leroy, MD; Jean-Pierre Gangneux, MD, PhD; Philippe Montravers, MD, PhD; Jean-Paul Mira, MD, PhD; François Gouin, MD, Jean-pierre Sollet, MD; Jacques Reynes, MD, PhD; Michel Rosenheim, MD; Bernard Regner, MD, PhD, Olivier Lortholary, MD, PhD «Epidemiology, Management, and Risk Factor for Death of Invasive *Candida* Infections in Critical Care: A Multicenter, Prospective, Observational Study in France (2005–2006)» «Critical Care Medicine» 2009; 37 (5): 1612–1618.
13. Торчинов А.М., Мазуркевич М.В., Мурачаева Л.Х. «Особенности терапии хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза» «Акушерство и гинекология», 2010, №1.
14. Мокроносова М.А., Самуйлова Т.Л., Арзуманян В.Г., Сверановская В.В., Гервазиева В.Б. «Клинико-микробиологическая оценка терапевтической активности противогрибковых препаратов у больных атопическим дерматитом, sensibilizированных к дрожжеподобным грибам». «Терапевтический архив» 1999, №11, стр. 37–41.

КОРДАРОН®

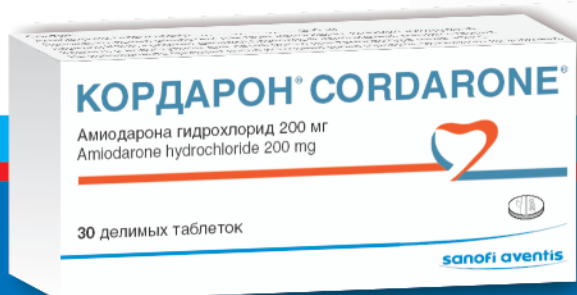
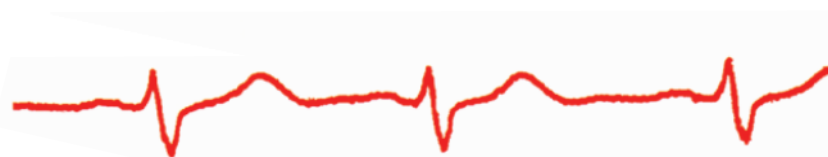
амиодарон

РАЗМЕРЕННЫЙ РИТМ - ОСНОВА ДОЛГОЙ ЖИЗНИ

- Эффективен при желудочковых и наджелудочковых нарушениях ритма
- Антиишемическое действие на миокард
- Отсутствие существенного угнетения сократительной способности миокарда*
- Достоверное снижение общей смертности у пациентов группы высокого риска (после перенесенного инфаркта миокарда и при недостаточности кровообращения*)



UZ.AMI.10.10.02



*Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators, Lancet, 1997; 350: 1417-1424

Представительство "Санofi - Авентис Групп" в Республике Узбекистан:
Республика Узбекистан, 100015, г. Ташкент, ул. Ойбека, 24
Тел.: (99871) 281 44 81, 281 46 28/29

sanofi aventis

Главное - здоровье

Плавикс®

Клопидогрел

Таблетки 75 мг

Инсульт

Инсульт

ОКС

ОКС

Плавикс® изучен в 9 больших клинических исследованиях, включавших более 130 000 пациентов*

ДОКАЗАНО ЖИЗНЬЮ

ЗПА

Доказанная защита
у широкого круга пациентов

*Исследования: CAPRIE, CURE, CREDO, MATCH, CLARITY, COMMIT, CHARISMA, CASPAR, CURRENT OASIS-7

С подробной информацией можно ознакомиться в инструкции по применению.

Информацию об эффективности и безопасности препарата Вы можете получить по телефону <горячей линии> (+99871) 150-19-95 (круглосуточно) Представительство компании "Санофи-Авентис Групп" в Республике Узбекистан: 100015, г. Ташкент, ул. Ойбека, 24. Тел.: (998 71) 281-44-81, 281-46-28/29



sanofi aventis

Главное – здоровье